
SANGRE

Trabajos en Hematología y Terapia Celular

Volumen 41, Suplemento 2, Octubre 2022

| www.revistasangre.com

ISSN: 0036-4355

LXIV Congreso Nacional de la SEHH
XXXVIII Congreso Nacional de la SETH
38th World Congress of the ISH

Barcelona, 6-8 de octubre, 2022

RESÚMENES DE COMUNICACIONES



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



PERMANER
www.permayer.com

Comités

Comité Organizador

Presidentes

Josep M.^a Ribera Santasusana
Dolors Tàssies Penella

Vocales SEHH

Isabel Badell Serra
Rubén Berrueco Moreno
Francesc Bosch Albareda
Enric Carreras Pons
Enric Contreras Barbeta
Cristina Díaz de Heredia
Jordi Esteve Reyner
Evarist Feliu Frasnado
Anna Ferrer del Álamo
David Gallardo Giralt
Ana Marín Niebla
José Tomás Navarro Ferrando
Josep Francesc Nomdedeu Guinot
Sergi Querol Giner
Susana Rives Sola
María Rozman Jurado
Antonio Salar Silvestre
Juan Manuel Sancho Cía
Josep Sarra Escarre
Jorge Sierra Gil
Anna Sureda Balari
Álvaro Urbano Ispizua

Vocales SETH

Pablo García de Frutos
Germán Las Heras Manso
Meritxell Nomdedeu Fabrega
Pavel Olivera Sumire
Elena Pina Pascual
Juan Carlos Souto Andrés
Miguel Ángel Torrente Marchante

Comité Científico de la SEHH

Presidenta

Dolores Caballero Barrigón

Comité

Ana Alfonso Piérola
Sara Alonso Álvarez
Valentín García Gutiérrez
Mercedes Gasior Kabat
Jorge Gayoso Cruz
Eva Giné Soca
Verónica González de la Calle
Inmaculada Heras Fernando
Salvador Payán Pernia
M.^a Jesús Peñarrubia Ponce
Manuel Pérez Encinas
Juan Manuel Sancho Cía
Josefina Serrano López
Pilar Solves Alcaina
David Valcárcel Ferreira (*programa educacional*)

Comité Científico de la SETH

Presidenta

Pilar Llamas Sillero

Comité

Javier Corral de la Calle
Pere Domènech Santasusana
M.^a Fernanda López Fernández
José Mateo Arranz (*programa educacional*)
Antonio Moscardó Martínez
Rosa Vidal Laso

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.revistasangre.permanyer.com>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permnyer@permnyer.com

ISSN: 0036-4355
Ref.: 7337AM221



www.permanyer.com

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La revista SANGRE es el órgano oficial de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2022. Publicado por Permanyer.

LXIV CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

38th WORLD CONGRESS OF THE ISH

Barcelona, 6-8 de octubre, 2022

SP-01

LOS ACIDOS GRASOS DE CADENA CORTA PRODUCIDOS POR LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON LNH MEJORA LA RESPUESTA A LA TERAPIA CAR-T CD19

García-Vicente Roberto¹, Rodríguez-García Alba¹, Gómez-Gordo Rubén², Ortega-Hernández Adriana², Ancos Raquel¹, Serrano Sandra¹, Modrego Javier², Leivas Alejandra¹, Valeri Antonio¹, Jiménez-Ubieto Ana¹, Sánchez-Pina Jose María¹, Paciello Maria Liz¹, Gómez-Garre Dulcenombre², Martínez-López Joaquín^{#1}, Linares María^{#3}

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H120-CNIO, CIBERONC, Madrid; ²Laboratorio de Biología Vascular y Microbiota, Hospital Clínico San Carlos-Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid; ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

Introducción: Los ácidos grasos de cadena corta (*short-chain fatty acids*, SCFAs), como el butirato, son metabolitos producidos por la microbiota intestinal que pueden afectar a la proliferación, activación y apoptosis de células inmunes. Previamente, nuestro grupo ha encontrado diferencias en la diversidad y composición de la microbiota de pacientes con LNH asociadas a la respuesta primaria al tratamiento con células CAR-T (García-Vicente et al. *Haematologica*. 2021;106(S2), 63).

Ahora, el objetivo de nuestro estudio ha sido analizar el papel pronóstico y mecanismos de acción de los SCFAs en estos pacientes.

Métodos: Se seleccionaron 24 pacientes con LNH tratados con CAR-T CD19 previo a la aféresis, siendo clasificados según su respuesta primaria en respondedores y no respondedores. En muestras de suero se cuantificaron los niveles circulantes de SCFAs mediante LC-MS. Además, se utilizó una muestra fecal para secuenciar el ARNr 16S microbiano y se analizó mediante QIIME2, usando PICRUST2 para predecir funciones metagenómicas. Linfocitos T fueron aislados de PBMCs de donantes sanos, cultivados en placa cubierta con anti-CD3/28 durante 72 horas y posteriormente expuestos a butirato. Finalmente, se realizaron curvas dosis-respuesta en líneas celulares de LNH expuestas a SCFAs durante 48 horas y se realizó una caracterización molecular mediante *western blot* y qPCR.

Resultados: El análisis de SCFAs circulantes reveló una mayor concentración de butirato en los pacientes que generaron respuesta al tratamiento (Fig 1A). De esta forma, hemos podido encontrar diferencias en la microbiota asociadas a la producción de SCFAs según la respuesta. Así, los pacientes respondedores presentaron una mayor abundancia relativa de grupos productores de SCFAs, especialmente butirato, como como *Butyricicoccaceae*, *Clostridiaceae* y *Oscillospiraceae* (Fig 1B). El análisis metagenómico, que permitió inferir el perfil funcional de la microbiota, concluyó que el microbioma de los respondedores estaba enriquecido

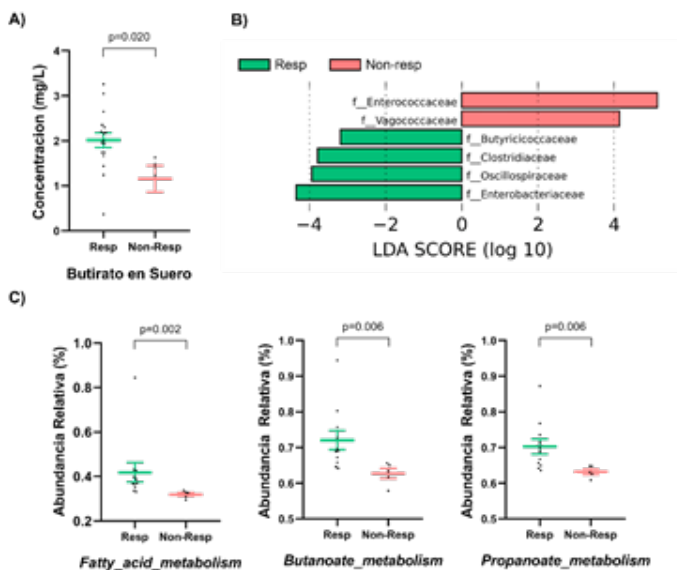


Figura 1. (A) Concentración de butirato en suero de pacientes (n=24) antes de la infusión de CAR-T. (B) Análisis LefSe (*Linear Discriminant Analysis Effect Size*) de abundancia de familias en la microbiota (n=16). (C) Abundancia relativa de predicción de vías metabólicas KEGG (n=16).

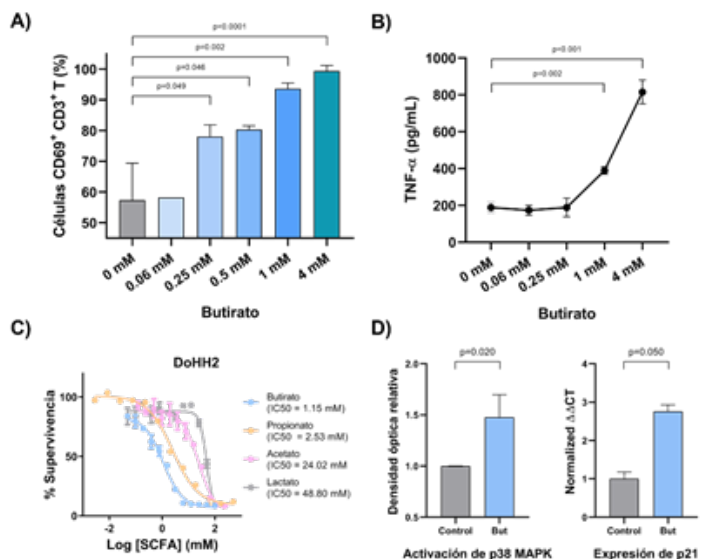


Figura 2. (A) Expresión del marcador de activación CD69 y (B) concentración de TNF- α en el sobrenadante de linfocitos T en presencia de butirato durante 24 horas (n=3). (C) Curvas de dosis-respuesta en línea celular de LNH (DoHH2) para SCFAs (D) Activación de p38 MAPK (fosforilación-p38/p38) y expresión de p21 en células DoHH2 expuestas a butirato 1 mM.

en rutas relacionadas con el metabolismo de los SCFAs (Fig 1C). De forma interesante, encontramos que el butirato potenciaba la activación de cultivos primarios de linfocitos T (Fig 2A-B). Finalmente, los SCFAs inhibieron la proliferación de líneas celulares tumorales de linfoma en el rango milimolar (Fig 2C), mediante la desregulación de la vía MAPK y la expresión de p21 (Fig 2D).

Conclusiones: Los resultados obtenidos en este trabajo confirman el impacto de la microbiota intestinal sobre la terapia CAR-T en pacientes con LNH. Específicamente, la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, se asocia con una mejor respuesta primaria. Este metabolito con propiedades bioactivas, podría mejorar la eficacia del tratamiento como posible coadyuvante o modificador químico de las células CAR-T.

Financiación: Este estudio ha sido financiado por un proyecto "Ideas Semilla" de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y por la Fundación CRIS Contra el Cáncer. R.G.V. disfruta de una Ayuda para la Formación de Profesorado Universitario (FPU19/04933) concedida por Ministerio de Universidades.

SP-02

IDENTIFICACIÓN DE SUBCLONES RESPONSABLES DE LA TRANSFORMACIÓN DE RICHTER EN FASES INICIALES DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Nadeu F¹, Royo R², Massoni-Badosa R³, Playa-Albinyana H¹, García-Torre B¹, Duran-Ferrer M¹, Delgado J¹, González M⁵, Climent F⁶, Bosch F⁷, López-Guillermo A⁴, Rossi D⁸, Gaidano G⁹, Puente XS¹⁰, García-Roves PM¹¹, Colomer D¹, Heyn H³, Maura F¹², Martín-Subero JI¹, Campo E¹

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; ²Barcelona Supercomputing Center (BSC), Barcelona, España; ³CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, España; ⁴Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, España; ⁵Biología Molecular e Histocompatibilidad, IBSAL-Hospital Universitario, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, España; ⁶Hospital Universitari de Bellvitge-Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, España; ⁷Department of Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España; ⁸Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; ⁹Division of Hematology, Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy; ¹⁰Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, Oviedo, España; ¹¹Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, España; ¹²Myeloma Service, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, USA

Introducción: La transformación de Richter (TR) es una evolución tumoral paradigmática en la que la leucemia linfática crónica (LLC), una neoplasia indolente de células B maduras, se transforma en un linfoma de alto grado, generalmente linfoma B difuso de célula grande (LBD-CG), confirmando un pronóstico adverso. Los mecanismos (epi)genómicos que dictan la TR y su dinámica temporal son, en gran parte, desconocidos. Los objetivos de este estudio fueron reconstruir la historia evolutiva de la TR y descifrar los procesos moleculares subyacentes.

Métodos: Caracterizamos el genoma completo (WGS), el epigenoma (metilación del ADN, H3K27ac, ATAC-seq) y el transcriptoma (RNA-seq), combinados con análisis de secuenciación de ADN/ARN de célula única y experimentos funcionales, de 19 pacientes con LLC que desarrollaron TR antes (n=3) o después del tratamiento con quimioterapia (n=6) y terapias dirigidas (inhibidores del receptor de células B (BCR) o BCL2, n=10). Analizamos 54 muestras longitudinales cubriendo hasta 19 años de evolución de la enfermedad.

Resultados: El perfil genético de la TR es independiente de los diferentes tipos de tratamiento y se caracteriza por un compendio de alteraciones en genes implicados en vías de ciclo celular, MYC y NF- κ B, frecuentemente alterados mediante un único evento catastrófico como cromotripsis y cromoplexia. El genoma de la TR también alberga la huella de procesos mutacionales relacionados con tratamientos de la fase de la LLC, lo que sugiere una diversificación temprana de los subclones que darán lugar a la transformación. En este sentido, la reconstrucción filogenética basada en la WGS y los análisis de secuenciación del ADN/ARN de célula única identificaron una diversificación muy temprana de LLC que condujo a la aparición de células con alteraciones genéticas *drivers* y perfiles transcripcionales de la TR ya en el momento del diagnóstico de la LLC. Estos pequeños subclones se mantuvieron latentes durante 6-19 años hasta su rápida expansión asociada con la transformación clínica. Si bien el metiloma de la TR refleja la identidad de su

célula de origen y historia proliferativa, la configuración de la cromatina y su programa transcripcional convergen en la sobreexpresión de reguladores del ciclo celular, receptores tipo Toll y genes relacionados con las vías de señalización de MYC, MTORC1 y OXPPOS, así como en una regulación a la baja de la vía del BCR. Este cambio fenotípico se relacionó con la activación de un conjunto de factores de transcripción. Experimentos in vitro confirmaron que las células de la TR tienen un mayor consumo de oxígeno y una menor señalización del BCR que las células de la LLC. La resistencia de la TR a la inhibición del BCR es concordante con sus niveles altos de OXPPOS y bajos de BCR, lo que se asemeja al LBD-CG-OXPPOS resistente a la inhibición del BCR. Por último, la inhibición de la vía de OXPPOS redujo significativamente la proliferación de las células de la TR en experimentos in vitro.

Conclusiones: Estos hallazgos demuestran la aparición temprana de subclones de la TR y revelan nuevas dianas terapéuticas para la, una vez expandida, agresiva transformación de Richter.

SP-03

AMPLIANDO LA DIVERSIDAD DEL TRANSCRIPTOMA DE LA HEMOSTASIA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE ARN HEPÁTICO HUMANO MEDIANTE NANOPOROS

Garrido Rodríguez P¹, Padilla Ruiz J¹, Ramos Molina B², Frutos Bernal MD³, Cifuentes Riquelme R¹, De la Morena Barrio ME¹, Bravo Pérez C¹, Vicente V¹, Lozano ML¹, Corral J¹, De la Morena Barrio B¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, CIBERER, Murcia; ²Grupo de Obesidad y Metabolismo, IMIB-Arixaca, Murcia; ³Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción: La identificación masiva de transcritos se ha basado hasta ahora en la secuenciación por lecturas cortas de ADNc y posterior ensamblado del transcriptoma con algoritmos específicos. Sin embargo, esto limita la identificación de ciertos transcritos. La secuenciación de cadena larga podría aportar más información sobre la diversidad transcripcional y por ende proteica, lo que afectaría a sistemas tan sensibles como la hemostasia. Este estudio explora las posibilidades de RNA-Seq de cadena larga por nanoporo para definir la diversidad del transcriptoma hepático humano, centrado en la variabilidad de los genes de la hemostasia.

Métodos: Se secuenció el ARNm de hígado de 15 pacientes sometidos a cirugía bariátrica con MinION y el kit SQK-RNA002. El ensamblado de novo se realizó con FLAIR v1.5.1 y GENCODE v39 como anotación de referencia. El resultado se filtró con SQANTI3 v4.1.3. Se seleccionaron los genes implicados en hemostasia según la ISTH (https://www.isth.org/page/GinTh_GeneLists).

El estudio de las muestras fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y los pacientes prestaron consentimiento informado.

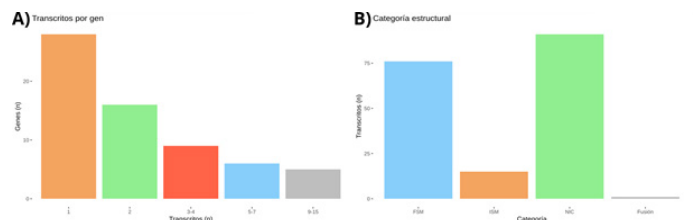


Figura 1. Análisis de transcritos para genes de la hemostasia identificados mediante secuenciación por nanoporos del ARNm de 15 muestras de hígado humano. A) Número de isoformas por gen. B) Tipos de transcritos detectados: FSM (full-splice match, correspondencia directa con la referencia), ISM (incomplete splice match, fragmento correspondiente a la referencia), NIC (novel in catalog, nueva combinación de puntos de corte ya conocidos), fusión (forma que abarca más de un gen).

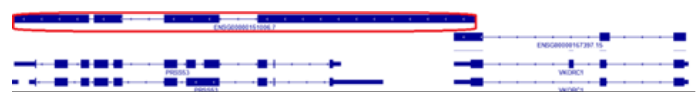


Figura 2. Transcrito de fusión identificado en este estudio que implica a los genes PRSS53 y VKORC1.

Resultados: La secuenciación generó 4,8M de lecturas con 789 bases de media, asignables a 11155 genes. Se identificaron 4570 nuevos transcritos potenciales, ausentes en GENCODE.

Para los 98 genes de hemostasia se reportaron 183 isoformas de 63 genes, todas salvo 3 identificadas en dos o más pacientes. El 55% presentó más de una isoforma, siendo el más variable el del fibrinógeno gamma (FGG), con 15 (Fig.1A). La mitad de los transcritos ya estaban descritos, siendo 92 nuevos, de los que 91 se debían a nuevas combinaciones de puntos de corte canónicos (Fig.1B). De estos, 48 presentaban retención intrónica y 43 distintas combinaciones de exones. Según predicciones, solo 20 de las nuevas formas sufrirían degradación por mutación terminadora. La mayor parte de transcritos mostraron bajo nivel de expresión (114, TPM<10), pero 69 (22 nuevos) tenían expresión media-alta.

Destacó la identificación de un posible transcrito de fusión de los genes vecinos PRSS53 y VKORC1 (Fig.2).

Conclusiones: La secuenciación de RNA por nanoporos duplica la diversidad transcripcional de las técnicas convencionales gracias a la secuenciación directa del ARN y las lecturas largas. Este estudio con 15 muestras de hígado humano identificó nuevos transcritos del sistema hemostático que podrían generar nuevas proteínas, ampliando la variabilidad de este y cuya implicación fisiológica y patológica, así como su impacto en terapias debe explorarse en nuevos estudios.

Financiación: PI21/00174;PMP21/00052(ISCIII,FEDER,NG);PI20/00505;CP19/00098

SP-04

VARIANTES GERMINALES EN ERCC6L2 EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN ADULTOS A EDAD TEMPRANA: LESIONES SOMÁTICAS CONCURRENTES E IMPACTO CLÍNICO

Carrillo-Tornel Salvador¹ Chen-Liang Tzu Hua¹ Yeguas Ana² Santiago Marta³ Pomares Helena⁴ Bernal Teresa⁵ Teruel-Montoya Raúl¹ López-Cadenas Félix² Liquori Alessandro³ González Teresa² Such Esperanza³ López-Andrade Bernardo⁶ Solé Francesc⁷ Xicoy Blanca⁸ Hernández-Mohedo Francisca⁹ Arnán Montserrat⁴ Cervera José³ Díez-Campelo María² Jerez Andrés¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Messeguer. CRH-IMIB. Universidad de Murcia; ²Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca; ³Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CIBERONC, Valencia; ⁴Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁵Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, ISPA, Oviedo; ⁶Hospital Universitario Son Espases, IdLSBa, Palma de Mallorca; ⁷Josep Carreras Leukemia- Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁸Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Badalona; ⁹Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Introducción: La enfermedad familiar relacionada con ERCC6L2, gen implicado en la reparación del ADN y en la función mitocondrial, fue descrita en 2018 con un fenotipo clínico complejo, con varios ór-

ganos afectados ya en la infancia, incluyendo la insuficiencia medular. Posteriormente, se han descrito 20 casos de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda mieloide (M6, de manera característica) sin afectación extrahematopoyética, en todos los casos con afectación bilateral, la mayoría en niños y adolescentes. El objetivo de nuestro trabajo consistió en caracterizar las variantes germinales en ERCC6L2 en una cohorte de 205 pacientes adultos diagnosticados de SMD a edad temprana.

Métodos: Se han reclutado 205 desde 2014 por parte de 29 centros del GESMD con diagnóstico *de novo* de SMD entre 16-60 años, sin disfunción orgánica previa. Se ha realizado estudio de exoma completo secuenciado mediante HiSeq4000-NovaSeq6000-Illumina en 205 casos, pareado tumoral-germinal en 154. Profundidad media 100x, 150 millones de lecturas por muestra y calidad Q30>95%. Análisis de las variantes mediante *pipeline* propio: eliminando intrónicas, sinónimas y aquellas con frecuencia en la población>1%. Las variantes germinales se categorizaron según criterios ACMG.

Resultados: En la cohorte de 205 casos de adultos diagnosticados con SMD a edad temprana (mediana al diagnóstico, 49 años, rango

Tabla 1. Comparación de las variables al diagnóstico entre los pacientes portadores de variante ERCC6L2^{GERM} VUS/P (n=9) y el resto de los pacientes (n=196).

VARIABLE	(A)ERCC6L2 ^{GERM} (n=9)	(B) RESTO (n=196)	P (A vs. B)
Edad al diagnóstico, años, mediana (RIQ)	53 (45-57)	49 (37-54)	0.26
Género (F/M), %	56 / 44	54 / 46	0.96
Leucocitos, x10 ⁹ /L, mediana (RIQ)	4.5 (2.7-7.4)	3.9 (2.5-5.7)	0.68
Neutrófilos, x10 ⁹ /L, mediana (RIQ)	2 (1.3-3.8)	1.5 (0.8-2.7)	0.35
Monocitos, x10 ⁹ /L, mediana (RIQ)	0.5 (0.2-1)	0.35 (0.2-0.6)	0.34
Hemoglobina, g/dl, mediana (RIQ)	11.1 (6.9-13)	10.7 (8.8-12.9)	0.85
VCM, fl, mediana (RIQ)	101 (98-110)	98.7 (89.5-105)	0.10
Plaquetas, x10 ⁹ /L, mediana (RIQ)	115 (65-241)	105 (58.8-216)	0.66
LDH, U/L, mediana (RIQ)	385 (252-710)	284 (202-399)	0.10
Ferritina, ug/dl, mediana (RIQ)	602 (158-1929)	250 (106-579)	0.09
Hepatomegalia y/o esplenomegalia, %	11	15	0.22
Antecedentes familiares de neoplasia hematológica, %	22.2	11.4	0.32
Antecedentes familiares SMD y/o LMA, %	11	7.7	0.70
Antecedentes familiares de neoplasia oncológicas, %	22.2	17.4	0.71
Cellularidad de MO (hipo vs. normo/hiper), %	11 vs. 89	27 vs. 73	0.28
Blastos en MO, %, mediana (RIQ)	2 (1-10)	3 (1-7)	0.93
Citogenética anormal, %	33	33	0.99
Cariotipo complejo	22	7	0.08
Monosomía 7	22	7	0.08
Mutación adquirida en TP53	33	11	0.02
IPSS-R, <3,5 vs. ≥3,5, %	33 vs. 67	31 vs. 69	0.9

Abreviaturas: GERM, germinal; RIQ, rango intercuartílico; F, femenino; M, masculino; VCM, volumen corpuscular medio; LDH, lactato deshidrogenasa; SMD, síndrome mielodisplásico; LMA, leucemia mieloide aguda; MO, médula ósea; IPSS-R, Índice Pronóstico Internacional revisado.

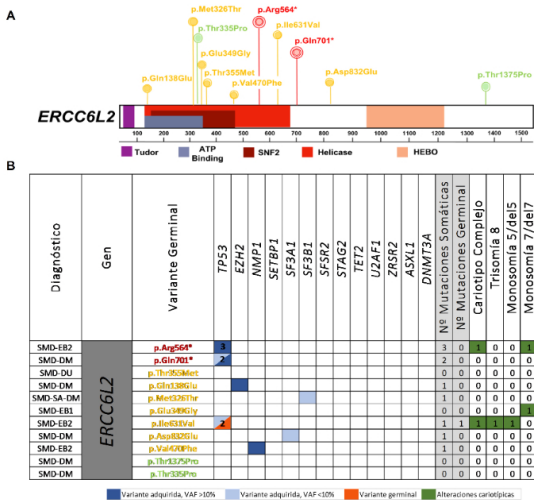


Figura 1. A) Resumen esquemático de las 11 variantes germinales en ERCC6L2 encontradas, en relación con el sitio funcional de la proteína. Se representan dos variantes clasificadas como "likely-pathogenic" (verde), siete como "VUS" (naranja) y dos como "likely-pathogenic" (rojo). **B)** Tabla que muestra los perfiles de coocurrencia de cada una de las variantes reportadas en ERCC6L2, con otras mutaciones en otros genes tanto adquiridas como en línea germinal; así como alteraciones citogenéticas en estos 11 pacientes. EB1, exceso de blastos tipo 1; EB2, exceso de blastos tipo 2; DU, displasia unilínea; DM, displasia multilinea; SA, sideroblastos en anillo.

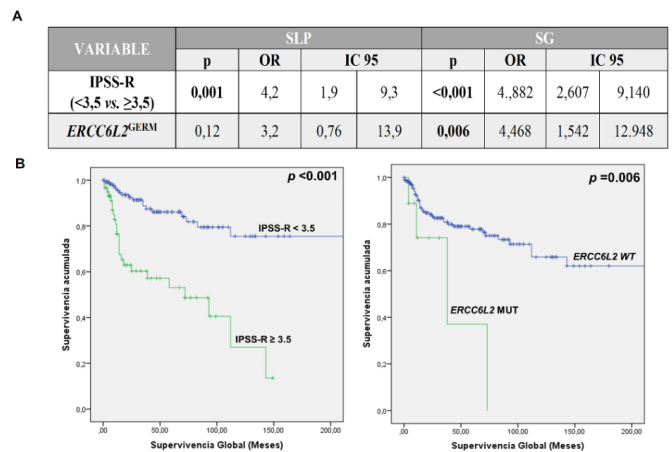


Figura 2. A) Resultados del análisis de regresión de Cox, valorando el puntaje pronóstico del IPSS-R y el estado mutacional de ERCC6L2, tanto para la supervivencia libre de progresión (SLP) como para la supervivencia global (SG). **B)** Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global (meses) del índice pronóstico IPSS-R y de las mutaciones en ERCC6L2.

38-55), describimos 11 pacientes portadores de variantes germinales en *ERCC6L2* (Figura 1A). En 9 de los 11 casos en heterocigosis, y categorizadas como probablemente patogénica (LP, n=2), de significado incierto (VUS, n=7) y probablemente benigna (n=2). Comparando los 9 casos de variante no benigna con el resto de la cohorte, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las características principales al diagnóstico, incluyendo aquellas utilizadas en los índices pronósticos habituales: porcentaje de blastos, citopenias y presencia de alteraciones citogenéticas. Sin embargo, los portadores de variante germinal en *ERCC6L2* presentaban mayor frecuencia de cariotipos complejos, junto con monosomía del cromosoma 7, con tendencia a la significación estadística ($p=0.08$). A su vez, las mutaciones adquiridas en *TP53*, en la mayoría de los casos *mutihit*, fueron significativamente mayores en este subgrupo ($p=0.02$) (Tabla 1). Destacamos que dos portadores de variante germinal, una de ellas en heterocigosis (p.Glu349Gly; VUS) y otra en homocigosis (p.Arg564*; LP), adquirieron una monosomía del cromosoma 7. Tres pacientes presentaron mutaciones concurrentes adquiridas en *TP53*, en uno de los casos la variante germinal en *ERCC6L2* también fue interpretada como VUS y se presentaba en heterocigosis (Figura 1B). La presencia de variante germinal en *ERCC6L2* LP/VUS mostró independencia pronóstica ($p=0.006$, HR 4.468) respecto al IPSS-R dicotomizado (<3.5 o ≥ 3.5) al incluir ambos factores en una regresión Cox bivariante, con la supervivencia global como evento (Figura 2).

Conclusión: Describimos, por vez primera, que las variantes en *ERCC6L2* se asocian a SMD en adultos a edad temprana, con frecuente configuración en heterocigosis, con lesiones adquiridas similares a las descritas en configuración bialélica en niños en un tercio de los casos, y con un impacto clínico desfavorable.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.
Financiación: PI1900374ISCIII, P20/00532 ISCIII, Beca SEHH 2019/2020 y 2021/2022, TV3 228/C/2020, PI18/01472, APOSTD2021/212, AECC.

SP-05

IMPLICACIÓN CLÍNICA Y FUNCIONAL DE LA HEPESINA EN LA TROMBOGÉNESIS Y TUMORIGENICIDAD DEL CÁNCER COLORRECTAL

Zaragoza Huesca David¹ Nieto Olivares Andrés² García Molina Francisco³ Peñas Martínez Julia¹ Ródenas María Carmen¹ Pardo Sánchez Irene⁴ Ortega Sabater Carmen¹ Ricote Guillermo² Montenegro Sofía² Sánchez Cánovas Manuel² Peña García Jorge⁵ Garrido Rodríguez Pedro¹ Vicente Vicente¹ Martínez Francisco³ Lozano María Luisa² Mulero Victoriano⁴ Pérez Sánchez Horacio⁵ Carmona Bayonas Alberto² Martínez Martínez Irene¹

¹Centro Regional de Hemodonación, Ronda de Garay, 2, 30003, Murcia, España; ²Hospital General Universitario Morales Meseguer, Av. Marqués de Los Vélez, s/n, 30008, Murcia, España; ³Hospital General Universitario Reina Sofía, Av. Intendente Jorge Palacios, 1, 30003, Murcia, España; ⁴Universidad de Murcia, C. Campus Universitario, 5, 30100, Murcia, España; ⁵UCAM Universidad Católica de Murcia, Av. de los Jerónimos, 135, 30107, Guadalupe de Macías-coque, Murcia, España

Introducción: La Hepsina (HPN) es una serín-proteasa transmembrana de tipo II que activa el sistema de la coagulación y promueve procesos invasivos en muchos tumores. En cáncer colorrectal (CCR), el papel de HPN es desconocido. Por ello, estudiamos en pacientes con CCR el efecto pronóstico de la expresión de HPN, los mecanismos funcionales subyacentes y su potencial uso como diana terapéutica.

Métodos: Analizamos biopsias de tumor primario al diagnóstico de una cohorte de 169 pacientes con CCR localizado y 118 con CCR metastásico. Cuantificamos la tinción inmunohistoquímica de HPN y la correlacionamos con variables de tiempo a evento mediante los test *Kaplan-Meier*, *Gray*, y modelos multivariantes de *Cox* y *Fine&Gray*. En paralelo, recogimos plasma de 20 pacientes con tumor localizado y 53 metastásicos, y analizamos mediante ELISA la concentración de HPN. In vitro, evaluamos la migración (wound-healing), invasión (matriz de gelatina), proliferación (citometría de flujo) y trombogénesis (generación de trombina) de las células de CCR Caco-2 transfectadas con un vector vacío (Caco-2-empty) y un vector de expresión de HPN (Caco-2-HPN). Usamos el pez cebra para evaluar la diseminación metastásica de dichas células. Mediante virtual screening, identificamos fármacos que inhibiesen la actividad HPN; las células Caco-2-empty y Caco-2-HPN se incubaron con dichos fármacos y se realizaron los experimentos in vitro e in vivo anteriormente mencionados.

Resultados: En biopsias de CCR localizado, la mayor expresión de HPN se correlacionó con una disminución de la supervivencia libre de

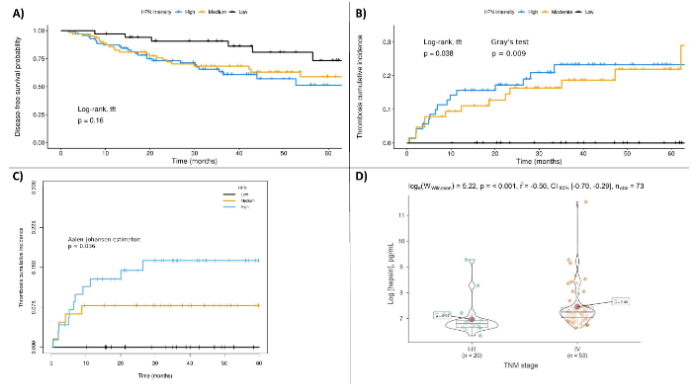


Figura 1. Correlación de la Hepsina con variables pronósticas y estadio TNM de los pacientes con cáncer colorrectal. A) Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer localizado según la expresión de Hepsina de la biopsia primaria al diagnóstico. El eje X representa el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del cáncer. B) Incidencia acumulada de trombosis de los pacientes con cáncer localizado según la expresión de Hepsina de la biopsia primaria al diagnóstico. El eje X representa el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del cáncer. C) Incidencia acumulada de trombosis de los pacientes con cáncer localizado, descartando aquellos que desarrollaron metástasis antes de trombosar, según la expresión de Hepsina de la biopsia primaria al diagnóstico. El eje X representa el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del cáncer. D) Comparación de la concentración plasmática de Hepsina entre los pacientes con estadio I, II o III y con estadio IV. HPN: hepsina; *ltt*: test de tendencias; *p*: *p*-valor; $\log_e(W_{Wilcoxon})$: logaritmo natural del test de Wilcoxon; $CI_{95\%}$: intervalo de confianza al 95%; n_{total} : número de pacientes; I-III: pacientes localizados; IV: pacientes metastásicos.

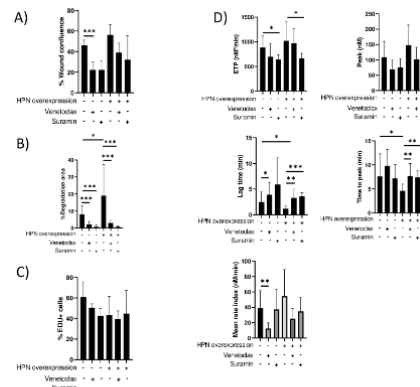


Figura 2. Fenotipos migratorio, invasivo, proliferativo y trombogénico de las células Caco-2 según la expresión de Hepsina y la exposición previa a Venetoclax o Suramin. A) Capacidad migratoria de las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de Hepsina. Se compara dicha capacidad en ambos tipos celulares sin y con exposición previa a Venetoclax o Suramin. B) Capacidad invasiva de las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de Hepsina. Se compara dicha capacidad en ambos tipos celulares sin y con exposición previa a Venetoclax o Suramin. C) Capacidad proliferativa de las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de Hepsina. Se compara dicha capacidad en ambos tipos celulares sin y con exposición previa a Venetoclax o Suramin. D) Parámetros del ensayo de generación de trombina que se han evaluado en el plasma previamente incubado con las células Caco-2 sin y con sobreexpresión de Hepsina. Se comparan estos parámetros en ambos tipos celulares sin y con exposición previa a Venetoclax o Suramin. HPN: hepsina; -: sin sobreexpresión de hepsina / sin exposición a Venetoclax / sin exposición a Suramin; +: sobreexpresión de hepsina / exposición a Venetoclax / exposición a Suramin; %EDU+: porcentaje de células positivas para 5-nitro-2-desoxyuridina; ETP: potencial endógeno de trombina para el ensayo de generación de trombina; Peak: concentración máxima de trombina generada; Velocity: índice de ratio medio para el ensayo de generación de trombina. Nota: el número de * indica el grado de significancia de las diferencias entre grupos.

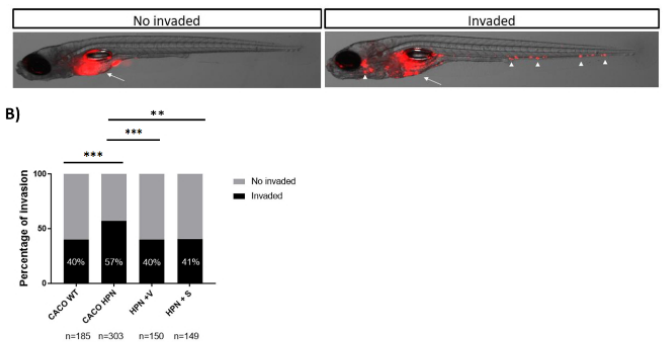


Figura 3. Modelo in vivo de metástasis de las células Caco-2 según la expresión de Hepsina y la exposición previa a Venetoclax o Suramin. A) Izquierda: Larva de pez cebra en la que no se ha producido invasión tumoral de tejidos distantes respecto al sitio de inyección (saco vitelino) de las Caco-2. Derecha: Larva de pez cebra en la que sí se ha producido invasión tumoral de tejidos distantes respecto al sitio de inyección de las Caco-2. B) Porcentaje de larvas en las que se ha producido metástasis por parte de las células Caco-2 con niveles basales de Hepsina y con sobreexpresión de Hepsina que han sido o no expuestas previamente a Venetoclax o Suramin. CACO WT: células Caco-2 con expresión basal de hepsina; CACO HPN: células Caco-2 con sobreexpresión de hepsina; HPN + V: células Caco-2 con sobreexpresión de hepsina previamente incubadas con venetoclax; HPN + S: células Caco-2 con sobreexpresión de hepsina previamente incubadas con suramin; *n*: número de larvas. Nota: el número de * indica el grado de significancia de las diferencias entre grupos.

enfermedad (Fig.1A) (Hazard ratio [HR] para HPN alta y media vs baja de 3.30 [$p=0.01$] y 2.83 [$p=0.04$], respectivamente) y con un incremento de la incidencia acumulada de trombosis (Fig.1B) (HR para HPN alta y media vs baja de 9.02 [$p=0.03$] y 7.71 [$p=0.04$], respectivamente). Esta segunda asociación fue independiente de la primera (Fig.1C). En biopsias

de pacientes metastásicos, la HPN no se relacionó con pronóstico. Sin embargo, sí hay mayor concentración de HPN plasmática en los pacientes metastásicos vs localizados ($\text{Log}[\text{HPN}] = 7.5$ vs 7 ; $p < 0.001$) (Fig.1D). In vitro, las Caco-2-HPN mostraban una mayor migración (Fig.2A) e invasión (Fig.2B) frente a las Caco-2-empty, aunque la sobreexpresión de HPN no aumentó la proliferación celular (Fig.2C). Además, el plasma incubado con las Caco-2-HPN mostraba una mayor generación de trombina que con las Caco-2-empty (Fig.2D). Identificamos Venetoclax y Suramin como nuevos inhibidores de HPN ($\text{IC}_{50} = 0.48$ y $0.66 \mu\text{M}$, respectivamente). Estos fármacos redujeron la migración, invasión y trombogénesis de ambos tipos celulares (Fig.2A-B y D), pero apenas afectaron a la proliferación de Caco-2-HPN (Fig.2C). In vivo, las células Caco-2-HPN metastatizaron (Fig.3A) en un mayor porcentaje de larvas que las células Caco-2-empty, y la incubación previa con Venetoclax o Suramin redujo su capacidad invasiva al nivel de las Caco-2-empty (Fig.3B).

Conclusiones: La HPN del tumor primario de CCR localizado es un potencial biomarcador metastásico y trombótico. En pacientes metastásicos, estos hallazgos deberían ser evaluados teniendo en cuenta la HPN de las biopsias y la plasmática, ya que en estos pacientes, esta última está más concentrada que en localizados. La HPN en células de CCR provoca una mayor migración, invasión e hipercoagulabilidad in vitro, así como una mayor capacidad metastásica in vivo. Los inhibidores de HPN Venetoclax y Suramin reducen la capacidad invasiva in vitro e in vivo asociada a la proteasa, lo que sugeriría su utilidad como agentes útiles en la terapia molecular dirigida para el tratamiento de CCR.

SP-06

INHIBIDORES DE NF-KB, EN MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON INHIBIDORES JAK, REVIERTEN LA MIELOPROLIFERACIÓN Y LA FIBROSIS MEDULAR IN VIVO EN UN MODELO MURINO "MIELOFIBROSIS-LIKE"

Cuenca-Zamora EJ¹ Guijarro-Carrillo PJ, López Poveda MJ² Durán Espín P, Soler-Espejo E, Morales ML, De la Morena U¹ Lozano ML¹ Alvarez-Larrán A³ Teruel-Montoya R¹ Ferrer-Marín F⁴

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. H.U. Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, Murcia, España. CIBERER (U-765).; ²Servicio de Anatomía Patológica. H.U. Morales Meseguer, Murcia, España.; ³Hospital Clínic de Barcelona.; ⁴Servicio de Hematología y Oncología Médica. H.U. Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, Murcia, España. CIBERER (U-765). UCAM, Murcia, España.

Introducción: En la producción de citoquinas inflamatorias mediada por JAK-STAT3, en las neoplasias mieloproliferativas (NMP), contribuyen tanto el clon maligno como el no maligno. La ruta NF-kB es un mediador de carcinogénesis inducida por inflamación. Nuestro grupo mostró el papel de miR-146a, un represor de NF-kB a través de sus genes diana (*IRAK1/TRAF6*), en la patogenia y progresión de las NMPc (Leukemia 2020). Así, el genotipo rs2431697 TT, asociado a menores niveles de miR-146a, contribuye a la progresión precoz a mielofibrosis (MF) secundaria; y ratones miR146a^{-/-} (KO), con fenotipo MF-“like”, presentan un incremento de Stat3 con la edad (Leukemia 2020). En este trabajo postulamos que la inhibición de la señalización NF-κB (con/sin inhibición JAK/STAT), al disminuir el estado inflamatorio, podría revertir la mieloproliferación y la fibrosis medular.

Métodos: Ratones miR-146a^{-/-} (KO) de 11 meses fueron tratados durante 30 días con ruxolitinib (inhibidor JAK1/2), BMS-345541 (inhibidor IKKα/β, componente de la ruta NF-kB) o ambos, usando como controles ratones KO y silvestres sin tratamiento (n=8-15 ratones/grupo). Evaluamos contajes celulares en sangre periférica; citoquinas plasmáticas proinflamatorias mediante Luminex (IL1a, IL1β, IL6, KC, MCP1, MIP2 y TNFα), masa/longitud esplénica y poblaciones mieloides y linfoides (Ly6G, CD11b, CD19 y CD41a) del bazo mediante citometría de flujo e histología tanto del bazo (hematoxilina-eosina -HE-) como de médula ósea (MO) (HE y tinción de reticulina). Como modelo de hematopoyesis clonal JAK2V617F, utilizamos un modelo in vitro con células SET2.

Resultados: Ratones miR-146a^{-/-} presentaban anemia y trombocitopenia. Mientras BMS-345541 aumentó significativamente el número de plaquetas, ninguno de los inhibidores mejoró la anemia (Fig.1A). Acorde con su fenotipo inflamatorio, los niveles de IL6, IL1β y TNFα estaban elevados en ratones KO (Fig.1B). Mientras los niveles elevados de TNFα descendieron significativamente con inhibidores NF-kB y/o inhibidores JAK; los niveles de IL1β descendieron con BMS-345541 (p=0.05) pero no con ruxolitinib, aunque el último tendió a reducir la IL-6 (Fig.1B). Además de esple-

nomegalia (Fig.2A), los ratones KO presentaban pérdida de la arquitectura del bazo, disminución de la pulpa blanca y aumento de la hematopoyesis extramedular (Fig.2B). Todos los tratamientos aplicados disminuyeron la esplenomegalia, siendo BMS-345541 el que más revirtió la pérdida de la arquitectura esplénica (Fig.2A-B). En consonancia con la histología, a nivel celular, los ratones KO presentaban en el bazo un aumento de la población mieloides (CD11b+) y una disminución de la linfoides (CD19+) que se

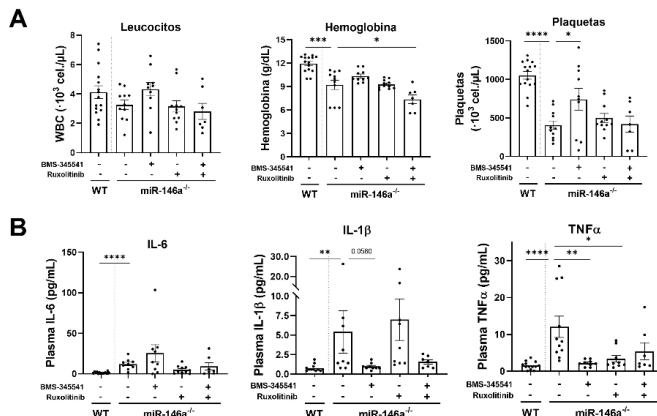


Figura 1. Recuentos sanguíneos de ratones C57BL/6J (WT) y miR-146a^{-/-} (KO), de 11-12 meses tratados 30 días con ruxolitinib (75 mg/kg/día) y/o BMS-345541 (100 mg/kg/día) y niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias (IL6, IL1β y TNFα). (A) Niveles de leucocitos, hemoglobina y plaquetas en sangre periférica tras los diferentes tratamientos. Se aplicó el t-test no apareado de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente el ANOVA de una vía de dos colas, con la prueba de Dunnett como posthoc, para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los diferentes tratamientos. (B) Niveles plasmáticos de IL6, IL1β y TNFα tras los diferentes tratamientos. Se eliminaron los outliers usando el método ROUT (O = 0.1%). Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente la prueba de Kruskal-Wallis de dos colas, con la prueba de Dunn como posthoc, para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los diferentes tratamientos. Las gráficas representan la media ± ESM. *; p ≤ 0.05; **; p ≤ 0.01; ***; p ≤ 0.001; ****; p ≤ 0.0001.

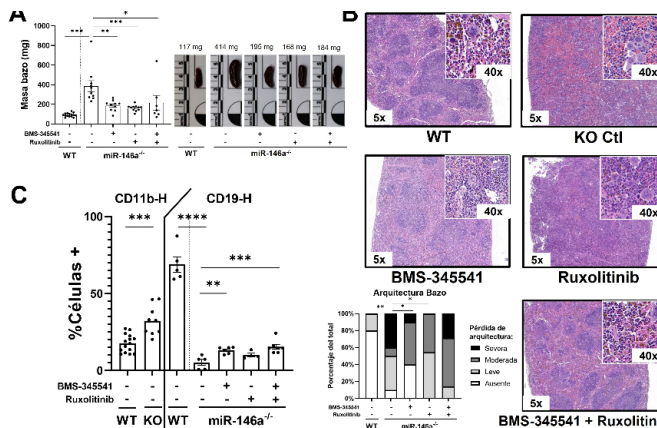


Figura 2. Análisis macroscópico y microscópico del bazo de ratones C57BL/6J (WT) y miR-146a^{-/-} (KO), de 11-12 meses tratados 30 días con ruxolitinib (75 mg/kg/día) y/o BMS-345541 (100 mg/kg/día). (A) Izq. Masa del bazo postmortem (mínimo 7 ratones/grupo). Se aplicó el t-test no apareado con corrección de Welch de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente el ANOVA de una vía de dos colas, con la prueba de Dunnett como posthoc, para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los diferentes tratamientos. Der. Fotografías de los bazos representativas de cada grupo (masa en torno a la media del grupo correspondiente, (mínimo 7 ratones/grupo). (B) Análisis histológico de la arquitectura del bazo murino. Fotografías con aumento 5x y 40x de secciones longitudinales de bazo con tinción de hematoxilina-eosina, representativas de cada grupo. Scores obtenidos a partir de la observación a ciegas de 2-3 observadores. Se aplicó la prueba chi-cuadrado entre WT y el KO sin tratamiento, y entre este último y los KO con los diferentes tratamientos. (C) Análisis por citometría de flujo, a partir de bazos disgregados, de células CD11b+ y CD19+. Se aplicó el t-test no apareado de dos colas entre WT y el KO sin tratamiento, y posteriormente el ANOVA de una vía de dos colas, con la prueba de Dunnett como posthoc, para las comparaciones entre el KO sin tratamiento y los KO con los

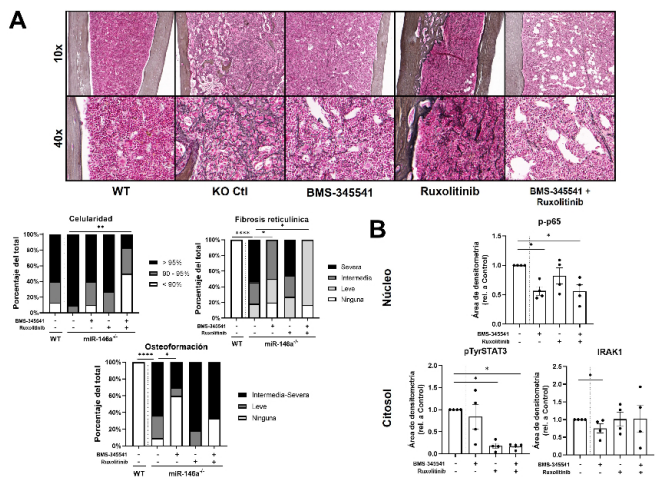


Figura 3. Análisis de la médula ósea de ratones C57BL/6J (WT) y miR-146a^{-/-} (KO), y densitometría de western blot de ruta NFκB y JAK/STAT en células SET2 (JAK2V617F). (A) Fotografías con aumento 10x y 40x de secciones longitudinales de médula ósea de fémur con tinción de reticulina, representativas de cada grupo (mediana de fibrosis reticulínica). Análisis histopatológico de la médula ósea de las fémures de los ratones. Scores obtenidos a partir de la observación a ciegas de 2-3 observadores. Se aplicó la prueba chi-cuadrado entre WT y el KO sin tratamiento, y entre este último y los KO con los diferentes tratamientos. (B) Análisis de densitometría de western blot de proteínas citoquinas (pTYRSTAT3 e IRAK1) y nucleares (p-p65) de lisados de SET2 incubados con BMS-345541 (10 μM) y/o ruxolitinib (3 μM) durante 24 horas (n = 4 experimentos). Se aplicó la prueba U de Mann-Whitney de dos colas entre el control sin tratar y los diferentes tratamientos. Las gráficas representan la media ± ESM. *; p ≤ 0.05; **; p ≤ 0.01; ***; p ≤ 0.001; ****; p ≤ 0.0001.

normalizó parcialmente con BMS-345541 o con el tratamiento combinado (Fig.2C). En MO, el incremento de la fibrosis reticulínica y de la osteoformación en ratones KO se revirtió con BMS-345541 en monoterapia o en combinación con ruxolitinib, pero no con ruxolitinib solo (Fig.3A). Finalmente, en células humanas JAKV617F+ (SET2), BMS-345541 inhibió la vía NF- κ B, observándose disminución de la expresión proteica de p-p65 nuclear e IRAK1, mientras que ruxolitinib actuó sobre JAK/STAT, disminuyendo pTyrSTAT3, pero no IRAK/p-p65. El tratamiento combinado redujo los niveles tanto de pTyrSTAT3 como de p-p65 (Fig.3B).

Conclusiones: Ratones deficientes en miR-146a constituyen un modelo de mieloproliferación sin mutación “driver” útil para evaluar el papel de la inflamación en estas neoplasias. En este modelo *in-vivo* de MF-like, inhibidores de NF- κ B, sólo o en combinación con inhibidores JAK, disminuyen los niveles de citoquinas inflamatorias, mejoran la trombocitopenia, y disminuyen la mieloproliferación y la fibrosis medular. Interesantemente, estos fármacos inhibirían NF- κ B en células humanas con JAK2V617F, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas en pacientes con NMP.

Financiación: PI18/00316;PI21/00347;20644/JLI/18;FPU18/03189.

LXIV CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

38th WORLD CONGRESS OF THE ISH

Barcelona, 6-8 de octubre, 2022

SEHH - GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

CS-001

EL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO EN PROGRESIÓN BIOLÓGICA VS. EL SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA PROGRESIÓN BIOLÓGICA EN AUSENCIA DE UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO EFICAZ. UN SUBANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS GEM12/14MENOS65

Sanchez-Pina JM¹, Jiménez-Ubieto A¹, González V², Rosiñol L³, Rodríguez P⁴, Paiva B⁴, Martínez-López J¹, Ríos R⁵, Oriol A⁶, Blanchard MJ⁷, Bargay J⁸, Martín J⁹, Sureda A¹⁰, De la Rubia J¹¹, Teodoro Hernández M¹², Cabañas V¹³, Mateos MV², San Miguel JF⁴, Blade J³, Lahuerta JJ¹

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC) CB16/12/00369, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.; ²Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL), Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)-Centro de Investigación del Cáncer (CSIC), Salamanca, Spain.; ³Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.; ⁴Clínica Universidad de Navarra, CCUN, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), CIBERONC CB16/12/00369, Pamplona, Spain.; ⁵Hematology Department. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Mahadaonda (Madrid), Spain.; ⁶Hematology Department. Hospital Germans i Trias, Barcelona, Spain.; ⁷Hematology Department. Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.; ⁸Hematology Department. Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, Spain.; ⁹Hematology Department. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.; ¹⁰Institut Català d'Oncologia-I'Hospitalet, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.; ¹¹Hematology Department. Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain.; ¹²Hematology Department. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain.; ¹³Hematology Department. Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) Spain

Introducción: Según el criterio IMWG, en el MM, los tratamientos de rescate están indicados en recidivas sintomáticas, ante un rápido incremento de la paraproteína o nueva enfermedad extramedular. enfatizando que, aquellos pacientes en progresión biológica, definida como *enfermedad progresiva sin enfermedad medible*, esto es, incremento de la banda monoclonal sérica ≥ 0.5 g/dl o de la proteinuria/24h ≥ 200 mg, deben ser sometidos a observación. Aunque esta actitud pudo ser adecuada, posiblemente hoy no lo es considerando las opciones terapéuticas alternativas disponibles, razonablemente más eficaces cuanto más reducida sea la masa tumoral.

Métodos: Considerando que en los ensayos clínicos GEM12/14menos65 los pacientes mantuvieron el plan terapéutico a menos que cumplieran los criterios IMWG de progresión, analizamos el efecto del trasplante autólogo en pacientes en progresión biológica vs. aquellos casos en los que la progresión biológica tuvo lugar en los primeros ciclos de VRD, o tras el trasplante, circunstancias en las el diseño del ensayo clínico no contemplaba tratamientos alternativos. Se establece la Progresión/Recaída Biológica (PB) cuando se cumple alguno de los siguientes criterios: 1) aumento del componente M sérico o positividad de una Inmunofijación negativa en una cuantía $\geq 0,5$ g/dl, o ≥ 200 mg en orina

de 24h, 2) incremento $<50\%$ en la diferencia entre los niveles séricos de cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas

Resultados: En ambos ensayos clínicos se identificaron 104 pacientes en PB: 64 antes y 40 después del trasplante.

En el entorno pre-trasplante, 10 pacientes presentaron PB en los ciclos VRD iniciales con datos de progresión sintomática (tiempo medio a la progresión 2.18 meses (CI%: 0.46-4.24). Respecto a los 54 pacientes trasplantados en PB, 4 mantuvieron el status PB tras el trasplante mientras que 50 abortaron la incipiente progresión retornando o mejorando el status previo al trasplante. Comparados con el pronóstico de la serie global del estudio, estos pacientes no presentan diferencias significativas, ni en SLP: 59% vs. 58.7% a 72 meses, respectivamente (P=0.5, fig. 1A) ni en SG: 85% vs 78% (P=0.2, fig. 1B).

Por el contrario, el 92% de los 40 pacientes en los que la PB se detectó tras el trasplante, y que por protocolo no se beneficiaron de un tratamiento alternativo eficaz (figs 1C-D), han progresado con una mediana de SLP de 25 meses (95%IC:19.1-30.8).

Globalmente, a 72 meses, los valores de SLP/SG en los pacientes en PB trasplantados alcanzan el 59.3%/85%, datos que contrastan con el 8%/44% de los pacientes no beneficiados por una rápida intervención de rescate (fig. 1E-F) [SLP: P<0.0001, HR 0.17, (95% IC: (0.08-0.38), SG: P<0.0001, HR 0.20 (0.09-0.45)]

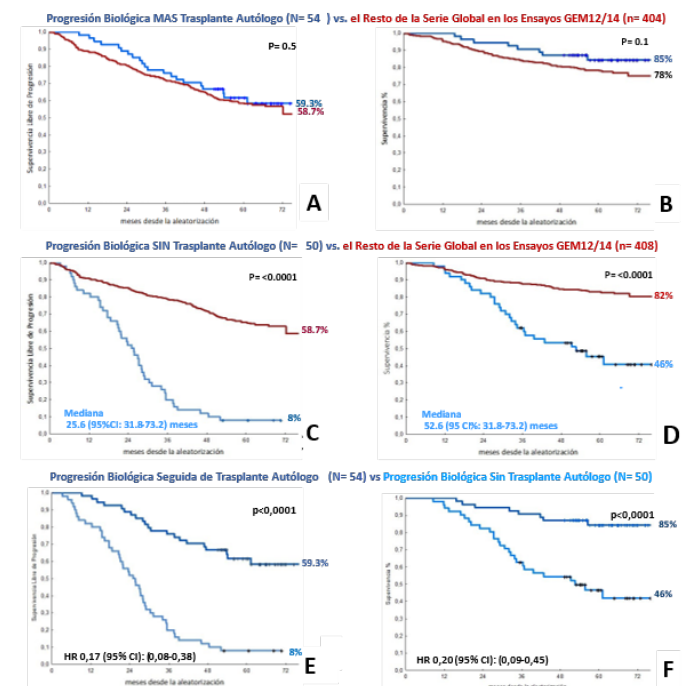


Figura 1

Conclusión: Este análisis en pacientes con MMND en fallo terapéutico incipiente (PB) revela que el trasplante autólogo rescató íntegramente sus posibilidades dentro del programa terapéutico preestablecido, en contraste con el mal pronóstico de los pacientes en los que la PB tuvo lugar en otras partes del ensayo en las que, por protocolo, el tratamiento se mantuvo sin cambios. Nuestros datos apoyan la revisión de los criterios IMWG mediante nuevos ensayos clínicos diseñados con este fin.

SEHH - LEUCEMIAS

CS-003

ESTUDIO DE LA HETEROGENEIDAD Y LA EVOLUCIÓN CLONAL EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA Y SU IMPORTANCIA EN LA ANTICIPACIÓN DE RECAÍDAS

Serramito Gómez Inmaculada¹, Navas Acosta Josgrey del Valle¹, Fore-ro Castro Ruth Maribel², Montañó Brioso Adrián³, Miguel Cristina¹, Santos Mínguez Sandra¹, Arefi Maryam⁴, Dávila Julio⁵, De las Heras Natalia⁶, Fuster José Luis⁷, García de Coca Alfonso⁴, Labrador Jorge⁸, Queizán José Antonio⁹, González Almudena¹⁰, Mendoza M Carmen¹⁰, Ribera Jordi¹¹, Riesco Susana¹⁰, González Teresa¹, Benito Rocío¹, Hernández Rivas Jesús María¹

¹Universidad de Salamanca, IBSAL, IBMCC, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer, Departamento de Hematología - Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ²Escuela de Ciencias Biológicas (Grupo de investigación GL-CBUPTC), Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia; ³Universidad de Salamanca y Unidad de Hemostasia y Trombosis - Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España; ⁴Departamento de Hematología - Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España; ⁵Departamento de Hematología - Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, Spain; ⁶Departamento de Hematología - Hospital Virgen Blanca, León, España; ⁷Sección de Oncohematología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, España; ⁸Departamento de Hematología - Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España; ⁹Servicio de Hematología - Hospital General de Segovia, Segovia, España; ¹⁰Servicio de Pediatría - Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; ¹¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Research Institute, Badalona, España

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda de linaje B (LAL-B) es una proliferación maligna de linfocitos B inmaduros, caracterizada por una elevada heterogeneidad clínica y biológica. Aunque las tasas de curación en pacientes pediátricos se sitúan en torno al 90%, la LAL-B es una enfermedad especialmente grave en el adulto. El 40-50% de los pacientes adultos recaen, y la supervivencia tras este evento es pobre y con secuelas a largo plazo. Por tanto, resulta particularmente relevante identificar las alteraciones genéticas que guían estos eventos de recaída y que podrían explicar los fenómenos de quimiorresistencia descritos en la práctica clínica.

Objetivo: Identificar las alteraciones genéticas que inician la recaída en pacientes de LAL-B, caracterizando los patrones de evolución clonal subyacentes que permitan inferir la evolución de estos enfermos de acuerdo con el panorama mutacional descrito al diagnóstico y ajustar la terapia al perfil genético de cada paciente.

Materiales y métodos: Se analizaron muestras pareadas (diagnóstico-recaída) de 24 pacientes de LAL-B (8 niños y 16 adultos) mediante secuenciación masiva, utilizando un panel personalizado que incluye sondas para la detección de mutaciones puntuales, *indels*, variaciones en el número de copias (CNVs), ploidías y fusiones génicas.

Resultados: Los genes mutados detectados con mayor frecuencia en el diagnóstico y recaída fueron *KRAS* (15,4%), *NRAS* (11,5%), *JAK2* (7,7%) e *IKZF1* (7,7%). Las alteraciones más frecuentemente detectadas de tipo CNV fueron las deleciones en *CDKN2A* (31,3%) y *BTG1* (12,5%) y las ganancias del cromosoma 21 (40%). Del total de mutaciones identificadas, 9 fueron específicas del diagnóstico, 9 específicas de la recaída y 15 compartidas entre la recaída y el diagnóstico. Las mutaciones de los genes *IKZF1*, *NRAS* y *KRAS* fueron las más frecuentemente detectadas en el momento del diagnóstico, y las mutaciones en la vía de Ras durante la recaída. Asimismo, se detectaron mutaciones previamente relacionadas con la resistencia a fármacos, que se enriquecen en la recaída impulsadas por la presión terapéutica selectiva: *NR3C1* (*V271fs*), *WHSC1* (*T1150A*) y *TBL1XR1* (*D154fs*) que modifican la respuesta a glucocorticoides y *NT5C2* (*R238L*) que modula la respuesta a las tiopurinas como la mercaptopurina. Adicionalmente, el 80% de los pacien-

tes del grupo Philadelphia tratados con el inhibidor de tirosina-quinasa (ITK) Imatinib presentaba mutaciones clonales en *ABL1* (T315I, E255K o Y272H), que modifican la respuesta a ITKs. Los pacientes con mutaciones en *ABL1* recayeron de forma más temprana que aquellos que no presentaban alteraciones en esta quinasa.

Conclusiones: El presente estudio evidencia la heterogeneidad de la LAL-B en recaída, en la que pueden converger múltiples lesiones genéticas involucradas en diferentes vías biológicas. Un elevado porcentaje de alteraciones genéticas que guían los eventos de quimiorresistencia podrían detectarse al diagnóstico mediante el empleo de las herramientas de secuenciación masiva de alta sensibilidad, proporcionando información adicional a los clínicos que les permita ajustar la terapia al perfil genético del paciente.

Financiación: Gerencia Regional de Salud GRS 2386/A/21 y GRS 2385/A/21, Junta Castilla y León SA118P20, IBSAL-Herencia Juan Salvador Escudero IBPED21/00001, Fundación Mutua Madrileña FMM21/002 AP176752021, Pfizer Global Medical Grants 69383919

Conflicto de intereses: no

SEHH - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

CS-004

LA SOBREATIVACIÓN DEL INFLAMASOMA NLRP3 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA CON KRAS MUTADO PUEDE SER DETECTADA POR LA APOPTOSIS-ASSOCIATED SPECK-LIKE PROTEIN (ASC) Y REVERTIDA POR INHIBIDORES DE IL-1β

Soler Espejo Eva¹, Hurtado Navarro Laura², Cuenca Zamora Ernesto José¹, Such Esperanza³, Bellosillo Beatriz⁴, Zamora, Lurdes⁵, Hernández Rivas, Jesús María⁶, Marco Ayala Javier⁷, Linares Latorre Lola⁸, García Ávila Sara⁴, Marco Buades Josefa⁹, Amat Martínez, Paula¹⁰, González Teresa⁶, Arnan Sangerman, Montserrat⁵, Pomares Marín, Helena⁵, Hua Chen Tzu¹, Carreño Gonzalo¹¹, Jerez Andrés¹, Lozano Almela María Luisa¹, Teruel Montoya Raúl¹, Pelegrín Pablo¹², Ferrer Marín Francisca¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, CIBERER, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, IMIB-Arrixaca, Murcia; ²Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, IMIB-Arrixaca, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ³Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ⁴Hospital del Mar, IMIM, Barcelona; ⁵Institut Català d'Oncologia - Hospital Duran i Reynals, Hospitalet, Badalona; ⁶Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca; ⁷Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Valencia; ⁸Hospital General Universitario de Castellón, Castellón; ⁹Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia; ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹²Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, IMIB-Arrixaca, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia

La variante mieloproliferativa de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), de peor pronóstico, se asocia a mutaciones *KRAS* (*KRAS^{mut}*), que contribuyen a la enfermedad tanto a través de su vía canónica (*RAS/MEK/ERK*) como activando el inflammasoma-NLRP3 (Hamarsheh, Nature-Comm 2020). Aunque el bloqueo del eje NLRP3/IL1β podría servir como puente hacia un trasplante alogénico (alo-TPH), en LMMC, la eficacia de los inhibidores de IL1β (canakinumab, anakinra) se limita a modelos murinos. Nos proponemos profundizar en la relación entre ambas vías.

En colaboración con GBMH-SEHH, recogimos una cohorte de 22 pacientes con LMMC-*KRAS^{mut}*, de los que obtuvimos plasma y sangre en 12 y 5 casos, respectivamente. Sus características clínico-biológicas se resumen en la **Tabla-1**. Como controles incluimos pacientes LMMC sin mutaciones *KRAS* (*KRAS^{wt}*, n=8), sepsis (n=5) y sanos (n=9). Medimos 15 citoquinas plasmáticas inflamatorias relacionadas con el inflammasoma NLRP3 y/o NF-κB utilizando Luminex. La activación del inflammasoma se realizó según publicaciones previas (Martínez-García, Nature-Comm 2019).

En comparación con controles sanos, los pacientes LMMC-*KRAS^{wt}* no mostraron diferencias en citoquinas, excepto IL6, mientras que los LMMC-*KRAS^{mut}* mostraron niveles significativamente más altos de IL1a, IL18 (inflammasoma-NLRP3), IL1Ra, IL6, IL8, IL12p40 (vía NF-κB) y M-CSF (**Fig.1A-B**). En comparación con los LMMC-*KRAS^{wt}*, los LMMC-*KRAS^{mut}* mostraron mayores niveles de citoquinas asociadas al inflammasoma-NLRP3 (**Fig.1A-B**). Ello nos animó a analizar la oligomerización de ASC como marcador de activación del inflammasoma en monocitos de pacientes LMMC-*KRAS^{mut}*. Mientras que, basalmente, el 30-80% de los monocitos

Tabla 1. Resumen de las características clínico-biológicas de la cohorte de pacientes

Edad, mediana (RIC)	70 (59 - 81)
Mujeres, N (%)	13 (59)
Diagnóstico hematológico	
• LMMC, N (%)	19 (85)
• SMD, N (%)	2 (10)
• SMD/NMPC indistinguible	1 (5)
Mutación KRAS	
• G12D, N (%)	20 (91)
• G13D, N (%)	2 (9)
Otras mutaciones mieloides, N (%)	14 (64)
• TET2	8 (36)
• SRSF2	4 (18)
• NRAS	3 (14)
• CBL	3 (14)
• ASXL1	3 (14)
• NPM1	2 (9)
• RUNX	2 (9)
• Otras	1 (5)
Alteraciones citogenéticas, N (%)	4 (18)
Cifras hemoperiféricas	
• Hemoglobina (g/dL), mediana (RIC)	10.4 (7.3)
• Leucocitos (x10 ³ /uL), mediana (RIC)	14.1 (17.4)
• Neutrófilos (x10 ³ /uL), mediana (RIC)	7.1 (8.9)
• Linfocitos (x10 ³ /uL), mediana (RIC)	2.0 (2.6)
• Monocitos (x10 ³ /uL), mediana (RIC)	3.4 (7.6)
• Plaquetas (x10 ³ /uL), mediana (RIC)	91 (193)
Blastos en sangre periférica, mediana (RIC)	0 (1)
Blastos en médula ósea, mediana (RIC)	5.7 (7.5)
Episodios de autoinflamación, N (%)	
• Neumonitis	4 (18)
• Celulitis	2 (9)
• Pleuropneumonitis efusiva-constrictiva	2 (9)
• Trombopenia inmune	2 (9)
• Miositis/artritis	2 (9)
• Orquiepididimitis	1 (5)
• Encefalitis	1 (5)
• Tiroiditis	1 (5)
• Histiocitosis, Rosai Dorfman	1 (5)
Detección autoanticuerpos, N (%)	3 (14)
Tratamientos	
• Ninguno	2 (11)
• Quimioterapia intensiva	3 (18)
• Citorreducción/hipometilantes	9 (53)
• Análogos eritropoyetina	3 (18)
• No disponible	5 (23)
• Trasplante alogénico	4 (18)
Transformación blástica (LMA) N (%)	5 (23)
Éxitus, N (%)	10 (45)

RIC: Rango Intercuartilico, N: Pacientes, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica, SMD: Síndrome mielodisplásico, LMA: Leucemia aguda mieloide.

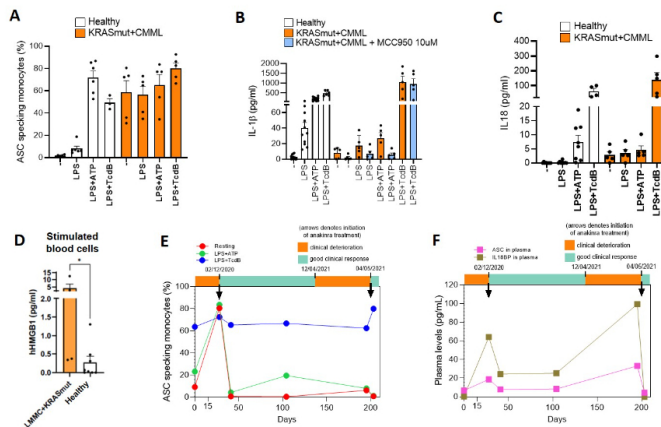


Figura 2. Caracterización de la activación de los inflammasomas NLRP3 y Pirina. (A) La oligomerización de ASC (proteína asociada a la apoptosis que contiene un dominio de activación y reclutamiento de caspasas) en monocitos de controles sanos y pacientes con LMMC-KRAS^{mut}, representada como porcentaje de monocitos que presentaban oligómeros de ASC sin estimulación o tras la estimulación con LPS, LPS+ATP (activación de NLRP3) o LPS+TcdB (activación de Pirina). (B) IL-1β liberada por las CMSPs de controles sanos y pacientes con LMMC-KRAS^{mut} tras la activación *ex vivo*. En los pacientes con LMMC-KRAS^{mut} se hizo con y sin incubación de MCC950 10μM (inhibidor de NLRP3). (C) IL-18 liberada por las CMSPs de controles sanos y pacientes con LMMC-KRAS^{mut} tras la activación *ex vivo*. (D) Niveles medidos de la alarmina HMGB1 en monocitos de controles sanos y pacientes con LMMC-KRAS^{mut}. (E) Seguimiento de la oligomerización de ASC en monocitos de un paciente con LMMC-KRAS^{mut}, sin estimulación (rojo), tras la estimulación con LPS+ATP (verde) o LPS+TcdB (azul). Las flechas representan el inicio del tratamiento con anakinra (02/12/2020 -suspendido el 12/04/2021- y reintroducido el 04/05/2021). (F) Seguimiento de los niveles plasmáticos de ASC (rosa) e IL-18BP (marrón) en muestras del mismo paciente en los mismos tiempos descritos en la gráfica anterior.

podría activarse más *ex-vivo*. De hecho, MCC950, un inhibidor específico del inflammasoma-NLRP3, reduce la liberación basal de IL1β en células de pacientes LMMC-KRAS^{mut} cultivadas *in vitro* (Fig.2B). En consonancia, comparados con controles sanos, los niveles de alarma HMGB1 se encontraban elevados en pacientes LMMC-KRAS^{mut} sugiriendo que la piroptosis está aumentada en los LMMC-KRAS^{mut} (Fig.2D). Como control del proceso, la activación del inflammasoma-Pirina en CMSPs de pacientes LMMC-KRAS^{mut} induce una liberación de IL1β e IL18 similar a la observada en controles sanos (Fig.2A-C).

Coincidiendo con segunda ola Covid19, uno de los pacientes LMMC-KRAS^{mut}, presentó empeoramiento grave de sus episodios autoinflamatorios, iniciando anakinra (1ª flecha) como puente al alo-TPH. Anakinra indujo mejoría clínica y, paralelamente, disminución del porcentaje basal de monocitos con oligómeros ASC que, tras su suspensión incrementa hasta su reinicio (2ª flecha). Obtuvimos una pequeña activación *ex vivo* del inflammasoma-NLRP3 cuando las células fueron tratadas con LPS+ATP, mientras que Pirina se activó a niveles normales tras LPS+TcdB (Fig.2E). Interesantemente, cuando los monocitos presentaban un porcentaje elevado de oligómeros ASC, los niveles plasmáticos de ASC incrementaron, sugiriendo que ASC plasmático podría ser un biomarcador de severidad y de respuesta al tratamiento (Fig.2F).

En conclusión, nuestros resultados muestran que, *in vivo*, la activación del inflammasoma-NLRP3 de pacientes LMMC-KRAS^{mut} puede revertirse, temporalmente, con bloqueadores de IL1β como puente hasta un tratamiento curativo. Los ASC-*specks* podrían identificar a los candidatos a recibir esta terapia (PI21/347).

SEHH - HEMATOLOGIA COVID-19

CS-006 RESPUESTA CELULAR Y HUMORAL A LA VACUNA MRNA-1273 SARS-COV-2 EN RECEPTORES RECIENTES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Albiol Nil¹, Gómez-Pérez Lucía¹, Lynton Elionor¹, Moga Esther¹, Vidal Silvia¹, Santiago Jose Alexandre¹, Aso Olga¹, Triquell Mercè¹, Roch Nerea¹, Lázaro Elisabet¹, González Iria¹, Esquirol Albert¹, López-Conterras Joaquín¹, Sierra Jorge¹, Martino Rodrigo¹, García-Cadenas Irene¹
¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) presentan una mortalidad asociada al COVID-19 cercana al 20%. Si bien ya existen datos sobre la eficacia de las vacunas anti-SARS-CoV-2 en esta población, pocos estudios analizan en profundidad el impacto del tiempo desde el TPH o la utilidad del *booster*.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional unicéntrico (IIBSP-COV-2021-43) donde se incluyeron 3 grupos: 1) 63 pacientes aloTPH recientes (RTP), i.e., >3 meses y <2 años de la fecha de infusión, 2) 19

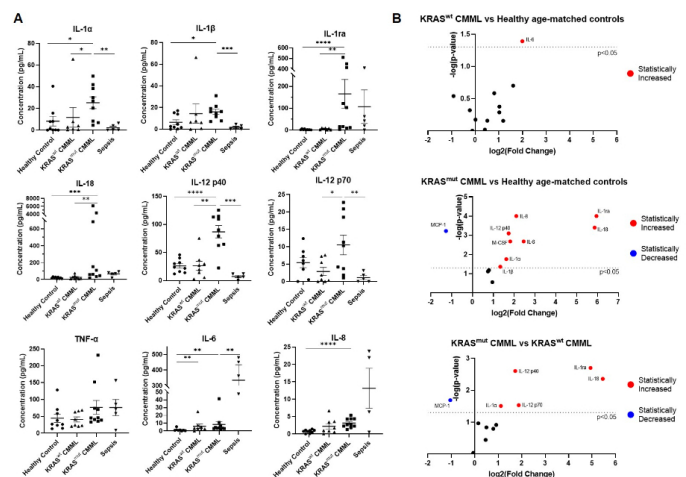


Figura 1. Los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias se encuentran diferencialmente expresados en pacientes LMMC-KRAS^{mut}, LMMC-KRAS^{wt} y pacientes con sepsis. (A) Concentraciones de los niveles plasmáticos IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-18, IL-12 (p40 y p70), TNF-α, IL-6 y IL-8, en pg/mL. Las gráficas representan la media ± SEM. Se aplicó el prueba U de Mann-Whitney (dos colas) para comparar entre grupos. * p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01, *** p ≤ 0.001, **** p ≤ 0.0001. (B) Diferencias significativas observadas al comparar pacientes con LMMC-KRAS^{mut} frente a controles sanos ajustados por edad, pacientes con LMMC-KRAS^{wt} frente a controles sanos emparejados por edad y pacientes con LMMC-KRAS^{mut} frente a LMMC-KRAS^{wt}. El log2(Fold Change) se representa en el eje X y el -log10(p-value) se representa en el eje Y. Se consideró un aumento estadísticamente significativo (rojo) cuando p<0.05 y Fold Change>1, y una disminución estadísticamente significativa (azul) cuando p<0.05 y Fold Change<1.

de pacientes LMMC-KRAS^{mut} presentaban oligómeros de ASC, en sanos y pacientes LMMC-KRAS^{wt}, la oligomerización de ASC sólo se producía tras la activación del inflammasoma-NLRP3 con lipopolisacárido (LPS)+ATP o la del inflammasoma-Pirina con LPS/toxina-B *Clostridium difficile* (TcdB) (Fig.2A). La activación *ex-vivo* de células mononucleadas de sangre periférica (CMSPs) de pacientes LMMC-KRAS^{mut} mostró que, a pesar del alto porcentaje de células con oligómeros ASC, se liberaron niveles muy bajos de IL1β e IL18, incluso cuando se activó NLRP3 con LPS+ATP (Fig.2B-2C), sugiriendo una sobreactivación *in-vivo* del inflammasoma-NLRP3 que no

Tabla 1. Características basales de la cohorte

	Recently transplanted patients (n = 49)	Long-term HCT recipients (n=19)
Age (years): median (range)	56 (26-73)	60 (25-70)
Time from HCT: months median (range)	14 (3-24)	43 (30-90)
Sex: n (%)		
Male	25 (51)	12 (63.2)
Donortype: n (%)		
MSD	9 (18.4)	8 (42.1)
MUD	19 (38.8)	5 (26.3)
MMUD	11 (22.4)	2 (10.5)
Haploidentical	10 (20.4)	4 (21.1)
Donor sex: n (%)		
Male	34 (69.4)	12 (63.2)
Conditioning regimen: n (%)		
RIC	30 (61.2)	15 (78.9)
GVHD prophylaxis: n (%)		
PTCy-tacrolimus	34 (69.4)	11 (57.9)
Sirolimus-tacrolimus	11 (22.4)	4 (21.1)
Other	4 (8.2)	4 (21.1)
Disease: n (%)		
AML	21 (42.9)	5 (26.3)
MDS and other myeloid malignancies	12 (24.5)	5 (26.3)
ALL	4 (8.2)	1 (5.3)
Lymphomas and lymphoproliferative syndromes	11 (22.4)	8 (42.1)
Múltiple mieloma	1 (2)	0 (0)
Disease status pre-HCT: n (%)		
CR	10 (20.4)	13 (68.4)
PR	33 (67.3)	3 (15.8)
Active	10 (20.4)	3 (15.8)
Disease status post-HCT: n (%)		
Remission	47 (95.9)	19 (100)
Relapsed/active	2 (4.1)	0 (0)
Acute GVHD at any point: n (%)	18 (36.7)	NA
Grade 2-4	10 (20.3)	NA
Chronic GVHD at any point: n (%)	11 (22.4)	NA
...Moderate-severe	2 (4)	NA
Immunosuppression (2nd/BD): n (%)	36 (73.5) / 20 (40.8)	NA
Corticosteroids	5 (10.2) / 7 (14.3)	NA
Ongoing prophylaxis	25 (51) / 11 (22.4)	NA
Other	6 (12.2) / 2 (4.1)	NA

aloTPH de >2 años sin enfermedad injerto contra receptor (EICR) ni inmunosupresión activa (LTTP) y 3) 20 voluntarios sanos. Todos recibieron la vacuna mRNA-1273 (Spikevax®, Moderna/NIAID) y se midieron las respuestas celulares mediante enfrentamiento de linfocitos T con dos proteínas diferentes de spike SARS-CoV-2 (UI/mL) y humorales en forma de anticuerpos de clase IgG (A. U.) en diferentes puntos (1 y 3 meses) tras la segunda dosis (D2) de la vacuna y al mes después del booster (BD).

Resultados: En la tabla 1 se exponen las características de la población.

En los tres grupos (RTP, LTTP y controles), el título de IgG anti-SARS-CoV-2 disminuyó a los 3 meses y aumentó con el BD. Al mes post-D2,

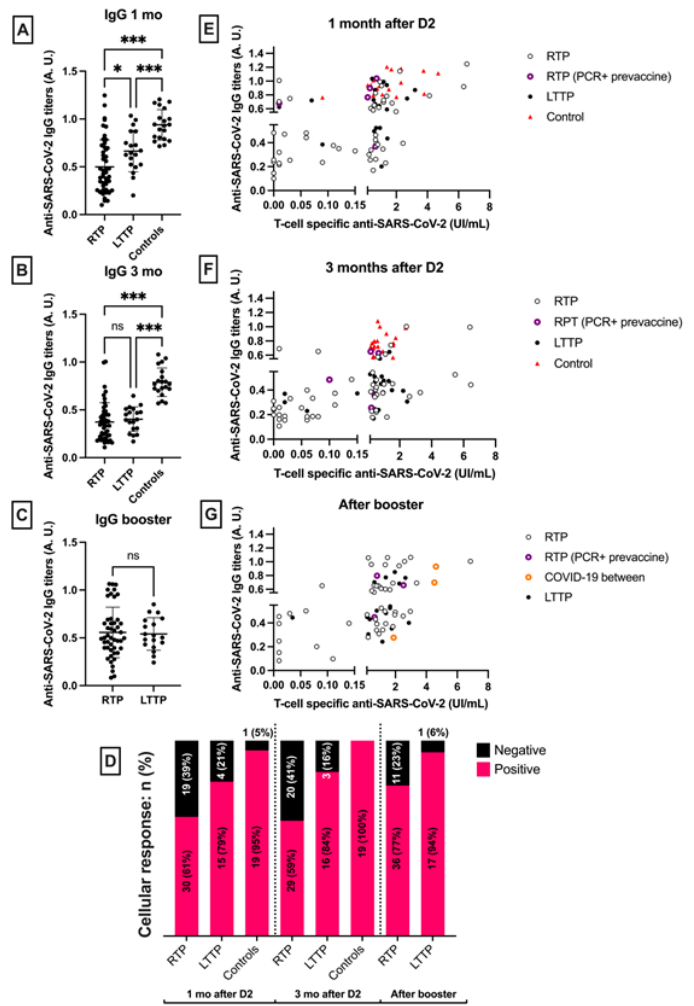


Figura 1. Inmunidad humoral (A-C), celular (D) y ambas en forma de clústeres (E-G).

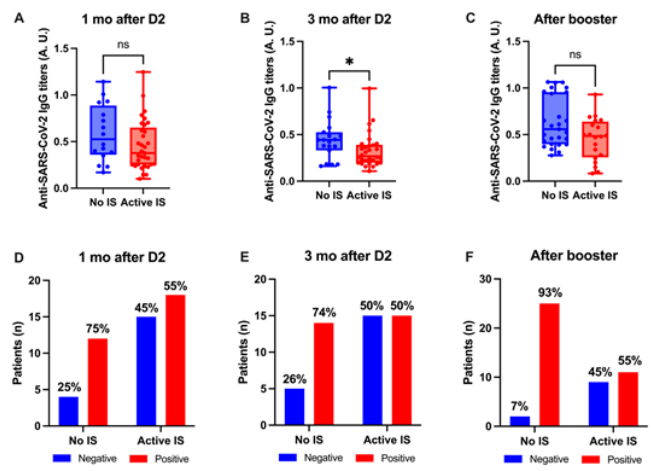


Figura 2. Respuesta humoral (A-C) y celular (D-F) según inmunosupresión activa en pacientes recientemente trasplantados (RTP).

los RTP presentaron un título de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 más bajo que los LTTP (0.50 vs 0.66, p=0.01), y ambos con respecto a los controles (0.50 y 0.66 vs 0.94, p<0.0001). A los 3 meses post-D2, desaparecieron las diferencias entre los dos grupos de trasplantados y, tras el BD, RTP y LTTP mostraron un aumento similar (Fig. 1A-C).

La respuesta celular fue menor en los RTP que en los controles sanos, tanto a 1 mes (61.2% vs 95% positivos, p<0.01), como a 3 meses de la

D2 (59.2% vs 100%; $p < 0.01$), y con una tendencia a ser más baja que en los LTPP (78,9% y 84,2%, 1 y 3 meses post-D2, $p = 0.02$). Mientras que un 23% de RTP permanecieron negativos tras el BD, sólo un LTPP no positivizó (Fig. 1D).

En la Fig. 1E-G se ilustra la correlación entre respuesta celular (eje X, positivo > 0.15 UI/mL) y humoral (eje Y, positivo > 0.55 A. U., el valor más bajo de los controles sanos), dividiendo a los pacientes en clústeres según sus tipos de respuesta.

La inmunosupresión activa fue el principal factor determinante de respuesta, tanto humoral como celular (Fig. 2A-C). Un 76.6% de los RTP (36/47) positivizaron respuesta celular tras la administración del *booster* ($p = 0.02$), sugiriendo que ésta puede rescatar a un gran porcentaje de no respondedores, especialmente tras la retirada de inmunosupresión (93%). En aquellos con inmunosupresión activa, sin embargo, las respuestas fueron más variables (Fig. 2C/F).

Conclusiones: La respuesta a la vacunación frente al SARS-CoV-2, tanto serológica como humoral, es peor en receptores de aloTPH que en controles sanos independientemente del tiempo desde el TPH. La presencia de inmunosupresión activa es el principal predictor de respuesta. El booster es capaz de rescatar a un elevado número de aloTPH recientes sin respuesta celular, especialmente si han quedado libres de IS.

Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

SEHH - BANCO DE SANGRE Y PRÁCTICAL TRANSFUSIONAL

CS-007

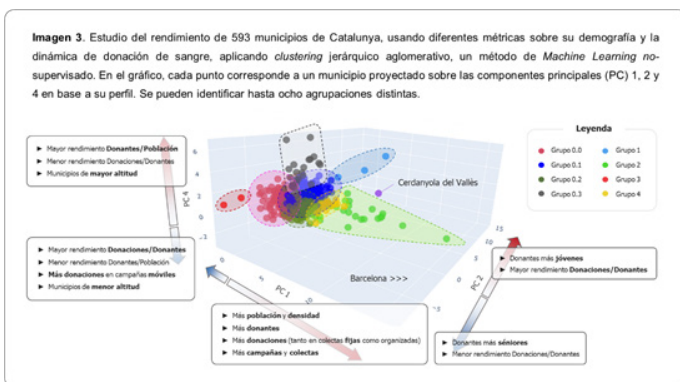
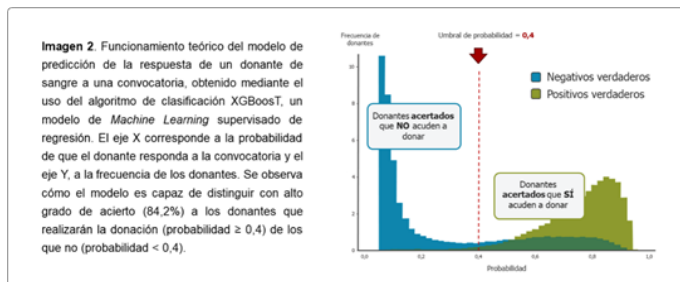
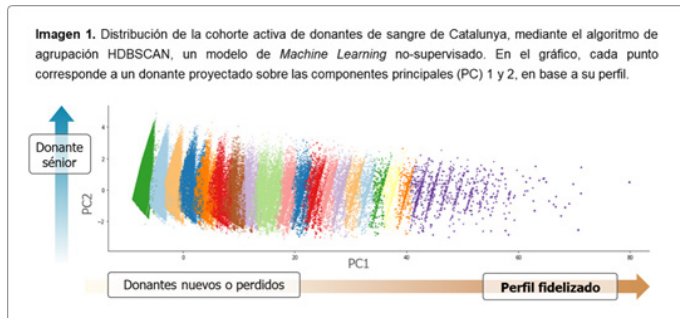
ANÁLISIS PREDICTIVO Y OPTIMIZACIÓN DE LA DONACIÓN DE SANGRE MEDIANTE LA APLICACIÓN DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

GARCIA-MARTÍNEZ I¹, Rodríguez Milán F², Hobeich C¹, Muñoz J³, Pi C⁴, Gual J⁵, Gastó M⁶, Alonso E⁷, Buxó E⁸, Vidal F⁹, Masi T⁸

¹Laboratori de Coagulopatíes Congènites, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona, España. ²Grup de Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España.; ³Departament de Data Intelligence, T-Systems Iberia, Deutsche Telekom, Barcelona, España.; ⁴Àrea de promoció de la Donació, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona, España.; ⁵Setting Consultoria, Barcelona, España.; ⁶Estudis d'Informàtica, Multimèdia i Telecomunicació, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España.; ⁷Departament de Comunicació, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona, España.; ⁸Divisió de la Sang, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona, España.; ⁹Departament de Tecnologies de la Informació, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona, España.; ¹⁰Laboratori de Coagulopatíes Congènites, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona, España. ¹¹Grup de Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto Carlos III (ISCIII), Madrid, España.

Introducción: La necesidad de organizar y explotar grandes volúmenes de datos (*Big Data*) para extraer información y acompañar la toma de decisiones es cada vez más incuestionable en el campo de la salud y la medicina. Asimismo, las herramientas y tecnologías convencionales resultan insuficientes para alcanzar este cometido. Por ello, el desarrollo de metodologías de minería de datos basadas en Inteligencia Artificial (IA) está marcando el camino hacia la explotación eficiente de los datos en este y otros campos. En esta dirección, el Banc de Sang i Teixits (BST) de Catalunya ha impulsado una línea de innovación cuyo objetivo es investigar e implementar estas metodologías para optimizar las campañas de promoción, la convocatoria de donantes y el proceso de donación de sangre.

Metodología: Se obtuvo la información histórica del BST del período 2015-2021, que comprende, aproximadamente, 10 millones de convocatorias, 2 millones de donaciones y medio millón de donantes activos. Los datos se exploraron y depuraron, y se aplicó ingeniería de variables para integrar toda la información y construir nuevos campos. Se investigó la existencia de diferentes perfiles de donantes de sangre mediante el algoritmo de agrupación (*clustering*) HDBSCAN. Se construyó un modelo matemático para predecir la respuesta de un donante a una convocatoria de donación, utilizando el algoritmo de clasificación XGBoost. Finalmente, se estudió la dinámica de la donación en 593 municipios de Catalunya y se investigó la existencia de patrones comunes mediante *clustering* jerárquico aglomerativo.



Resultados: El análisis de *clustering* de los donantes de sangre reveló su distribución en distintos grupos según su perfil demográfico, grado de fidelización y rendimiento en la donación (Imagen 1). Por otro lado, el modelo de predicción desarrollado fue capaz de identificar a prácticamente todos los donantes de sangre efectivos de una campaña, así como a aquellos que no responderían a la convocatoria (precisión=76,4%, acierto=84,2%, exhaustividad=98,6%) (Imagen 2). La aplicación de este modelo a convocatorias reales supuso un aumento notable del rendimiento en la donación en todos los casos, siendo más del doble en la mitad de éstos. Finalmente, el análisis de caracterización de 593 municipios de Catalunya mediante *clustering* identificó ocho conjuntos con dinámicas de donación muy diferenciadas y distinta previsión de la progresión de la cohorte de donantes (Imagen 3).

Conclusiones: El conocimiento aportado por el perfilado de donantes y municipios hace posible anticipar la evolución de la cohorte de donantes del BST y, por consiguiente, elaborar acciones específicas de promoción que maximicen el rendimiento de las campañas y su estabilidad a través del tiempo. Con efecto más inmediato, la aplicación del modelo de predicción desarrollado permite aumentar la eficiencia de las convocatorias y responder con mayor operatividad a las fluctuaciones del volumen de donaciones inherentes a la estacionalidad anual. Abordar con éxito estos objetivos es crucial, no sólo por la misión del BST de garantizar el abastecimiento de sangre y componentes sanguíneos a la población, sino también para adquirir capacidad de anticipación y afrontar con eficacia situaciones de desabastecimiento como la devenida por la pandemia de COVID-19. En conclusión, el análisis de los datos históricos de donación del BST mediante IA aporta un conocimiento de la dinámica de la donación en Catalunya sobre el que fundamentar la optimización de los procesos y la toma de decisiones estratégicas. Asimismo, la potente metodología de análisis desarrollada presenta un potencial evidente para ser aplicada a otros bancos de sangre.

SEHH - LINFOMAS

CS-009

ANÁLISIS DEL PERFIL MUTACIONAL Y ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS DEL LINFOMA TESTICULAR DE CÉLULAS GRANDES B

Rivas-Delgado A¹, López C², Nadeu F², Grau M², Frigola G³, Bosch-Schips J⁴, Alcoceba M⁵, Tapia Melendo G⁶, Luizaga L⁷, Bárcena C⁸, Kelleher N⁹, Rivero A¹, Baumann T¹⁰, Muntañola A¹¹, Sancho-Cia JM¹², Martín García-Sancho A³, González Barca E¹³, Campo E³, Giné E¹, Climent F⁴, López-Guillermo A¹, Beà S³

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. CIBERONC, Barcelona; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). CIBERONC, Barcelona; ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. CIBERONC, Barcelona; ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellviú-IDIBELL, Barcelona; ⁵Hospital Universitario de Salamanca (HUS/IBSAL), and Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC); ⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁷Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Mutua de Terrassa; ⁸Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁹Servicio de Hematología, Hospital Universitari Josep Trueta; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Universitari Mutua de Terrassa; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; ¹³Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals IDIBELL, Universidad de Barcelona

Introducción: El linfoma testicular de células grandes B (T-LBCL) es un linfoma poco frecuente que representa aproximadamente un 2% de los linfomas no-Hodgkin. Alrededor del 75% de los T-LBCL son del subtipo "activado" (ABC) y presentan frecuentes alteraciones genéticas en genes de la vía de señalización del BCR. El objetivo del presente estudio es caracterizar el perfil genómico del T-LBCL y analizar las características clínicas y la supervivencia de los pacientes en la era de la inmunoterapia.

Metodología: Se incluyeron 61 pacientes diagnosticados de T-LBCL según los criterios de la OMS en seis centros españoles entre 2002 y 2021. La extracción de DNA se realizó de las biopsias fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) en los casos disponibles. Las alteraciones del número de copias (CNA) se estudiaron mediante arrays (OncoScan CNV FFPE, ThermoFisher) (n=40) y el perfil mutacional mediante un panel "a medida" de 121 genes (SureSelectXT, Agilent Technologies) (n=40). Así mismo, se realizaron estudios de FISH para *BCL2*, *BCL6* y *MYC* (n=50). La determinación de la célula de origen (COO) se evaluó mediante inmunohistoquímica (algoritmo de Hans) y/o expresión (Lymph2Cx, Nanostring).

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 70 (30-89) años, el 67% tenía estadios I/II y el 73% IPI de riesgo bajo o intermedio/bajo. Todos menos cinco pacientes recibieron tratamiento de primera línea con inmunoterapia, seguida de radioterapia en el 62%. La tasa de respuesta completa fue del 80%. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a los 5 años fueron del 48% (IC 95%: 36-65) y del 52% (IC 95%: 39-68), respectivamente. El 83% de los casos presentó un fenotipo no-GCB por el algoritmo de Hans y el 71% correspondieron al subtipo ABC por Lymph2Cx. Los genes más recurrentemente mutados fueron *MYD88L265P* (59%), *PIM1* (59%), *CD79B* (51%), *KMT2D* (46%), *OSBPL10* (44%) y *TBL1XR1* (33%). El 31% de los casos presentaban mutaciones concomitantes en *MYD88L265P*, *CD79B* y *PIM1*. Se observaron reordenamientos de *MYC*, *BCL2*, y *BCL6* en el 8%, 4%, y 38% de los casos, respectivamente. Dos casos mostraron reordenamiento de *MYC* y *BCL6* simultáneamente (Figura 1). Todos los casos presentaron CNA, con una mediana de 13 alteraciones por caso (rango 1-43),

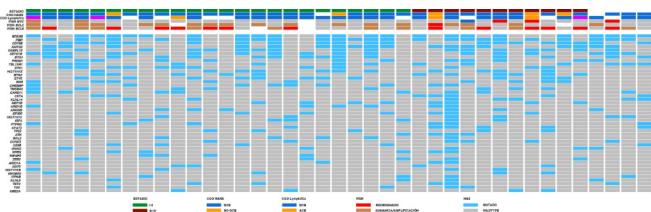


Figura 1. Perfil mutacional de los 39 casos de T-LBCL

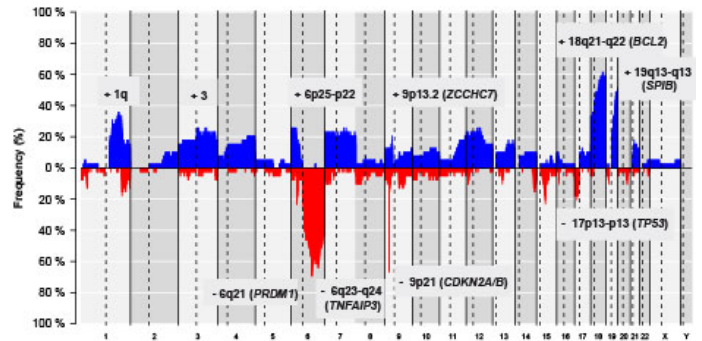


Figura 2. Perfil de las CNA en el T-LBCL. Las ganancias se muestran en rojo y las pérdidas en azul.

una mediana de 6 ganancias (0-24), 6 pérdidas (0-28) y 2 pérdidas de heterozigosis (CN-LOH) (0-8) por caso. Las CNA más frecuentes fueron la trisomía 18 (33%); ganancias de 1q (43%), cromosoma 3 (35%), 6p (28%), 9p13.2 (29%), 18q (30%) y 19q13-q14 (50%); y pérdidas focales de 9p21.3 (*CDKN2A/B*) (73%), 6q21 (*PRDM1*) (68%), así como pérdidas de mayor tamaño de 6q22.31-q24.3 (*TNFAIP3*) (63%) y 17p (*TP53*) (20%), y CN-LOH de 9p (35%). La pérdida de 6p22 (HLA), previamente descrita en el LDCGB primario de sistema nervioso central, se detectó en el 12% de los casos de T-LBCL (Figura 2).

Conclusión: Aunque estos datos justifican una mayor investigación, el T-LBCL es un tipo de DLBCL de subtipo ABC y características clínicas y genéticas particulares.

SEHH - SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

CS-010

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS QUE DEBUTAN CON TROMBOSIS ESPLÁCNICA

De Moner Blanca¹, Martínez-Sánchez Julia², Ventosa-Capell Helena³, Arellano-Rodrigo Eduardo⁴, Álvarez-Larrán Alberto⁴, Díaz-Ricart Maribel¹

¹Hematopatología, Anatomía Patológica, Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB), Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona; ²Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Campus Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona; ³Barcelona Endothelium Team, Barcelona; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) con mutación *JAK2V617F* se caracterizan por una proliferación anómala de progenitores en la médula ósea y un mayor riesgo de trombosis, siendo una de las causas más frecuentes de trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari, SBC) y el eje esplenoportal (TP). El papel del endotelio y su potencial disfunción podría ser uno de los factores que contribuyen al desarrollo de los mencionados eventos trombóticos.

Métodos: Células endoteliales (CE) en cultivo fueron expuestas al suero de pacientes con NMP/*JAK2V617F+* que habían debutado con SBC/TP, y a suero de donantes sanos como control (C). Cambios en la expresión de receptores de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), VE-cadherina, producción de factor de von Willebrand (FVW) y activación de vías de señalización de estrés y proliferación celular (P-Akt y P-p44/42, respectivamente), fueron evaluados mediante inmunofluorescencia, SDS-PAGE e inmunoblot. La función plaquetaria fue analizada en el PFA-200 (Col-Epi y Col-ADP) y los niveles de FVW en plasma (FVIII, FVW:Ag y FVW:CoR) en el coagulómetro Atellica COAG. Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos según el tratamiento recibido: Ruxolitinib (RX, n=4), Hidroxiurea (HU, n=4), Pegasys (PG, n=3), o ningún tratamiento (NO-T, n=1).

Resultados: La exposición de las CE al suero de los pacientes resultó en un aumento en la expresión de VCAM-1 en la superficie en PG (3.92±1.29 veces, $p<0.05$), así como de ICAM-1 en los grupos HU y PG (2.53±0.47 y 1.97±0.37 veces, respectivamente, $p<0.05$), una disminución en la expresión de VE-cadherina en las uniones celulares en RX, HU y PG (0.56±0.09, 0.62±0.08, 0.67±0.13 veces, respectivamente, $p<0.05$) y un incremento en la producción y secreción de FVW en la matriz extracelular

tanto en RX, HU, como PG (2.07±0.49, 1.62±0.19, 1.74±0.12 veces, respectivamente, $p<0.05$), todo ello en relación al C. En respuesta al suero NO-T, niveles similares al C en VCAM-1 e ICAM-1 fueron observados, así como una leve disminución en los niveles de VE-cadherina y un importante aumento en la expresión del FVW. La fosforilación de Akt fue progresiva hasta los 15min en todos los grupos, siendo mayor en respuesta al suero de la condición NO-T (incremento de 13.40±1.9 veces vs. C, $p<0.05$). Sin embargo, la fosforilación de p44/42 fue máxima a los 5min con un descenso progresivo hasta los 15min, para todos los grupos excepto para NO-T. En esta condición, la cinética de fosforilación era totalmente contraria, mostrando una activación a los 5min mucho mayor que en el C (3.50 ± 0.5 veces, $p<0.05$) e incrementando hasta los 15 minutos, siendo también superior que el C (6.05 ± 0.95 veces, $p<0.05$). Los resultados en el PFA-200 fueron alargados en general, tanto en Col-Epi (183.40±17.18s) como en Col-ADP (110.65±10.57s), y las concentraciones del FVW mostraron valores por encima del valor de referencia en todos los grupos para el FVIII (145.05±10.02UI/dL), FVW:Ag (188.2±10.96UI/dL) y FVW:CoR (173.83±16.18UI/dL).

Conclusiones: Los resultados demuestran que los factores humorales circulantes en las NMP con debut trombótico inducen un estado proinflamatorio y protrombótico en el endotelio, independientemente del tratamiento recibido. Se requieren estudios futuros dirigidos a investigar los agentes causantes, esclarecer el papel del endotelio en las complicaciones hemostáticas en estos pacientes, así como su potencial rol como diana terapéutica. Fuentes de financiación: FIS PI1800205

SEHH - TERAPIA CELULAR

CS-012

LA DINÁMICA DEL ADN LIBRE EN PLASMA Y OTRAS VARIABLES SON PREDICTORES DE PROGRESIÓN TEMPRANA EN PACIENTES CON LINFOMA B QUE HAN RECIBIDO CÉLULAS CAR- T

Mariana Bastos-Oreiro^{1,2#}, Paula Muñiz^{1,2}, Rebeca Bailén^{1,2}, Laura Sanz-Villanueva^{1,2}, María Chicano^{1,2}, Gillen Oarbescoa^{1,2}, Isabel Gómez³, Diego Carbonell^{1,2}, Francisco Javier Diaz-Crespo⁴, Javier Menarguez^{2,4}, José Luis Diez-Martín^{1,2,5}, Mi Kwon^{1,2}, Ismael Buño^{1,2,6}, Carolina Martínez-Laperche^{1,2}

¹Department of Haematology, Gregorio Marañón General University Hospital; ²Gregorio Marañón Health Research Institute (IISGM); ³Medicina nuclear, Gregorio Marañón General University Hospital; ⁴Department of Pathology, Gregorio Marañón General University Hospital; ⁵Department of Medicine, School of Medicine, Complutense University of Madrid; ⁶Department of Cell Biology, School of Medicine, Complutense University of Madrid. Madrid, Spain

Introducción: La terapia con CAR- T proporciona altas tasas de respuesta y remisiones duraderas en pacientes con linfoma B refractario. Sin embargo, el 40-60% de los pacientes recaen después de la terapia, y cerca del 20% fracasan poco después de la infusión. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es identificar variables o biomarcadores previos a la infusión de células CAR-T que predigan el fracaso temprano de la terapia CAR-T.

Material y Métodos: Cuarenta y tres pacientes tratados con células T CAR anti-CD19 (31 con Axicabtagen-ciloleucel (axi-cel) y 12 con Tisagenlecleucel (tisa-cel)) en nuestro centro fueron seleccionados. Se recogieron muestras de plasma antes de la aféresis (PA) y antes de la infusión (PI) (¿cfDNA). Otros biomarcadores estudiados se muestran en la Tabla 1. Los ADN libre circulante se obtuvieron del plasma utilizando QIAamp® Circulating Nucleic Acid (Qiagen) y se cuantificaron mediante QuantiFluor dsDNA System (Promega®). Se realizaron modelos de regresión logística múltiple con las variantes seleccionadas en la incidencia acumulada de progresión (IAP) que podrían aplicarse a la práctica clínica para anticipar la progresión.

Resultados: Nuestro estudio mostró una mayor probabilidad a una progresión temprana (1 mes) en los pacientes varones ($p=0.003$), y en los pacientes con enfermedad progresiva pre-linfodepleción (PL) ($p=0.044$). En cuanto a los biomarcadores, la LDH PI ($p=0,043$), la PCR PL o PI (0,035; 0,04) y el ¿cfDNA ($p=0.043$) se correlacionaron con la progresión temprana (Tabla 1). Los diferentes puntos de corte para los biomarcadores seleccionados fueron 9 ng/mL para el ¿cfDNA, 225 U/L para la LDH y 1,35 mg/dL para la PCR. Se calculó la IAP a 1 mes para cada biomarcador con el punto de corte seleccionado e incluyendo las variables clínicas que presentaban con significación estadística. Nuestros

Tabla 1. Cuantificación de biomarcadores comprando pacientes con progresión temprana (< 1 mes) frente a paciente que no progresan de forma temprana.

	No progresión (media) n=31	Progresión temprana (<1 mes) (media) n=9	p
VMT (cm3)	378 (10-16254)	226 (41/3615)	0.9
LDH PA (U/L)	271 (150-1198)	398 (195/1380)	0.45
LDH PL (U/L)	258 (93-1963)	497 (205/837)	0.053
LDH PI (U/L)	225 (114-1864)	405 (200/1134)	0.043
LDH ΔPI-PA	-32 (-1274/649)	-14 (-653/246)	0.44
LDH ΔPI-PL LDH	-29 (-279/256)	-13,5 (-297/284)	0.46
LDH ΔPL-PA LDH	-7 (-1373/393)	36,5 (-531/543)	0.34
PCR PA (mg/dl)	0,85 (0-15)	1 (0/5)	0.79
PCR PL (mg/dl)	0,4 (0-16)	2,8 (1/16)	0.035
PCR PI (mg/dl)	1,3 (0-25)	3,95 (1/9)	0.04
PCR ΔPI-PA	0 (-8,8/11,9)	-0,9 (-0,8/1,2)	0.11
PCR ΔPI-PL	-29 (-279/256)	-0,1 (-8,4/8,7)	0.35
PCR ΔPL-PA	0 (-14/10)	-1,1 (-3,3/1,8)	0.19
Ferritina PA (ug/L)	583 (37-6008)	475 (142/1624)	0.89
Ferritina PL (ug/L)	601 (7-3702)	1216 (85/2684)	0.26
Ferritina	820 (115-7504)	1113 (456/2743)	0.15
Ferritina	80 (-1983/2986)	1119 (-2076/210)	0.23
Ferritina	126 (-4003/940)	111 (-1750/462)	0.11
Ferritina ΔPL-PA	59 (-1995/2943)	136 (-1621/631)	0.86
Leucocitos PA (cel/ul)	4100 (1500-11800)	3900 (2400-22100)	0.7
Leucocitos PI (ce/ul)	900 (300-3800)	1000 (300-1900)	0.8
Plaquetas PA (cel/ul)	154500 (35000-417000)	115000 (25000-277000)	0.3
Plaquetas PI (cel/ul)	103000 (41000-448000)	100000 (38000-269000)	0.35
Plaquetas ΔPI-PA	-29000 (-196000-65000)	-13000 (-158000-86000)	0.25
Plaquetas PA (50.000 cel/ul)	1 (4%)	2 (23%)	0.06
Plaquetas PI (50.000 cel/ul)	2 (12.9%)	2 (23%)	0.16
ADNlibre PA (ng/ul)	14,5 (1,4-99)	9,2 (1,7/33)	0.47
ADNlibre PI (ng/ul)	15,2 (3-103)	27 (6,3/129)	0.11
ADNlibre ΔPI-PA (ng/ul)	-1,6 (-88/+86)	16 (-19/106)	0.043

resultados mostraron que los biomarcadores seleccionados presentaron los siguientes sHR (p); LDH PI: 3,6 ($p=0,1$); CRP PL: 7,2 ($p=0,01$); CRP PI: 11,2 ($p=0,016$) y ¿cfDNA fue de 4,4 ($p=0,042$). Las variables clínicas (sexo masculino y estado de la enfermedad-PL) presentaron un sHR 12,6 ($p=0,01$) y 5,17 ($p=0,12$) respectivamente. Se seleccionó un modelo con tres variantes (PI-PCR, ¿cfDNA y genero). La sensibilidad y la especificidad del modelo predictivo fueron del 89% y el 81% respectivamente. De los 43 pacientes, 16 (37,2%) fueron clasificados como de alto riesgo y 27 (62,8%) como de bajo riesgo. Un mes después de la infusión de CAR-T, el 60% de los pacientes con una puntuación de alto riesgo experimentaron progresión en comparación con el 0% de los que tenían una puntuación de bajo riesgo ($p<0,001$) (Figura 1).

Conclusiones: La determinación de (¿cfDNA) identifica a los pacientes con una carga tumoral creciente durante el período de puente, que se asocia con una rápida progresión. Este parámetro, combinado con otros marcadores clínicos y biológicos, podría identificar con antelación a aquellos pacientes que progresarán precozmente tras la infusión de CAR-T. Herramientas como éstas deberían implementarse para

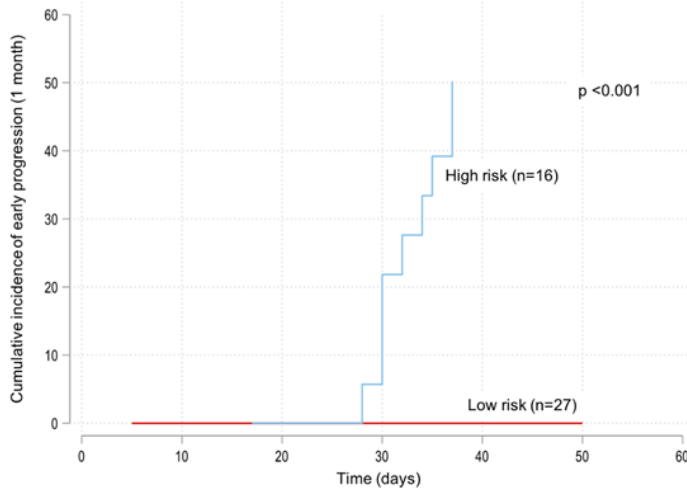


Figura 1. Estratificación de toda la cohorte de pacientes según el riesgo de progresión temprana en pacientes que recibieron infusión de células CAR-T anti-CD19. El riesgo se calculó utilizando el modelo predictivo propuesto que incluye 2 biomarcadores (PCR PI>1,35 mg/dl y cfDNA ΔPI-PA (>9 ng/ul) y el sexo como variable clínica.

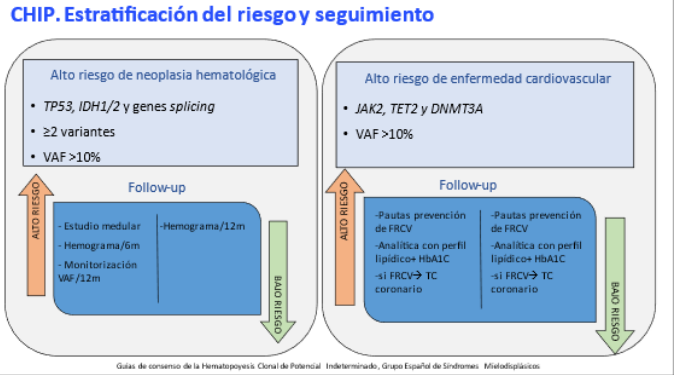


Figura 2. Estratificación del riesgo de evolución a hemopatía y enfermedad cardiovascular y seguimiento clínico.

clasificar a los pacientes que podrían beneficiarse de nuevas estrategias, ya sea en secuencia o en combinación con la terapia CAR-T.

SEHH - GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

CS-013 ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO HEMATOLOGICO (UCGH) DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D´HEBRON (HUVH)

Montoro Gómez , Mj¹, Blanco Álvarez A¹, Torres-Esquius S¹, Tazón-Vega B¹, Palomo Sanchís L², Oristrell Santamaria G¹, Tabares Cardona , E¹, Ojanguren Arranz , I¹, Mensa Rodriguez I¹, Balmaña Gelpi J³, Bosch Albareda F; Valcárcel Ferreiras D

¹Unidad de Consejo Genético Hematológico (UCHG), Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Oncologia (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España; ²Grupo de Hematología Experimental, Vall d'Hebron Institut Oncológico (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Paseo Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; ³Servicio de Oncología Médica, Grupo de Genética del Cáncer Hereditario, Vall d'Hebron Institut Oncológico (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

Introducción: La detección de variantes patogénicas en genes de predisposición germinal a hemopatías malignas y la hematopoyesis clonal (HC) representan una nueva área asistencial de interés creciente surgida a partir de los conocimientos generados por la secuenciación a gran escala. La creación en el año 2020 de la Unidad de Consejo Genético Hematológico (UCGH) del Servicio de Hematología del HUVH es, hasta donde sabemos, la primera iniciativa de este tipo en España y una de las primeras en Europa.

Objetivo: Realizar una descripción de la estructura, funcionamiento y resultados de la actividad llevada a cabo en la UCGH.

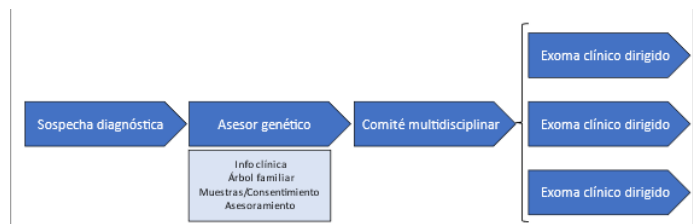


Figura 1. Flujo diagnóstico ante la sospecha de un individuo con neoplasia hematológica de predisposición germinal.

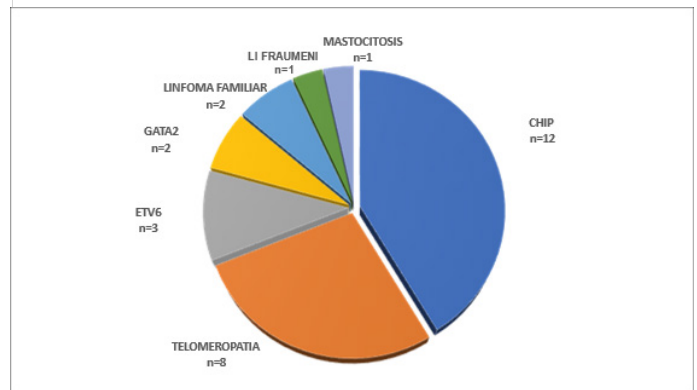


Figura 3. Actividad asistencial de la Unidad de Consejo Genético Hematológico.

Métodos: Se seleccionaron los enfermos en base a los criterios clínicos de las Guías Catalanas¹ para el diagnóstico de sospecha de neoplasia hematológica de predisposición germinal (NHPG). Para confirmar el diagnóstico, molecular se realizaron estudios de fragilidad cromosómica, acortamiento de telómeros y exoma dirigido. Todos los pacientes recibieron asesoramiento genético antes y después del estudio y fueron valorados por un comité multidisciplinar para la decisión de tratamiento y seguimiento clínico (Figura 1). Por otro lado, a los sujetos con HC se les realizó una biopsia medular que descartó neoplasia hematológica y se clasificaron en alto y bajo riesgo de hemopatía y enfermedad cardiovascular (ECV) según las Guías Nacionales de la Hematopoyesis Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP) [Figura 2]. Se ofreció soporte psicológico a todos los pacientes.

Resultados: Se atendieron 83 individuos, 71 (85,5%) por sospecha de NHPG y 12 (14,5%) de HC. En referencia a las sospechas de NHPG, 16 (38%) se confirmaron mediante estudio molecular, 25 (59,5%) no se confirmaron, 1 (2,5%) está pendiente y 29 fueron los familiares sanos de los 16 casos confirmados, de los cuales 11 (38%) fueron portadores de la variante familiar. Por lo que hace a las HC, 10 fueron por mutación en *JAK2* (83.3%), 1 en *IDH1* (8.3%) y 1 en *CHECK2* (8.3%) [Figura 3]. De acuerdo con las Guías CHIP, todos los sujetos con HC-*JAK2* fueron valorados por un cardio-oncólogo, se les calculó el modelo de predicción de ECV con el SCORE2, y recibieron profilaxis de ECV con AAS 100mg/día. Además, se han creado protocolos para la obtención de muestras y derivación de pacientes, así como unas guías de diagnóstico. Finalmente, se han iniciado dos proyectos de investigación sobre HC, a uno de ellos se le ha otorgado una ayuda FIS (PI20/00881). Finalmente, se ha creado el Grupo de Trabajo Catalán de Neoplasias Hematológicas Germinales.

Conclusiones: La reciente identificación de variantes en genes NHPG y de HC hace necesaria la creación de unidades específicas en centros de referencia. Estas unidades han de estar formadas por equipo un multidisciplinar altamente especializado capaz de llevar a cabo una correcta identificación y manejo de los pacientes, así como de mantenerse actualizado en un campo que avanza de forma muy rápida.

Bibliografía:
<https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/documentacio-professionals/>

SEHH - BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA: CULTIVOS, CITOMETRÍA, CITOGENÉTICA, BIOLOGÍA MOLECULAR

CS-014

UNRAVELING THE GENETICS OF TRANSFORMED SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA

Grau Marta¹, López Cristina¹, Navarro Alba¹, Nadeu Ferran¹, Clot Guillem¹, Bastidas-Mora Gabriela², Frigola Gerard³, Alcoceba Miguel⁴, Baptista Maria Joao⁵, Climent Fina⁶, Colomer Dolors¹, Domingo-Domènech Eva⁷, Forcada Pilar³, Escoda Lourdes³, Giné Eva⁸, Rivas-Delgado Alfredo², Vicente-Folch, Laura¹⁰, Wotherspoon, Andrew¹¹, Campo Elias¹, López-Guillermo, Armando², Matutes Estella², Beà Sílvia¹

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); ²Department of Hematology, Hospital Clínic de Barcelona; ³Hematopathology Unit, Department of Pathology, Hospital Clínic de Barcelona; ⁴Department of Hematology, Cancer Research Institute of Salamanca-IBMCC (USAL-CSIC); ⁵ICO-Hospital Germans Trias i Pujol- Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC); ⁶Department of Pathology, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL; ⁷Hematology, Institut català d'oncologia-IDIBELL; ⁸Hospital Universitari Mútua Terrassa; ⁹ICO-Hospital Joan XXIII, Tarragona; ¹⁰Consorci Sanitari de Terrassa; ¹¹Royal Marsden NHS Foundation Trust

Introduction: Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is an indolent non-Hodgkin lymphoma but 10-15% of patients may undergo transformation to an aggressive lymphoma, commonly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Although SMZL genomic profile has been largely investigated, the genetic mechanisms leading to this transformation are still unknown.

Aim: We aimed to characterize the genomic landscape of transformed SMZL in order to establish its underlying mechanism and the potential clonal evolution during transformation.

Material and methods: We investigated 42 SMZL that underwent DLBCL transformation. Tumor material was obtained at diagnosis and transformation in 19 patients, only at transformation in 14 patients, and only at diagnosis in 9 (61 total samples). The pathology and flow cytometry data of all cases were reviewed. Samples were categorized in two groups: i) at diagnosis (SMZL, n=28 samples), and ii) at transformation (SMZL-T, n=33 samples). DNA was extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue (n=43), frozen tissue biopsies (n=12), or peripheral blood (n=6). Single nucleotide variants (SNV) and indels were analyzed using a SMZL-panel capturing 37 genes in all samples (n=61) and custom bioinformatic pipelines. Copy number alterations (CNA) were assessed using OncoScan™ CNV FFPE (n=48) or CytoScan HD (n=3) arrays and analyzed using Nexus Biodiscovery software. Whole genome sequencing (WGS) was performed in one case (diagnostic and transformed tumor, and germline DNA). Comparison of genomic aberrations between diagnosis and transformation were assessed using mixed-effects negative binomial models. Association between overall survival (OS) and binary or continuous variables was measured with the log-rank test or Cox regression, respectively.

Results: Integrating mutations and CNA, the most frequently altered genes in the 33 SMZL-T samples were *TNFAIP3*(58%), *KMT2D*(48%), *KLF2*(33%), *TP53*(33%), and *ARID1A*(30%). (Figure 1). The most frequent CNA were gains of 1q(39%), 6p(29%) and 3q(27%); and losses of 9p21.3(*CDKN2A/B*)(39%), and 7q31-q32(33%) (Figure 1). Overall, SMZL-T had higher number of CNA than SMZL at diagnosis (8 vs 5; $P<0.001$). Moreover, genetic alterations of *TNFAIP3*, 9p21.3(*CDKN2A/B*), *TP53* and 6p were significantly enriched at transformation compared to diagnosis (58% vs 29%, $P<0.001$; 39% vs 11% $P=0.001$; 33% vs 14%, $P=0.04$; and 29% vs 13%, $P=0.05$, respectively). We evaluated the clonal evolution of SMZL/SMZL-T pairs with complete mutational and CNA data (n=14) and identified a divergent evolution pattern in the majority of the cases (13/14, 93%), with only one case showing a linear evolution. The WGS of the SMZL-T sample carried more genomic aberrations than the SMZL (11917 vs 9818 SNVs/indels, 9 vs 8 CNA, 29 vs 18 structural variants), and 62% of the aberrations were shared. This patient showed a branching evolution pattern. We identified a translocation t(14;19)(q32;q13) present at diagnosis and transformation, with the breakpoints at the switch region *IGHG2* and downstream of *BCL3*. At transformation, we found an acquired *B2M* deletion due to a chromothripsis event in

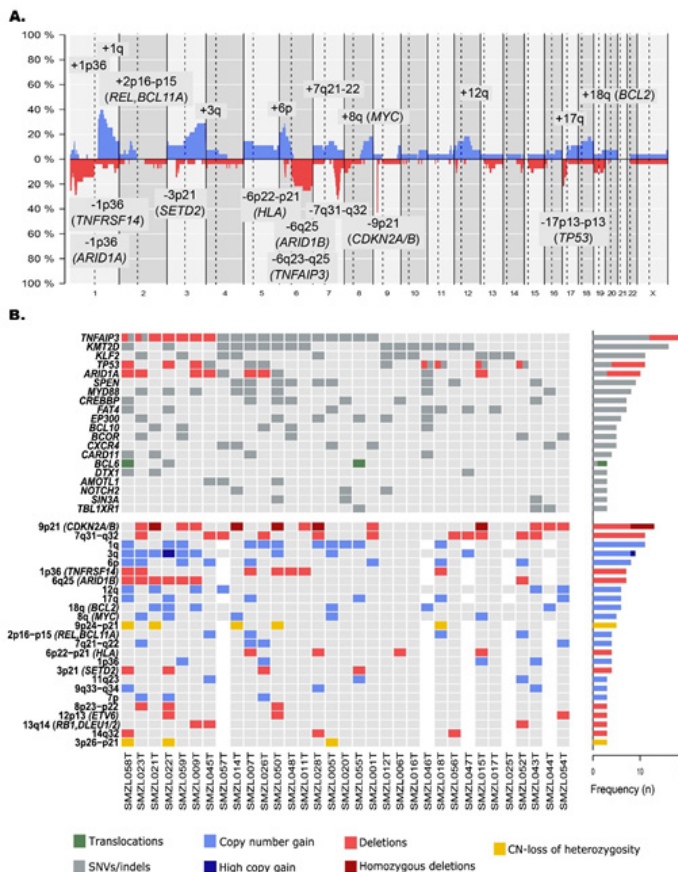


Figure 1. Genetic landscape of SMZL-T. A. Copy number profile of 28 cases of SMZL-T. Copy number gains (blue) and losses (red) are represented. Each probe is aligned from chromosome 1 to X and from p-arm to q-arm (chromosome Y is excluded). Altered genomic regions and potential target genes are indicated. **B.** OncoPrint displaying the recurrent alterations found in 33 SMZL-T cases. Each column corresponds to an individual SMZL-T sample. All alterations are displayed by decreasing frequency. Upper part: single nucleotide variants (SNVs), small insertions and deletions (indels), and translocation involving *BCL6*; lower part: copy number alterations (gains in blue and losses in red)

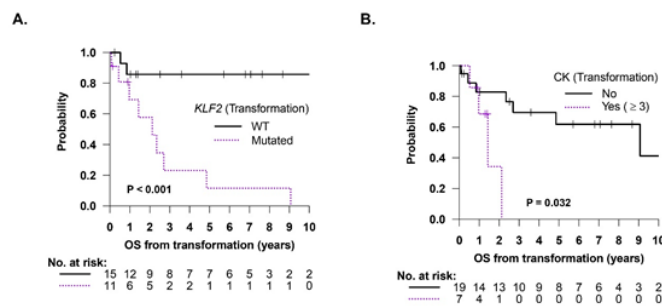


Figure 2. Overall survival from transformation. Kaplan-Meier curves of overall survival from transformation time according to the presence of *KLF2* mutations (A) or complex karyotype (CK) (B) at transformation.

chromosome 15. Finally, we observed that *KLF2* mutations and complex karyotype were associated with a shorter overall survival from transformation ($P<0.001$ and $P=0.032$, respectively) (Figure 2).

Conclusions: Taken together, SMZL-T are characterized by higher genomic complexity than SMZL and have specific genomic alterations acquired during the transformation including aberrations in *TNFAIP3* and *TP53*, focal losses at 9p21.3(*CDKN2A/B*) and 6p gains, suggesting that these alterations may represent key players in SMZL transformation. A divergent evolution pattern was observed in virtually all cases. Importantly, *KLF2* mutations and complex karyotype are potential predictors for a worse overall survival from transformation.

SEHH - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

CS-016

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CITORREDUCTOR PREVIO AL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN SMD DE ALTO RIESGO

Huerga Domínguez, Sofía¹, Mora Casterá, Elvira², Arenillas Rocha, Leonor³, Aman Sangerman Montserrat⁴, Bernal del Castillo Teresa⁵, Cedena Romero María Teresa⁶, Del Orbe Barreto, Rafael⁷, Díaz Beyá, Marina⁸, Falantes González Jose Francisco⁹, Gutiérrez Lorena¹⁰, Jerez Cayuela, Andrés¹¹, Ramos Ortega, Fernando¹², Sanz Santillana, Guillermo², Torro Díaz, Mar¹³, Valcárcel Ferreiras, David¹⁴, Xicoy Cirici, Blanca¹⁵, Prósper Cardoso, Felipe¹, Díez Campelo María¹⁶, Alfonso Piérola Ana¹

¹Clínica Universidad de Navarra. Pamplona; ²Hospital Universitari i Politècnica La Fe. Valencia; ³Hospital del Mar. Barcelona; ⁴ICO L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁵Hospital Universitario Central de Asturias. IUOPA, IPSA. Oviedo; ⁶Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; ⁷Hospital Universitario de Cruces. Bilbao; ⁸Hospital Clínic. Barcelona; ⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla; ¹⁰Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife; ¹¹Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia; ¹²Hospital Universitario de León. León; ¹³Hospital Clínic Universitario de Valencia. Valencia; ¹⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; ¹⁵ICO Badalona. Badalona, Barcelona; ¹⁶Hospital Clínic Universitario de Salamanca. Salamanca

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la única alternativa curativa en el síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo.

Tabla 1. Características basales de los pacientes al diagnóstico

	TOTAL	NO TPH	TPH	p
N	400 (100%)	238 (59.5%)	162 (40.5%)	
Sexo, n(%)				
Hombre	235 (58.8%)	137 (57.6%)	98 (60.5%)	0.56
Mujer	165 (41.3%)	101 (42.4%)	64 (39.5%)	
Edad, mediana (rango)	56.1 (18-65.3)	58.7 (18-65.3)	51.4 (23-64.3)	<0.001
OMS 2017 cat, n(%)				
SMD-DU	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0.29
SMD-DM	52 (13%)	32 (13.4%)	20 (12.3%)	
SMD-SA-DM	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.6%)	
SMD-EB1	90 (22.5%)	54 (22.7%)	36 (22.2%)	
SMD-EB2	250 (62.5%)	149 (62.6%)	101 (62.3%)	
SMD del(5q)	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.6%)	
SMD inclasificable	5 (1.3%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)	
IPSS score, n(%)				
Intermedio-1	27 (6.8%)	0 (0%)	27 (16.7%)	<0.001
Intermedio-2	289 (72.3%)	185 (77.7%)	104 (64.2%)	
Alto	84 (21%)	53 (22.3%)	31 (19.1%)	
IPSS-R score, n(%)				
Intermedio	75 (18.8%)	38 (16%)	37 (22.8%)	0.036
Alto	160 (40%)	90 (37.8%)	70 (43.2%)	
Muy alto	165 (41.3%)	110 (46.2%)	55 (34%)	
Citogenética, n(%)				
Muy bueno	2 (0.5%)	2 (0.8%)	0 (0%)	0.005
Bueno	156 (39%)	84 (35.3%)	72 (44.4%)	
Intermedio	60 (15%)	36 (15.1%)	24 (14.8%)	
Pobre	84 (21%)	43 (18.1%)	41 (25.3%)	
Muy pobre	98 (24.5%)	73 (30.7%)	25 (15.4%)	
Blastos MO, mediana (rango)	10.24 (0-19)	10.4 (0-19)	9.9 (0-19.2)	0.14
Blastos MO, n(%)				
<5%	90 (22.5%)	49 (20.6%)	41 (25.3%)	0.54
5-10%	85 (21.3%)	52 (21.8%)	33 (20.4%)	
10-19%	225 (56.3%)	137 (57.6%)	88 (54.3%)	

SMD: síndrome mielodisplásico, SMD-DU: SMD con displasia unilínea, SMD-DM: SMD con displasia multilínea, SMD-SA-DM: SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilínea, SMD-EB-1: SMD con exceso de blastos tipo 1, SMD-EB-2: SMD con exceso de blastos tipo 2, SMD del(5q): SMD con del(5q) aislada.

MO: médula ósea, SP: sangre periférica, TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 2. Características basales de los pacientes al diagnóstico en función del tratamiento citorreductor pre-TPH.

	AZA	QT+AZA	QT	NADA	p
N	56 (34.6%)	18 (11.1%)	42 (25.9%)	46 (28.4%)	
Sexo, n(%)					
Hombre	33 (58.9%)	12 (66.6%)	26 (61.9%)	27 (58.7%)	*0.86
Mujer	23 (41.1%)	6 (33.3%)	16 (38.1%)	19 (41.3%)	**0.83
Edad, mediana (rango)	53.9 (24.4-64.1)	51.1 (27-63.8)	46.7 (31-63.5)	46.1 (23-64.3)	*0.17 **0.01
OMS 2017, n(%)					
SMD-DU	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	*0.02
SMD-DM	7 (12.5%)	1 (5.6%)	4 (9.5%)	8 (17.4%)	**0.59
SMD-SA-DM	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
SMD-EB1	12 (21.4%)	2 (11.1%)	7 (16.7%)	14 (30.4%)	
SMD-EB2	35 (62.5%)	15 (83.3%)	31 (73.8%)	20 (43.5%)	
SMD del(5q)	0	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
SMD inclasificable	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
Etiología, n (%)					
De novo	37 (66.1%)	16 (88.9%)	32 (76.2%)	28 (60.9%)	*0.06
Secundaria	12 (21.4%)	1 (5.6%)	6 (14.3%)	13 (28.3%)	**0.43
Perdidos	7 (12.5%)	1 (5.6%)	4 (9.5%)	5 (10.9%)	
IPSS score, n(%)					
Intermedio-1	8 (14.3%)	2 (11.1%)	8 (19%)	9 (19.6%)	*0.23
Intermedio-2	36 (64.3%)	13 (72.2%)	23 (54.8%)	32 (69.6%)	**0.72
Alto	12 (21.4%)	3 (16.7%)	11 (26.2%)	5 (10.9%)	
IPSS-R score, n(%)					
Intermedio	11 (19.6%)	7 (38.9%)	8 (19%)	11 (23.9%)	*0.96
Alto	25 (44.6%)	6 (33.3%)	19 (45.2%)	20 (43.5%)	**0.77
Muy alto	20 (35.7%)	5 (27.8%)	15 (35.7%)	15 (32.6%)	
Citogenética, n(%)					
Muy bueno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	*0.12
Bueno	24 (42.9%)	11 (61.1%)	23 (54.8%)	14 (30.4%)	**0.03
Intermedio	3 (5.4%)	3 (16.7%)	8 (19%)	10 (21.7%)	
Pobre	17 (30.4%)	3 (16.7%)	8 (19%)	13 (28.3%)	
Muy pobre	12 (21.4%)	1 (5.6%)	3 (7.1%)	9 (19.6%)	
Blastos MO, mediana (rango)	11 (0-19.2)	11.5 (0-18.4)	12 (2-19)	8 (0-19)	*0.01 **0.12
Blastos MO, n(%)					
<5%	13 (23.2%)	3 (16.7%)	7 (16.7%)	18 (39.1%)	*0.01
5-10%	14 (25%)	1 (5.6%)	7 (16.7%)	11 (23.9%)	**0.33
10-19%	29 (51.8%)	14 (77.8%)	28 (66.7%)	17 (37%)	

* Tratamiento citorreductor vs trasplante directo

** AZA vs QT

SMD: síndrome mielodisplásico, SMD-DU: SMD con displasia unilínea, SMD-DM: SMD con displasia multilínea, SMD-SA-DM: SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilínea, SMD-EB-1: SMD con exceso de blastos tipo 1, SMD-EB-2: SMD con exceso de blastos tipo 2, SMD del(5q): SMD con del(5q) aislada.

MO: médula ósea, SP: sangre periférica, AZA: azacitidina, QT: quimioterapia, TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

plásico (SMD) de alto riesgo. La indicación de tratamiento citorreductor previo al alo-TPH es controvertida, puesto que aunque reduce la carga de enfermedad previa al trasplante, se asocia con un aumento de toxicidad y podría explicar el bajo porcentaje de pacientes con SMD de alto riesgo que finalmente reciben un alo-TPH. Por otro lado, el tipo de tratamiento citorreductor previo está también cuestionado (QT tipo leucemia mieloblástica aguda -LMA-) vs hipometilantes). Así, nuestro objetivo es entender el impacto del tratamiento citorreductor previo al alo-TPH en los pacientes con SMD de alto riesgo.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los resultados de 400 pacientes consecutivos menores de 65 años diagnosticados de SMD de alto riesgo definido como IPSS-R>3,5 e incluidos en el registro español de SMD (RESMD).

Resultados: El 40,5% de los pacientes fueron sometidos a alo-TPH. El número de trasplantados ha ido aumentando progresivamente (13.1% trasplantados entre los pacientes diagnosticados antes del 2000, 45.1% en aquellos diagnosticados entre 2000-2010 y 45.3% en los diagnosticados entre 2010-2020). De los 162 pacientes trasplantados, 46 (28,4%) fueron directamente al alo-TPH, 42 (25,9%) recibieron quimioterapia (QT) "tipo LMA", 56 (34,6%) tratamiento con Azacitidina (AZA) y 18 (11,1%) QT y AZA secuenciales.

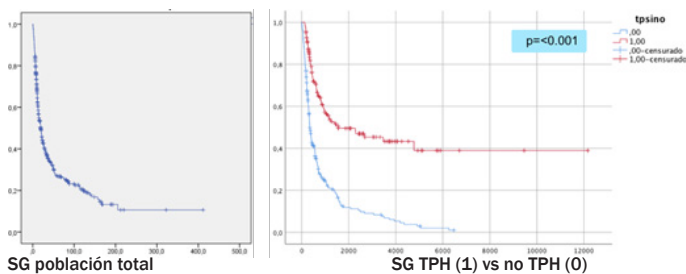


Figura 1. Supervivencia global (TPH vs no TPH)

Los pacientes trasplantados eran significativamente más jóvenes y tenían un IPSS, IPSS-R y citogenética mejor ($p=0,03$) (Tabla 1). La mediana de tiempo hasta el trasplante fue de 6,6 meses. Con una mediana de seguimiento de 14 meses (1-412), la SG estimada a 3 años de la población en estudio fue de 35,7% (IC 95% 30,5%-40,9%) y fue significativamente mejor en la cohorte de pacientes trasplantados que en aquellos que no recibieron trasplante (SG 3 años 56% vs 22,3% $p<0,001$) (Fig. 1).

En los pacientes que recibieron alo-TPH, no encontramos diferencias significativas en SG ni SLE en función de si el paciente había recibido tratamiento citorreductor o no (SG 3 años 48,6% vs 54,95% $p=0,75$; SLE 3 años 46% vs 49,9% $p=0,6$). Tampoco se observaron diferencias en SG ni SLE en los diferentes subgrupos de riesgo (citogenética alto/bajo riesgo, blastos <10% vs >10%). De los 98 pacientes que recibieron tratamiento citorreductor antes del trasplante, no hubo diferencias significativas en SG ni SLE en función del tratamiento citorreductor recibido; AZA vs QT (SG 3 años 44,4% vs 56,8% $p=0,36$; SLE 3 años 40,5% vs 55,2% $p=0,27$) (Tabla 2). En el análisis por grupos de riesgo, se observó una tendencia a la significación estadística a favor de la QT en aquellos pacientes con 310% blastos ($p=0,09$).

Conclusiones: Los resultados de nuestro trabajo confirman que menos de la mitad de los pacientes menores de 65 años con SMD de alto riesgo reciben la única estrategia terapéutica curativa, el alo-TPH. En nuestro medio, el alo-TPH ofrece a estos pacientes una SG mejor, con el 56% de los pacientes vivos a 3 años vs el 22% en los no trasplantados. La estrategia de trasplante directo al menos no fue inferior, en términos de SG y SLE a la citorreducción pre-trasplante y tampoco hubo diferencias en función de la estrategia de citorreducción elegida. Son necesarios estudios prospectivos para conocer los motivos por los que los pacientes no llegan al trasplante.

SEHH - ERITROPATOLOGÍA

CS-017

EL INFLAMASOMA, NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA β -TALASEMIA Y ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Rodríguez Ruiz Lola¹⁻³, Lozano Gil Manuel¹⁻³, Lachaud Christophe⁴, Blanquer Blanquer Miguel^{2,5}, Salido Fierrez Eduardo^{2,5}, Mulero Méndez V¹⁻³, Pérez Oliva Ana B^{2,3}

¹Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, Spain; ²Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB)-Arrixaca, 30120 Murcia, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain.; ⁴Aix-Marseille University, Inserm, CNRS, Institut Paoli-Calmettes, CRCM, Marseille, France.; ⁵Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, Spain.

Introducción: La causa más frecuente de anemia, tanto en los países desarrollados como no desarrollados, es la carencial por falta de hierro, y supone el 50% de los casos. Sin embargo, existe un amplio grupo de anemias secundarias a enfermedades sistémicas (autoinmunes, procesos crónicos, etc.) y anemias congénitas en las que, aunque la causa de la anemia es multifactorial, subyace un mecanismo inflamatorio que afecta a la eritropoyesis a través de modificaciones en el inflammasoma. La eritropoyesis es modulada a diferentes niveles y uno de los principales factores transcripcionales implicados en el proceso es GATA1. Nuestra investigación ha revelado el papel del inflammasoma en la regulación de

GATA1, concretamente Caspasa-1 regula los niveles de GATA1. En esta investigación nos centramos en dilucidar como la inhibición de la inhibición del inflammasoma es un potencial tratamiento para la anemia asociada a quimioterapiadiferentes componentes del inflammasoma puede rescatar la anemia en pacientes con anemias congénitas dependientes de los niveles de GATA1.

Métodos: Para el estudio se han utilizado modelos *in vitro* de células K562 que son diferenciadas a eritrocito mediante el uso de hemina. Las validaciones de los niveles de GATA1 se han realizado por Western blot y microscopía confocal. Se han utilizado modelos de ratón de anemia asociada a quimioterapia donde se han medido los niveles celulares de los mismos en presencia y ausencia de inhibidores del inflammasoma. Se ha lleva a cabo una espectrometría de masas para encontrar nuevos reguladores del proceso. Se han utilizado muestras CD34 ex-vivo de pacientes de β -talasemia y anemia de células falciformes para evaluar cómo afecta la inhibición del inflammasoma a la diferenciación eritroide.

Resultados: La inhibición de Caspasa-1 es capaz de restaurar los niveles de GATA1 en modelos celulares *in vitro*. La inhibición del inflammasoma es capaz de restaurar la anemia asociada a procesos de quimioterapia en modelos de ratón. La inhibición del inflammasoma restaura la eritropoyesis en modelos ex-vivo de pacientes con β -talasemia y anemia de células falciformes (figuras A, B, C, D y E).

Conclusiones: -Se han identificado nuevos interactores del inflammasoma en células sanguíneas, algunos conservados en médula ósea de donantes sanos.-La inhibición del inflammasoma es un potencial tratamiento para la anemia asociada a quimioterapia.-La inhibición del inflammasoma se postula como una nueva diana terapéutica para las anemias congénitas dependientes de GATA1, como la β -talasemia y la anemia de células falciformes.

SEHH - SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

CS-018

ANÁLISIS DE MARCADORES DE TROMBOINFLAMACIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA BAJO TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN KINASAS

Cuenca-Zamora EJ¹, Águila S², Lis MJ³, Noya-Pereira MS⁴, García-Gutiérrez V⁵, García-Hernández MC⁶, Pérez-López R⁷, Fernández MJ⁸, Palomera LR⁹, Ortí G¹⁰, Rosell A¹¹, Xicoy B¹², Angona-Figueras A¹³, Vallansot R¹⁴, Senín MA¹⁵, Conesa V¹⁶, Antón C², Pérez Encinas M¹⁷, Cortés M¹⁸, Hernández Boluda JC¹⁹, Casado P²⁰, Carreño G²¹, Lozano ML¹, Ferrer-Marín F²², En representación del GELMC

¹Servicio de Hematología y Oncología Clínico Experimental. HU Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. CIBERER (U-765). Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca (Murcia).; ²Servicio de Hematología y Oncología Clínico Experimental. HU Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca (Murcia).; ³Consortio HGU de Valencia (Valencia).; ⁴H Teresa Herrera, CHUAC (A Coruña).; ⁵HU Ramón y Cajal (Madrid).; ⁶HG de Alicante (Alicante).; ⁷HU Virgen de la Arrixaca (Murcia).; ⁸HU Dr Peset (Valencia).; ⁹H Clínico U. Lozano Blesa (Zaragoza).; ¹⁰HU Vall d'Hebron (Barcelona).; ¹¹HU Virgen de la Victoria (Málaga).; ¹²HU German Trias i Pujol - Institut Català d' Oncologia (Barcelona).; ¹³HU Dr. J Trueta - Institut Català d' Oncologia (Girona).; ¹⁴HU Joan XXIII (Tarragona).; ¹⁵H Duran i Reynals. Institut Català d' Oncologia (Barcelona).; ¹⁶HGU de Elche (Alicante).; ¹⁷H Clínico U. Santiago de Compostela (A Coruña).; ¹⁸HG de Granollers (Barcelona).; ¹⁹H Clínico U. de Valencia (Valencia).; ²⁰H Virgen de la Salud (Toledo).; ²¹H 12 de Octubre (Madrid).; ²²Servicio de Hematología y Oncología Clínico Experimental. HU Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. CIBERER (U-765). Universidad de Murcia. UCAM. IMIB-Arrixaca (Murcia).

Introducción: En pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) los inhibidores tirosin kinasas (ITK) de 2º y 3º generación consiguen respuestas más rápidas y profundas, aumentando la probabilidad de remisión libre de tratamiento (RLT). Sin embargo, por sus efectos "off-target", el riesgo de enfermedad vascular oclusiva es superior al tratamiento con imatinib. En relación con su patogenia, mientras que nilotinib se asocia con una aceleración de la aterogénesis, los mecanismos de trombogénesis asociados al ponatinib no están claros. Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* apuntan a una disfunción endotelial. Así, se ha descrito que el tra-

tamiento con ponatinib en un modelo murino promueve el desarrollo de microangiopatía trombótica mediada por factor de von Willebrand (FVW). En esta línea, resultados previos de nuestro grupo mostraron que los pacientes tratados con ponatinib presentaban un aumento en el contenido de trampas extracelulares de neutrófilos, mayores niveles antigénicos de FVW, y un aumento del ratio VWF:CB/VWF:Ag (asociado a un mayor contenido multimérico) frente a otros ITK y/o controles sanos. Para profundizar en los mecanismos que contribuyen a esta posible disfunción endotelial y/o estado proinflamatorio, decidimos explorar los niveles de citoquinas inflamatorias y de marcadores endoteliales relacionados con un estado protrombótico.

Métodos: Se extrajo sangre periférica anticoagulada en EDTA de pacientes con LMC- Fase Crónica seguidos en hospitales pertenecientes a la red del GELMC tratados con imatinib (300-400mg/día), nilotinib (400mg/día-300/12h) y ponatinib (30-45mg/día), al menos en respuesta citogenética completa, y como controles se emplearon donantes sanos (n=17-21/grupo), apareados en edad y sexo. Evaluamos los niveles plasmáticos de citoquinas y quimioquinas relacionadas con inflamación (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1 β y TNF- α) y de proteínas en plasma asociadas a disfunción endotelial (sE-selectina, factor tisular y trombo-modulina), mediante el uso de tecnología Luminex (kits de Millipore), usando un equipo MAGPIX.

Resultados: La evaluación de citoquinas inflamatorias no mostró diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de ninguna de las citoquinas evaluadas entre pacientes tratados con ITK y controles sanos, salvo en IL-8, donde observamos una disminución en pacientes tratados con ponatinib frente a los controles sanos. En relación con los marcadores de disfunción endotelial, en comparación a controles sanos, observamos un aumento de los niveles de E-selectina y trombo-modulina solubles en pacientes tratados con ponatinib o imatinib, pero no con nilotinib. Sin embargo, sólo el grupo tratado con ponatinib presentó un aumento del factor tisular soluble en plasma (p<0,001), importante factor altamente procoagulante tanto a nivel arterial como venoso.

Conclusiones: En comparación con otros ITK, los pacientes tratados con ponatinib presentan un aumento de biomarcadores de activación endotelial. Específicamente, el aumento de factor tisular soluble encontrado en estos pacientes, libre o asociado a micropartículas, podría contribuir a la patogenia de la trombosis en estos pacientes.

Financiación: Incyte Corporation (FFIS-CNT-2020-8), FPU18/03189.

SEHH - LINFOMAS

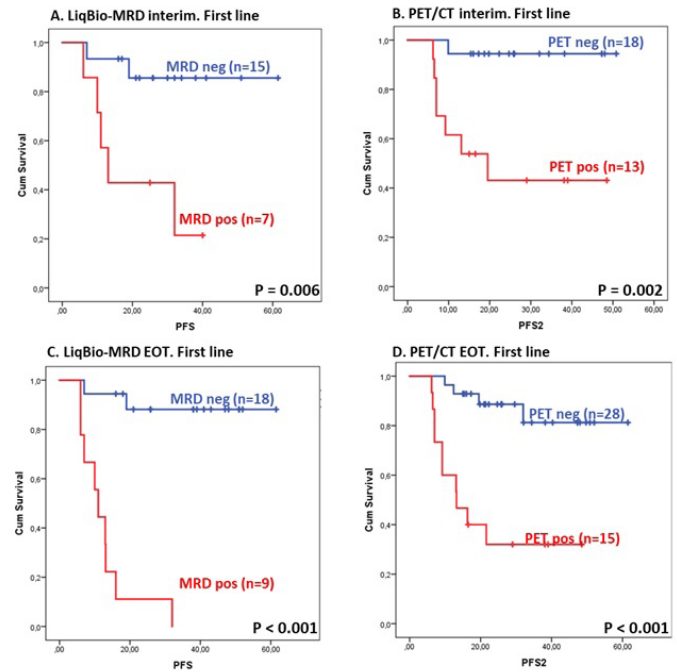
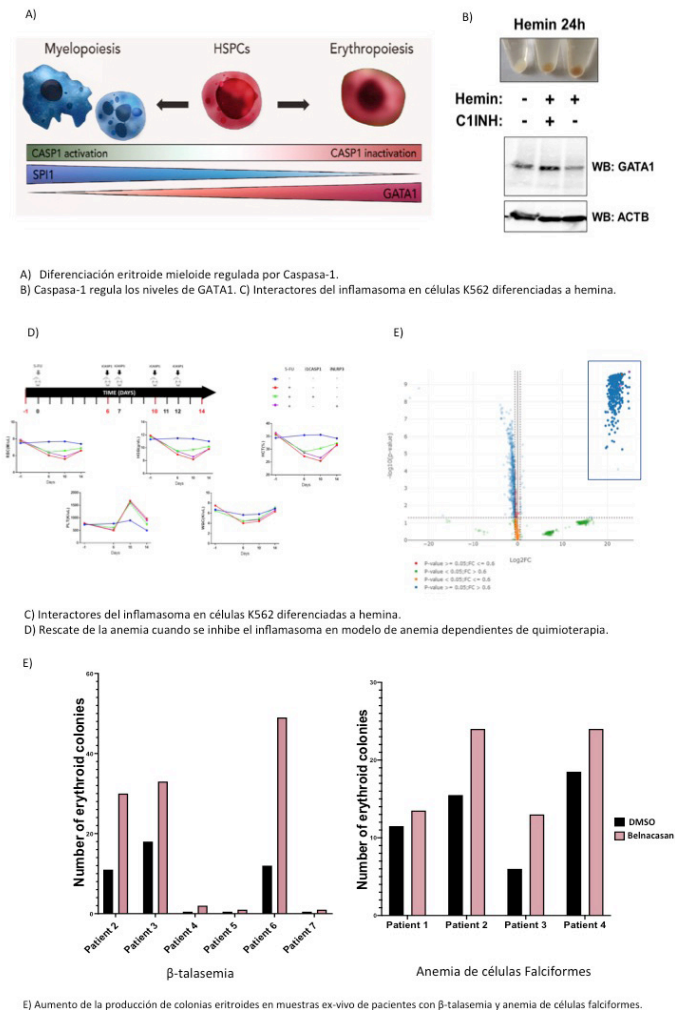
CS-019

LIQUID BIOPSY BY ULTRA-DEEP SEQUENCING PLUS PET-CT MONITORING IN REAL-LIFE FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS

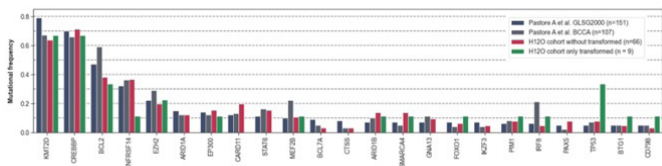
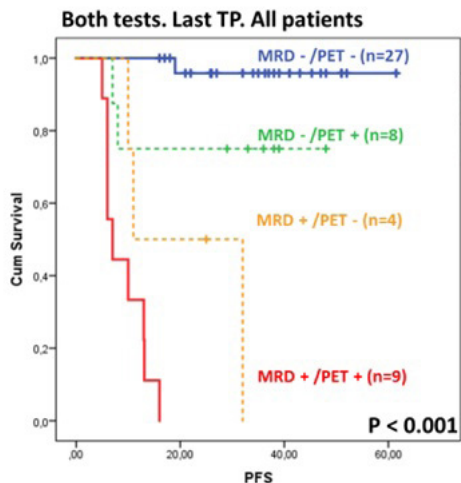
Poza Santaella María¹, Martín Alejandro², Ruiz-Heredia Yanira¹, Dora-do Sara², Figaredo Gloria³, Rosa-Rosa Juan Manuel¹, Rodríguez Antonia¹, Barcena Carmen¹, Parrilla Laura³, Carrillo Jaime², Sanchez Ricardo¹, Rufian Laura⁴, Juárez Alexandra¹, Rodríguez Margarita¹, Rapado Inmaculada¹, De Toledo Paula⁵, Grande Carlos⁶, Baumann Tyscho¹, Calbacho María¹, Gallardo Miguel¹, Sarandeses Pilar¹, Ayala Rosa¹, Martínez-López Joaquín¹, Barrio Santiago¹, Jiménez-Ubieto Ana¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Altum sequencing; ³Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁵Computational Science Department, Universidad Carlos III; ⁶Clínica Universitaria de Navarra

Introduction: Follicular lymphoma (FL) is considered an indolent disorder with a relatively favorable course. However, a subset of patients has a more aggressive course and a poorer outcome. The identification of FL patients with a high risk of progression or transformation is critical for optimizing the intensity and duration of treatment. Circulating tumor DNA (ctDNA), as a minimal residual disease (MRD) biomarker, has been validated in other non-Hodgkin lymphomas, but never in FL.



Methods: A total of 84 FL patients were included (58 received first-line therapy, 15 a salvage treatment, and 11 a “watch and wait” policy). Genomic DNA from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) lymph node biopsies and/or cell free DNA (cfDNA) was obtained before treatment started. These samples were sequenced with a short-length Ampliseq Custom Panel targeting 56 important genes in B-cell dyscrasias. Somatic mutations were selected as disease biomarkers, and cfDNA samples were analyzed at mid-induction (n = 26) and at the end of treatment (EOT) (n = 41) with a detection cut-off of 1E-4. PET/CT examinations were usually performed after 4 cycles (n = 44) and at EOT (n = 63). PET/CT was considered positive when D5PS was 4 or 5.



Results: The median age before treatment was 63 years (35–90 years), and 81% had a high-risk FLIPI score. At diagnosis, only the presence of symptoms B, and a lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) of <math>< 2.5</math> were associated with a higher risk of relapse ($p < 0.05$). After a median follow-up of 26 months, 18 patients relapsed (the median time to relapse was 19 months).

We found trackable mutations in 95% of the lymph node samples and in 80% of the liquid biopsy baseline samples, considerably increasing the applicability of other MRD tests. Median number of mutations per patients were 6.8 (range 0-31) in lymph node and 3.3 (range 0–11) in cfDNA with a VRF of 0.31 (range 0.026–1.0) and 0.22 (range 0.025–0.857), respectively. The most frequently mutated genes were CREBBP (71%) KMT2D (65%), BCL2 (38%), TNFRSF14 (32%), and EZH2 (20%).

Then, we evaluated the predictive value of liquid biopsy MRD (LiqBio-MRD) on 167 follow-up samples from 55 treated patients. Positive values of LiqBio-MRD correlated with a higher risk of progression both at the interim evaluation (HR 6.3, 95% CI 1.38–37.1, $p = 0.012$) and at EOT (HR 14.5, 95% CI 3.1–69.1, $p < 0.001$). Similar results were observed by PET/CT Deauville positive score assessment, with a median PFS of 19 months vs. NR ($p < 0.001$) at the interim and of 13 months vs. NR ($p < 0.001$) at the EOT evaluation. More importantly, LiqBio-MRD and PET/CT combined identified the patients that progressed in less than two years with 90% sensitivity and 100% specificity.

Conclusion: Our results demonstrate that LiqBio-MRD quantification is a robust and non-invasive approach, complementary to metabolic imaging, for identifying FL patients at high risk of failure early on during the treatment and should be considered in future response-adapted clinical trials.

SEHH - BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA: CULTIVOS, CITOMETRÍA, CITOGÉNÉTICA, BIOLOGÍA MOLECULAR

CS-020

DETECTING OF MYELOMA CELL-DERIVED MPS BY FLOW CYTOMETRY AS A POTENTIAL STRATEGY TO REFLECT MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN MM PATIENTS.

Meng Nanhao¹, Liu Zhaoyun¹, Fu Rong¹

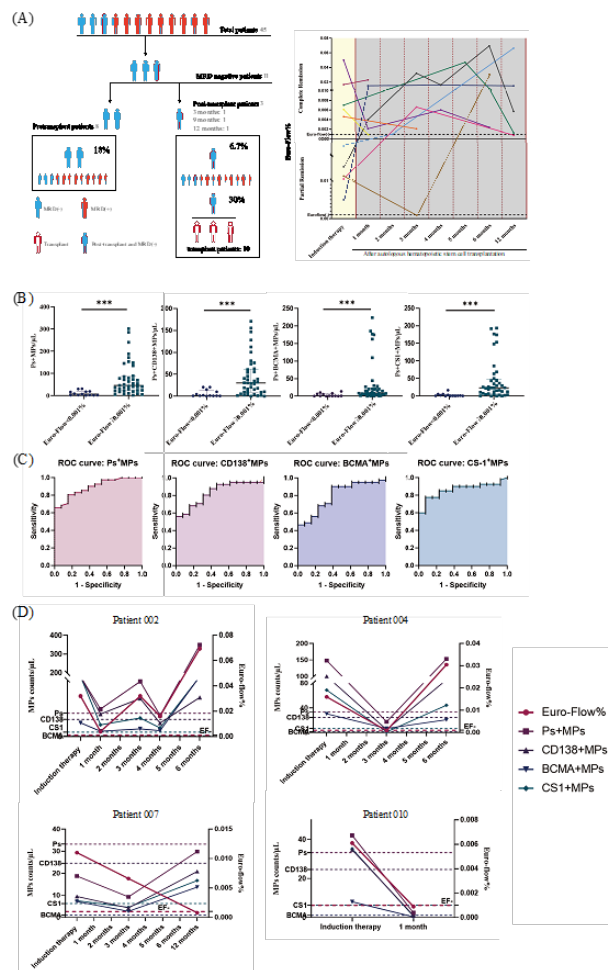
¹Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital

Introduction: Multiple myeloma (MM) is malignant tumor with abnormal proliferation of bone marrow plasma cells. MM-MRD monitoring is

mainly through multicolourflow cytometry (Euro-Flow) and second-generation sequencing technology. Existing clinical tools used to determine treatment response and minimal residual disease (MRD) are affected by focal distribution of myeloma cell in bone marrow and the quantity of sample. In previous study, we demonstrated that the counts of Ps+CD138+MPs, Ps+BCMA+MPs, and Ps+CD319+MPs were potential biomarkers for monitoring myeloma cell load, detecting MM-MPs from the plasma as a potential way can overcome the shortage of directly detect of myeloma cell such as focal distribution and sample dilution. Here, we explore the role of detection of myeloma cell derived MPs by flow cytometry in MRD monitoring.

Methods: Bone marrow of MM patients were collected before and after transplantation. Microparticles were isolated by differential centrifugation and detected by flow cytometry (Cyto-FLEX). Mann-Whitney (U) test was conducted for the nonparametric data. MRD positive (Euro-Flow +) patients and MRD negative (Euro-Flow -) patients were compared, and ROC curves were used to identify cutoff points with optimal sensitivity and specificity concerning the counts and ratios of MPs.

Results: Compared with Euro-Flow negative patients, the counts of Ps+MPs, Ps+CD138+MPs, Ps+BCMA+MPs, and Ps+CD319+MPs from Euro-Flow positive patients were significantly increased; Based on the optimal cutoff points determined by ROC curve, 10 post-transplant patients were analyzed. Detecting MPs by flow cytometry to monitor MRD is consistent with Euro-Flow (patient 001, 002, 003, 005, 006, 008, 009, 010). Interestingly, patient 007 achieved Euro-Flow (-) (<math>< 0.001\%</math>) at 12 months, however, Ps+BCMA+MPs were always positive and Ps+CS1+MPs regained positivity subsequently; patient 004 also achieved Euro-Flow (-) (<math>< 0.001\%</math>) at 3 months, while the patient's Ps+BCMA+MPs remained positive, then at 6 months, the patient's Euro-Flow had regained positivity and all MPs had turned positive.



Conclusions: Our research showed that in addition to Euro-Flow, MPs counts can be used to monitor MM-MRD. MPs may keep positive in MRD- MM patients by Euro-Flow. In the future, we will continue following up patients who are negative for Euro-Flow but positive for MPs and explored whether detecting MPs can monitor a deeper level of remission than Euro-Flow technology.

Conclusión: Se observa correlación (OGM-FISH) en el 73% de los casos, por ello en las muestras de MM destinadas al estudio del OGM se debería determinar la infiltración de células plasmáticas o estandarizar la técnica de extracción de ADN en células seleccionadas. Con el OGM tenemos información de las alteraciones estructurales y de las variantes numéricas en un único experimento. Sin embargo, ante sospecha de aneuploidías (completas o parciales), en casos con baja infiltración, es esencial el análisis visual.

CO-002

EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE LA COMBINACIÓN DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, MELFALÁN Y PREDNISONA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Domingo-González, Amalia¹, Alonso Fernández, Rafael², De Soto Álvarez, Teresa³, Lerma Verdejo, Ana⁴, Martín Moro, Fernando⁵, Sánchez-Pina, Jose², Pradillo Fernández, Virginia⁶, Landete, Elena⁷, Velasco Valdazo, Alberto E.⁸, Menéndez Cuevas, Marina⁸, López Riñón, Mónica María⁹, Ramírez López, Andrés¹⁰, López-García, Alberto¹, Lázaro del Campo, Paula², Ruiz Gómez, Fabio Augusto¹¹, Blanchard, María Jesús⁵, Askari, Elham¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Hospital Universitario La Paz; ⁴Hospital General Nuestra Señora del Prado; ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁶Hospital Universitario Quirón Pozuelo; ⁷Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁸Hospital Rey Juan Carlos; ⁹Hospital General de Tomelloso; ¹⁰Hospital General La Mancha Centro; ¹¹Hospital Universitario del Henares

Introducción: La combinación de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) es un esquema terapéutico que ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple (MM) no candidatos a trasplante autólogo según los resultados del ensayo clínico ALCYONE. Sin embargo, los datos en vida real son limitados. El objetivo de este trabajo es comunicar la experiencia en vida real con esta combinación.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo y multicéntrico (11 centros de Madrid y Castilla La Mancha). Se incluyeron adultos con MM no candidatos a trasplante autólogo que recibieron el esquema de tratamiento D-VMP en primera línea. El objetivo principal fue describir la supervivencia libre de progresión (SLP) y los objetivos secundarios fueron evaluar la tasa de respuestas globales, muy buenas respuestas parciales, respuestas completas, supervivencia global (SG) y perfil de seguridad.

TABLA 1. Datos al Diagnóstico

TIPO DE MIELOMA MÚLTIPLE	
Componente monoclonal	N (%)
IgG	46 (61%)
IgA	13 (17%)
IgD	1 (1%)
BJ	15 (20%)
No secretor	1 (1%)
Kappa/Lambda	55 (73%) / 21 (27%)
R-ISS	N (%)
1	14 (20%)
2	42 (56%)
3	17 (24%)
No reportado	3 (4%)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
ECOG	N (%)
0-1 / 2 / 3 / 4	61 (81%) / 7 (10%) / 6 (9%) / 0 (0%)
Hb (g/dL)	
Mediana (RI)	10,7 (9,3-12,3)
Creatinina (mg/dL)	
Mediana (RI)	1,03 (0,7-1,4)
Calcio (mg/dL)	
Mediana (RI)	9,4 (8,9-10,1)

TABLA 1. Datos al Diagnóstico Continued

Prueba de imagen al diagnóstico	N (%)
PET/TAC/RM/Serie ósea	46 (61%) / 13 (17%) / 15 (20%) / 2 (2%)
Hallazgosradiológicos	N (%)
No	22 (29%)
Sí	54 (71%)
Lesiones líticas	(45%)
Lesiones focales en RM	(7%)
Focos de captación en PET	(9%)
Fracturas	(20%)
Afectaciónextramedular	N (%)
No	54 (71%)
Plasmocitomas óseos	18 (24%)
Plasmocitomas partes blandas	4 (5%)
Ratio de cadenas ligeras ≥100	32 (42%)
Células plasmáticas en médula ósea ≥60%	19 (25%)

FIGURA 1. CURVAS DE SUPERVIVENCIA.

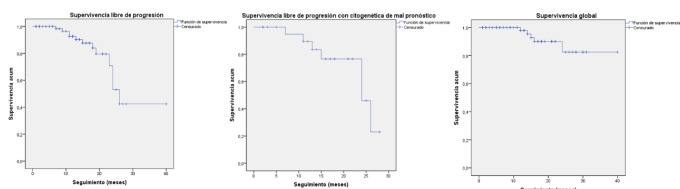


TABLA 2. Tratamiento

TRATAMIENTO RECIBIDO	
Daratumumab	N (%)
Subcutáneo/intravenoso/ambos	49 (64%) / 6 (8%) / 21 (28%)
Hemodiálisis	N (%)
No/Temporal/Indefinida	70 (92%) / 5 (7%) / 1 (1%)
Ajuste de dosis	N (%)
Daratumumab	0 (0%)
Bortezomib	26 (34%)
Motivoajuste de dosis	22 (86%) Neuropatía
1 (2%) Infecciones	
3 (12%) Otros	
Melfalán	14 (19%)
Motivoajuste de dosis	5 (36%) Mielotoxicidad
4 (28%) Insuficiencia renal	
5 (36%) Otros	
Discontinuación	N (%)
Daratumumab	0 (0%)
Bortezomib	5 (7%)
Melfalán	12 (16%)
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
Respuesta global (RG)	N (%)
	70 (95%)
Mejorrespuestaalcanzada	N (%)
No evaluada	
Evaluada	
EP	

TABLA 2. Tratamiento *Continued*

EE	
RMI	
RP	
MBRP	
RC	2 (3%)
0 (0%)	
2 (3%)	
1 (2%)	
30 (40%)	
11 (15%)	
30 (40%)	
Tiempo hasta respuesta (días)	
Mediana (RI)	33 (20-45)
Tiempo hasta mejor respuesta (días)	
Mediana (RI)	122 (48-304)

Resultados: Se incluyeron un total de 76 pacientes, 37 (49%) varones. La mediana de edad fue 76 años (72-80), siendo el 63% = 75 años. El 9% tenía un ECOG >2, el 7% anemia severa (Hb < 7,5g/dL) y el 17% creatinina >2mg/dL, siendo necesaria diálisis en el 8% de los pacientes. De los 64 pacientes evaluables, 12 (19%) tenían t(11;14), 24(37,5%) al menos una alteración citogenética de mal pronóstico y 7 (11%) más de una. Las características al diagnóstico están definidas en la **tabla 1**.

Con una mediana de seguimiento de 14 meses (RI 6-21), la SLP a los 18 meses fue del 84% (IC 95% 78-90%), siendo del 76% (IC 95% 66-86%) en el subgrupo con al menos una alteración citogenética de mal pronóstico. La mediana de SLP fue 26 meses (IC 95% 23-29). La SG a los 18 meses fue del 90% (IC 95% 85-95%) (**figura 1**).

Del total de pacientes, 46 (60,5%) habían completado la inducción en el momento del análisis, con una mediana de ciclos de 9 (RI 7-9). De ellos, 14 (30%) recibieron mantenimiento combinado con daratumumab y bortezomib. Los datos relacionados con el tratamiento se encuentran en la **tabla 2**.

La tasa de respuestas globales fue del 95% y el 55% de los pacientes alcanzaron muy buena respuesta parcial (MBRP) o mejor. Se determinó la enfermedad medible residual (EMR) en 31 pacientes (41%), 12 (39%) alcanzaron EMR negativa ($10^{-4/5}$), 3 de los cuales fueron reevaluados a los 12 meses, manteniendo solo 1 la EMR negativa (10^5).

Respecto al perfil de seguridad, se redujo la dosis de bortezomib en el 34% de los pacientes, principalmente por neuropatía; y de melfalán en el 19%, siendo las principales causas la mielotoxicidad e insuficiencia renal. La tasa de discontinuación del bortezomib fue 7% y del melfalán 16%. Daratumumab no requirió ajuste ni suspensión precoz. Hubo 5 éxitos (7%), 2 por progresión, 2 por infección y 1 por causa no relacionada con el MM.

Conclusiones: En la práctica en vida real, la combinación D-VMP en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante autólogo mostró un perfil de eficacia y seguridad similar a lo comunicado en el ensayo clínico ALCYONE, con una menor SLP. Es necesario un mayor seguimiento para conocer el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

CO-003

VALOR PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Cedena, M. Teresa¹, Puig, Noem², Casanova, María³, Breña, Joaquín⁴, García, Antoni⁵, De Arriba, Felipe⁶, Martínez-Chamorro, M. Carmen⁷, Cuéllar, Clara¹, Blanchard, M. Jesús⁸, Sirvent, Maialen⁹, Alvarez, Miguel Angel¹⁰, Capote, Francisco Javier¹¹, Pérez, Juan José¹², García, Ricarda¹³, Burgos, Leire¹⁴, Pérez, Albert¹⁵, De la Puerta, José Enrique¹⁶, Paiva, Bruno¹⁴

¹H.U. 12 Octubre; ²H. U. Salamanca; ³H. Costa del Sol; ⁴H.N.Sra Candelaria; ⁵H. Arnau Vilanova; ⁶H. Morales Meseguer; ⁷H. Quirón Pozuelo; ⁸H.U. Ramón y Cajal; ⁹H. Donostia; ¹⁰H. Reina Sofía; ¹¹H. Puerta del Mar; ¹²H.U. Salamanca; ¹³H. Virgen de la Victoria; ¹⁴Clínica Universitaria Pamplona; ¹⁵H. Son Espases; ¹⁶H. Galdakao

Introducción: La enfermedad mínima residual (EMR) es un parámetro reconocido para evaluar la respuesta en pacientes con mieloma múltiple (MM) tras tratamiento. Los resultados en ensayos clínicos han demostrado el valor pronóstico de la EMR negativa. Sin embargo, existen menos datos del valor de la EMR en la práctica clínica habitual.

Objetivo: Evaluar las tasas de EMR negativa en pacientes tratados en primera línea o sucesivas y que han alcanzado remisión completa (RC), y determinar el impacto de la EMR en la supervivencia libre de progresión (SLP) en práctica clínica habitual.

Materia Y Métodos: Estudio observacional prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional. Se han incluido 300 pacientes con MM sintomático en RC en primera línea, o posteriores. Se realizó una cuantificación de EMR en médula ósea, mediante citometría de flujo de nueva generación (NGF) de forma centralizada (H. U. 12 Octubre, H. U. Salamanca, Clínica Universitaria de Navarra). Se recogieron de forma prospectiva datos de progresión y supervivencia cada 6 meses durante 3 años, coincidiendo con los controles habituales en consultas de Hematología.

Resultados: Se analizan los resultados de 166 pacientes de los que se dispone seguimiento. Las características de estos pacientes se describen en la Tabla 1.

El estudio de EMR se realizó en un 82% de los casos en primera línea, y el resto en segunda línea (15%) o sucesivas. La proporción de pacientes con EMR negativa (límite de detección 0.0002%) fue de un 70%. En pacientes candidatos a trasplante en primera línea, se consiguió un 75% de EMR negativa; y en pacientes no candidatos a trasplante o en segunda línea, un 50%. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, se identificó progresión de la enfermedad en 41 pacientes (25%), mediana hasta progresión de 16 meses (4-62), y exitus en 15 (9%). Se encontraron diferencias significativas en SLP entre pacientes con EMR negativa (mediana 52 meses; IC 95%: 29-75) y EMR positiva (mediana 33 meses; IC 95%: 21-45), $p = 0.014$ (**Figura 1**). Aquellos pacientes con mayor carga tumoral residual, con EMR positiva $>10^{-4}$, presentaron significativamente peor pronóstico (**Figura 2**). No se logró alcanzar diferencias significativas en supervivencia global (SG), aunque sí una tendencia a mejor SG en los pacientes con EMR negativa (mediana no alcanzada versus 76 meses). La tasa de SLP a los 2 años fue de 63% y 29%, en los pacientes con EMR negativa y positiva, respectivamente; y la tasa de SG a los 2 años fue de 86% versus 64%. En el análisis multivariante, considerando edad, riesgo citogenético, EMR y línea de tratamiento (primera línea o sucesivas), la EMR mostró tener valor pronóstico independiente para SLP (HR: 0.46; IC 95%: 0.24-0.86; $p = 0.016$).

Conclusiones: En este estudio prospectivo sobre el impacto de la monitorización de EMR mediante NGF en la práctica clínica, se confirma que los tratamientos actuales en pacientes con mieloma consiguen respuestas profundas, hasta un 70% de EMR negativa en pacientes en RC. Además, la obtención de EMR negativa presenta un impacto significativo en la SLP de estos pacientes, enfatizando la utilidad de la EMR de alta sensibilidad en el manejo de los pacientes con MM también fuera de ensayos clínicos.

CO-004

EL EFECTO CITOTÓXICO MEDIADO POR NEÚTRÓFILOS A TRAVÉS DEL RECEPTOR CD16 REPRESENTA UN NUEVO MECANISMO DE ACCIÓN DE DARATUMUMAB EN MIELOMA MÚLTIPLE

Lorenzo-Mohamed Mauro¹, Díaz-Tejedor Andrea¹, Corchete Luis Antonio¹, González-Rodríguez Marta², Cruz-Hernández Maritza¹, Sánchez-Blázquez María¹, San-Segundo Laura¹, González-Méndez Lorena¹, Martín-Sánchez Montserrat¹, Garayoa Mercedes¹, Paño Teresa¹

¹Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (CSIC-Universidad de Salamanca), Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, Departamento de Hematología, Salamanca; ²Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC), CB16/12/00233

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 aprobado en mieloma múltiple (MM). El mecanismo de acción de daratumumab viene dado en parte por la función de toxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), mediada por células efectoras que poseen receptores de Fc, como células NK. Los neutrófilos también poseen receptores de Fc, pero el conocimiento de su posible ADCC mediada por daratumumab es limitado. En otros modelos de cáncer y para otros AcMo se ha descrito que la ADCC de neutrófilos se realiza mediante trogocitosis, en la que los neutrófilos captan vía endocitosis fragmentos de membrana osonizados, llevando a la muerte de la célula diana. El objetivo de este trabajo es explorar este posible mecanismo de daratumumab en el contexto del MM.

Métodos: Se realizaron co-cultivos de neutrófilos procedentes de donantes sanos o pacientes de MM con la línea celular MOLP-8 en presencia de daratumumab (ratio 3:1, E:T). Para evaluar la trogocitosis se marcaron

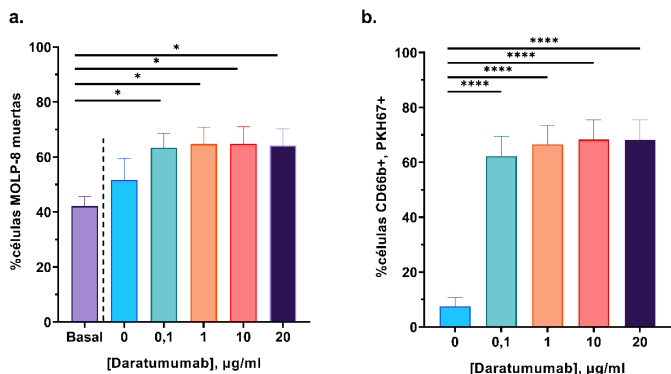


Fig. 1. a. La adición de daratumumab aumenta el porcentaje de células MOLT-8 muertas en co-cultivos con neutrófilos procedentes de donante sano (N = 5) *: *p*-valor>0,05 RM one-way ANOVA, FDR Benjamini-Hochberg-post-hoc. **Fig. 1. b.** La adición de daratumumab aumentaporcentaje de células CD66b + PKH67 + en co-cultivos con neutrófilos procedentes de donante sano (N = 5).****: *p*-valor>0,0001 Friedman test, FDR Benjamini-Hochberg-post-hoc.

previo al co-cultivo las células MOLT-8 con PKH67. Tras el co-cultivo, se determinó el porcentaje de trogocitosis evaluando por citometría de flujo (CMF) el porcentaje de neutrófilos doble positivos (CD66b + , PKH67 + , CD138-). En los experimentos de ADCC se evaluó por CMF el porcentaje de muerte de las células de MM (CD38 + , CD66b-) mediante marcaje con Anexina V/7AAD. Estos mismos estudios se realizaron bloqueando previamente con anticuerpos monoclonales moléculas superficiales clave en la funcionalidad de neutrófilos (CD16, CD32, CD64, CD18 y SIRPa). Los datos de CMF se analizaron utilizando Infnicyt 1.0.7 y las diferencias estadísticas utilizando Graphpad Prism 8.

Resultados: En los experimentos de co-cultivo con neutrófilos de donantes sanos (n = 5) el porcentaje de neutrófilos doble positivos aumentó de forma significativa (p = 0.002) en presencia de daratumumab con respecto al control sin fármaco (Fig. 1a). Estos resultados se acompañaron de un incremento significativo en el porcentaje de muerte de las células MOLT-8 con respecto a su muerte basal (Fig. 1b), solo observado en presencia de daratumumab (p = 0.007). Se realizaron estos mismos estudios con neutrófilos aislados de muestras de pacientes con MM, observándose hasta la fecha resultados similares a los obtenidos en donantes sanos en 2 de los 4 pacientes (Fig. 2).

Para profundizar en el mecanismo de acción se realizaron estudios similares con neutrófilos aislados de donantes sanos (n = 4), bloqueando las moléculas CD16, CD32, CD64, CD18 y SIRPa. Así, el bloqueo de CD16 previno el efecto citotóxico sobre las células de MM en presencia de daratumumab, no observándose estos efectos al bloquear el resto de moléculas (Fig. 3).

Conclusiones: Los resultados obtenidos con neutrófilos de donantes sanos sugieren un nuevo mecanismo de acción de daratumumab en el que a través de la trogocitosis ejercida por estas células inmunes

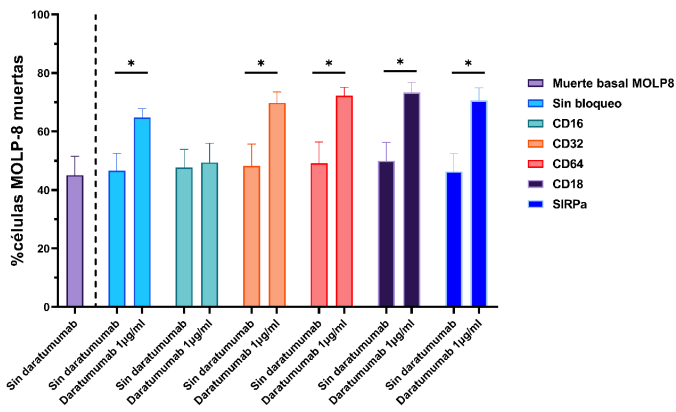


Fig. 2. Citotoxicidad y trogocitosis de MOLT-8

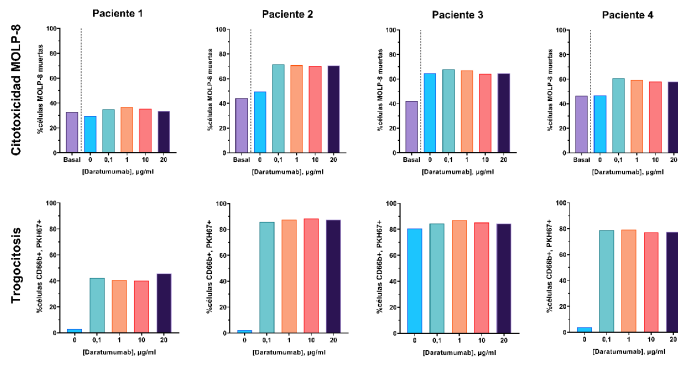


Fig. 3. El bloqueo de CD16 con anticuerpos monoclonales evita que aumente la muerte de las células MOLT-8 tras co-cultivos con neutrófilos procedentes de donante sano (N = 4). *: *p*-valor >0,05, t-test.

se induce un efecto citotóxico o ADCC sobre la célula de MM. Este mecanismo, no obstante, no parece ser efectivo en todos los pacientes con MM. Finalmente, el receptor de membrana CD16 parece estar mediando este efecto citotóxico de daratumumab.

Financiación: Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI18/01600), fondos FEDER, AECC (INVES18043PAÍN) y la Junta de Castilla y León.

CO-005

TERAPIA ANTI-BCMA EN MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Puertas, Borja¹, Fernández, Adolfo¹, Jara, Mirian², Hernández, Alberto¹, Gómez, Sandra¹, Alejo, Elena¹, Alonso, David¹, Navarro, José María¹, Fonseca, Marta¹, Rey, Beatriz¹, Avendaño, Alejandro¹, BAile, Mónica¹, Cabero, Almudena¹, López, Miriam¹, Cabrero, Mónica¹, López, Estefanía¹, Martín, Ana¹, López-Corral, Lucía¹, González-Calle, Verónica¹, Puig, Noemi¹, Mateos, Maria Victoria¹

¹Hospital de Salamanca; ²Universidad de Salamanca

Introducción: De acuerdo con los estudios LocoMMotion y MAMMOTH, los pacientes con mieloma múltiple (MM) triples expuestos/triple refractarios representan una necesidad médica no cubierta, ya que no existe consenso sobre su estándar de tratamiento, y su supervivencia global (SG) es no superior a 9 meses. BCMA surge como una nueva diana a la que se puede atacar a través de anticuerpos conjugados, biespecíficos o linfocitos T con CAR. El acceso a ellos en nuestro país es fundamentalmente a través de ensayos clínicos (EECC) y por el momento no hay estudios comparativos

Tabla 1. Características basales de los pacientes del estudio.

	Total (N = 49)	CAR-T (N = 27)	Anticuerpos biespecíficos (N = 22)	P valor
Mediana de edad (rango)	60 (36-77)	58 (36-76)	64 (44-77)	No sig.
Hombres (%)	28 (57,1)	15 (55,6)	13 (59,1)	No sig.
N.º Líneas previas, mediana (rango)	3 (1-10)	2 (1-8)	4 (1-10)	0,001
Líneas previas ≥ 3	30 (61,2)	10 (37,0)	20 (90,9)	0,000
ISS 3	12 (24,5)	8 (29,6)	4 (18,2)	No sig.
Alto riesgo citogenético (%) t(4;14), t(14;16) y p53	19 (38,8)	12 (44,4)	7 (31,8)	No sig.
Enfermedad extramedular en la recaída	17 (34,7)	9 (33,3)	8 (36,4)	No sig.
Enfermedad en progresión antes de inicio de tratamiento	36 (73,5)	14 (51,9)	22 (100)	0,000
Triple expuestos (%)	39 (79,6)	18 (66,7)	21 (95,5)	0,013
Triple refractarios (%)	28 (57,1)	13 (48,1)	15 (68,2)	No sig.

Tabla 2. Respuesta alcanzada y efectos adversos secundarios a la terapia anti-BCMA.

	CAR-T (N = 27)	Anticuerpos biespecíficos (N = 22)	P valor
Eficacia			
Respuesta + 30			
RC EMR +	0 (0,0)	0 (0,0)	
VGPR	5 (18,5)	1 (4,8)	0,019
RP	13 (48,1)	7 (33,3)	
EE	2 (7,4)	5 (23,8)	
Progresión	0 (0,0)	5 (23,8)	
RC EMR-	7 (25,9)	3 (14,3)	
Mejor respuesta			
RC EMR +	0 (0,0)	0 (0,0)	
VGPR	6 (22,2)	0 (0,0)	0,001
RP	2 (7,4)	1 (4,8)	
EE	0 (0,0)	5 (23,8)	
Progresión	0 (0,0)	5 (23,8)	
RC EMR-	19 (70,4)	10 (47,6)	
Seguridad			
SLC (%)	25 (92,6)	15 (68,2)	0,028
Grado 1-2	8 (32,0)	6 (40,0)	No sig.
Grado 3-4	0 (0,0)	0 (0,0)	No sig.
Neurotoxicidad (%)	1 (3,7)	1 (4,5)	No sig.
Grado 1-2	1 (3,7)	0 (0,0)	No sig.
Grado 3-4	0 (0,0)	1 (4,5)	No sig.
Síndrome de lisis tumoral (%)	2 (7,4)	0 (0)	No sig.
Neutropenia (%)			0,000
Grado 4	25 (92,6)	5 (22,7)	0,035
Prolongada grado 3 (1-3 mes)	24 (88,9)	14 (63,6)	No sig.
Tardía grado 3(≥ 3 mes)	10 (37,0)	7 (43,8)	
Trombopenia (%)			0,000
Grado 4	19 (70,4)	2 (9,1)	0,000
Prolongada grado 3 (1-3 mes)	16 (59,3)	2 (9,5)	No sig.
Tardía grado 3(≥ 3 mes)	3 (11,1)	1 (6,3)	
Hipogammaglobulinemia (%)	22 (81,5)	12 (57,1)	No sig.
Infecciones (%)	20 (74,1)	18 (81,8)	No sig.
Primer mes	7 (25,9)	6 (27,3)	No sig.
Prolongada (1-3 mes)	4 (14,8)	10 (55,6)	0,004
Tardía (≥ 3 mes)	17 (65,4)	10 (83,3)	No sig.
Infección por SARS-CoV2	8 (29,6)	7 (50)	0,002
Grave (ingreso)	1 (12,5)	6 (85,7)	0,005
Reingresos (%)	14 (51,9)	18 (81,8)	0,028
Efecto adverso	7 (25,9)	13 (59,1)	0,019

En el presente estudio se evaluaron pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos frente a BCMA y CAR-T BCMA, con el fin de analizar el tiempo necesario para el acceso al tratamiento, tiempo de hospitalización, toxicidad, así como su eficacia.

Materiales: Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con MM que habían recibido tratamiento anti-BCMA con biespecíficos o CART dentro de EECC en el Hospital Universitario de Salamanca (octubre 2018 - abril 2022). El síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la neurotoxicidad se graduaron con los criterios ASTCT y el resto de los efectos adversos según los criterios CTCAE.

Resultados: Un total de 49 pacientes recibieron tratamiento anti-BCMA. Veintisiete (55,1%) CAR-T y 22 (44,9%) biespecíficos. Las características basales de los pacientes fueron similares, con mayor número de líneas previas y de triple expuestos en el grupo de biespecíficos (Tabla 1).

La mediana de tiempo de acceso al tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron biespecíficos (12 días (5-25)) en comparación con los que recibieron CAR-T (56 días (40-106)) ($p < 0,001$). El tiempo de hospitalización fue de 13 días (3-39) para los pacientes tratados con biespecíficos y de 21 días (17-47) para los tratados con CAR-T ($p = 0,018$). La incidencia de SLC fue menor con los biespecíficos, sin embargo, el porcentaje de infecciones a medio plazo fue mayor, incluido COVID grave y con más reingresos (Tabla 2).

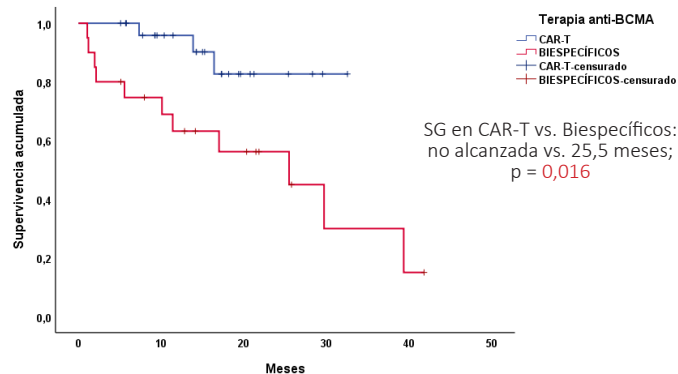


Figura 1. Supervivencia global en función de la terapia anti-BCMA.

Con una mediana de seguimiento de 14,3 meses (1,1-41,8). Se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con biespecíficos y CAR-T tanto en SLP (6,1 meses (IC 95%, 0,0-19,2) vs. 18,9 meses; $p = 0,045$) como en SG (25,5 meses (IC 95%, 5,0-46,0) vs. no alcanzada; $p = 0,016$) (Figura 1).

Conclusión: La terapia anti-BCMA permitió mejorar la supervivencia esperada en los pacientes con MMRR de nuestro centro. Aunque se trata de comparaciones indirectas, el tiempo necesario para el acceso al tratamiento y de hospitalización fue significativamente menor en los pacientes tratados con biespecíficos. Aunque con terapia CAR-T hubo más SLC, citopenias graves y prolongadas, el porcentaje de infecciones a medio plazo con biespecíficos fue mayor, con más casos graves de COVID-19. Se observaron mejores tasas de respuesta precoz y global, y mayor SLP y SG en el grupo que recibió terapia CAR-T.

CO-006

IMPACTO DE LA T(11;14) EN EL MIELOMA MÚLTIPLE SOBRE LA RESPUESTA A TRATAMIENTOS Y SUPERVIVENCIA

Puertas, Borja¹, Sobejano, Eduardo², Gómez, Sandra¹, Hernández, Alberto¹, Alejo, Elena¹, Alonso, David¹, Navarro, José María¹, Puerta, Carlos¹, García, Pablo¹, Zapata, Evelyn¹, Redondo, Elena¹, Rey, Beatriz¹, Gutiérrez, Norma¹, García-Sanz, Ramón¹, Mateos, María Victoria¹, Escalante, Fernando¹, González-Calle, Verónica¹

¹Hospital de Salamanca; ²Hospital Dr. Jose de Orosa

Introducción: Las alteraciones citogenéticas detectadas por HIF (hibridación in situ fluorescente) permiten diferenciar en el mieloma múltiple (MM) grupos con diferentes características biológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico. La traslocación t(11;14) es la más frecuentemente detectada (15-20%) y su papel pronóstico en la era de los nuevos fármacos no está bien establecido.

Métodos: Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 1111 pacientes correlativos diagnosticados de MM entre 1984 y 2018 en los hospitales de Salamanca y León a los que se les había realizado HIF para identificar t(11;14). Se dividieron en 3 grupos: 1) t(11;14); 2) citogenética de alto riesgo (CTG AR) (t(4;14), t(14;16), del17p y t(11;14) + del17p); y 3) riesgo estándar (RE) (aquellos no incluidos en las categorías anteriores). Se definió grupo no t(11;14) a los pacientes de CTG AR y RE. Se denominaron nuevos fármacos a los inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales anti-CD38.

Resultados: Un total de 600 pacientes se incluyeron en el estudio. Ciento cinco pacientes presentaban t(11;14) (17,5%). Noventa y ocho (16,3%) pertenecían al grupo t(11;14), 104 (17,3%) al de CTG AR y 398 (66,3%) al de RE. Las características basales de los tres grupos se detallan en la Tabla 1.

La mediana de seguimiento fue de 55,9 meses (0-364,1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG entre los t(11;14) (75,8 meses (43,3-108,3)) y los RE (93,4 meses (74,7-112,1)) ($p = 0,222$). Sin embargo, los t(11;14) sí presentaron mayor SG que los de CTG AR (48,7 meses (36,1-61,4)) ($p = 0,023$) (Figura 1).

Se observaron diferencias significativas en la calidad de las respuestas de los no t(11;14) tratados con nuevos fármacos, pero no en los t(11;14) (tabla 2). El grupo de los no t(11;14) tratados con nuevas terapias presentaron mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y SG que los

Tabla 1. Características basales de los pacientes de la cohorte.

	Pacientes totales (N = 600) (%)	MM t(11;14) (N = 98) (%)	MM RE (N = 398) (%)	MM CTG AR (N = 104) (%)	P valor
Mediana edad (rango)	66 (28-96)	68 (32-89)	67 (29-96)	65 (28-85)	No sig.
Sexo, varón	350 (58,3)	52 (53,1)	234 (58,8)	64 (61,5)	No sig.
Subtipo IgH					
IgG	342 (58,2)	58 (59,8)	232 (59,9)	52 (50,0)	
IgA	140 (23,8)	13 (13,4)	95 (24,5)	32 (30,8)	
IgM	2 (0,30)	1 (1,00)	0	1 (1,00)	0,000
IgD	2 (0,30)	1 (1,00)	1 (0,30)	0	
No secretor	19 (3,2)	10 (10,2)	6 (1,60)	3 (2,90)	
Bence Jones	83 (14,1)	14 (14,4)	53 (13,7)	16 (15,4)	
Subtipo IgL					
Kappa	341 (58,6)	50 (51,5)	241 (63,1)	50 (48,5)	
Lambda	222 (38,1)	37 (38,1)	135 (35,3)	50 (48,5)	No sig.
No secretor	19 (3,3)	10 (10,3)	6 (1,60)	3 (2,90)	
CP MO ≥ 60%	96 (18)	25 (29,4)	50 (14,2)	21 (21,9)	0,003
Paraproteína ≤ 1g/dL	75 (17,4)	18 (24,3)	42 (14,9)	15 (19,7)	0,140
Bence Jones (g/24h)	1,61 (±3,04)	1,56 (±3,64)	1,40 (±2,54)	2,53 (±4,05)	No sig.
LDH elevada	170 (39,2)	31 (46,3)	103 (34,9)	36 (50,0)	No sig.
Plasmocitomas	133 (34,5)	10 (16,4)	96 (38,1)	27 (37,5)	0,005
ECOG ≥ 2	130 (28,1)	22 (26,5)	82 (27,8)	26 (31,0)	No sig.
ISS					
I	190 (34,1)	32 (34,0)	131 (36,2)	27 (26,5)	
II	189 (33,9)	42 (44,7)	116 (32,0)	31 (30,4)	No sig.
III	179 (32,1)	20 (21,3)	115 (31,8)	44 (43,1)	
Nuevos fármacos	356 (62,7)	51 (55,4)	242 (64,2)	63 (63,6)	No sig.
Mediana de nº de líneas (rango)	2 (0-14)	2 (0-8)	2 (0-14)	2 (1-8)	No sig.

Tabla 2. Calidad de la respuesta: respuesta global (RG) y respuesta completa (RC) en función de la terapia recibida en primera línea.

		RG (%)	RC (%)
Mieloma múltiple t(11;14)	Nuevos fármacos	89,6	31,3
	Terapia convencional	80,0	32,5
	P valor	0,207	0,900
Mieloma múltiple no t(11;14)	Nuevos fármacos	89,0	43,8
	Terapia convencional	77,6	31,7
	P valor	0,001	0,011

tratados con terapia convencional, 30,8 (26,4-35,1) vs. 27,4 meses (21,6-33,1) ($p = 0,056$) y 91,1 (67,8-114,3) vs. 67,1 meses (51,4-82,7) ($p = 0,033$). No se observaron diferencias significativas entre los t(11;14) tratados con nuevos fármacos y terapia convencional, ni en SLP (39,5 (14,6-64,6) vs. 29,9 meses (18,7-41,2); $p = 0,461$) ni en SG (93,2 (33,1-153,3) vs. 75,8 meses (45,1-105,4); $p = 0,171$).

Dentro del grupo de buen pronóstico ISS-1, los t(11;14) presentaron una SG significativamente menor que los pacientes no t(11;14) con una mediana de SG de 63,0 (51,7-74,2) vs. 117,7 meses (82,4-153,1) ($p = 0,006$). Este impacto no se observó en el resto de grupos ISS. En el análisis univariante del grupo t(11;14), los oligosecretores (= 1 g/dL de paraproteína) tuvieron una tendencia a peor SG respecto a no oligosecretores (32,0 vs. 86,6 meses, $p = 0,052$).

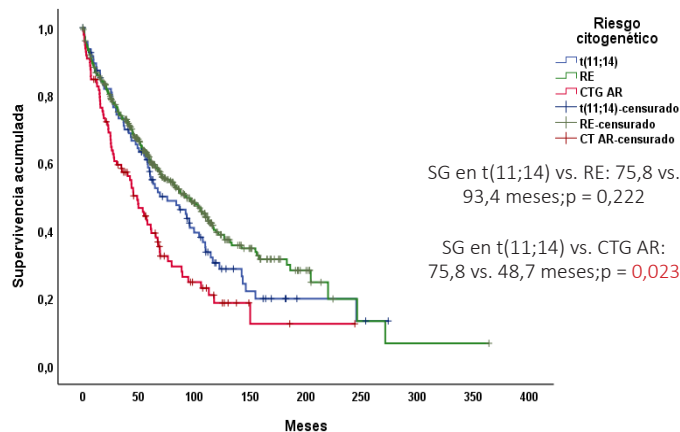


Figura 1. Supervivencia global en función del riesgo citogenético.

Conclusión: Los pacientes con t(11;14) de nuestra cohorte no presentaron beneficio con la introducción de nuevos fármacos en términos de calidad de la respuesta ni de supervivencia. Los MM t(11;14) tuvieron un pronóstico similar que los de RE, pero mejor que los de CTG AR. Sin embargo, en el grupo de buen pronóstico (ISS-1), la presencia de la t(11;14) se asoció con peor SG.

CO-007

EL PATRÓN EVOLVING REFINA LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL IMWG 2/20/20 PARA PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE CON ELEVADO RIESGO DE PROGRESIÓN.

De Daniel i Bisbe, Anna¹, Rodríguez-Lobato, Luis Gerardo¹, Tovar, Natalia¹, Jiménez, Raquel¹, Cibeira, M. Teresa¹, F. Moreno, David¹, Oliver-Caldés, Aina¹, Bladé, Joan¹, Rosiñol, Laura¹, Fernández de Larrea, Carlos¹

¹Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Introducción: El mieloma múltiple quiescente (MQ) es una gammapatía monoclonal definida por la presencia de un componente monoclonal (CM) en suero = 30 g/L y/o en orina = 500 mg/24h y/o = 10% de células plasmáticas en médula ósea, en ausencia de síntomas CRAB o criterios de muy alto riesgo (SLiM). Para estratificar el riesgo de progresión del MQ se dispone de múltiples escalas. En la práctica clínica, las más usadas son la de PETHEMA y el modelo 2/20/20 establecido por la Clínica Mayo y validado por el *International Myeloma Working Group* (IMWG). Dichas escalas, además de aportar información pronóstica, permiten guiar el seguimiento de los pacientes y podrían ayudarnos a decidir el inicio de tratamiento en los de alto riesgo. Por otro lado, el MQ puede desarrollar un patrón evolutivo de tipo *evolving*, caracterizado por un aumento progresivo del CM que se asocia a mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple (MM) sintomático. El objetivo de este estudio es investigar si la incorporación del patrón *evolving* al IMWG 2/20/20 permite identificar de manera más precisa a los pacientes de alto riesgo.

Materiales y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de MQ entre 2011 y 2019 en un único centro hospitalario, excluyendo aquellos que cumplían criterios SLiM. La progresión a MM sintomático se estableció según los criterios del IMWG. Se definió el patrón *evolving* según su última validación (Fernandez de Larrea *et al*, Leukemia 2018).

Resultados: Se incluyeron en el estudio 61 pacientes, cuyas características se resumen en la **Tabla 1**. La mediana de seguimiento fue de 4,8 años y la tasa de progresión (TP) a 2 y 4 años fue del 17,2% y 31,6%, respectivamente. Tras aplicar los diversos sistemas de estratificación del riesgo y analizar la TP de los pacientes, los resultados fueron concordantes con los riesgos previamente publicados (**Tabla 2**). En cuanto al patrón *evolving*, la TP a los 2 y 4 años fue del 44% y 69%, respectivamente (**Figura 1a**). Utilizando el IMWG 2/20/20, la TP a los 2 años fue del 4% en los pacientes de riesgo bajo, 12% en los de riesgo intermedio y 46% en los de alto riesgo (**Figura 1b**). Tras añadir la clasificación *evolving* al IMWG 2/20/20, se identificó un nuevo sistema de clasificación pronós-

Tabla 1 Características de los pacientes al diagnóstico.

	Pacientes N = 61
Edad al diagnóstico, años (RIC)	72 (62-79)
Sexo, n (%)	
Hombres : Mujeres, n (%)	22 (36,1) : 39 (63,9)
Hemoglobina (g/L), mediana (RIC)	132 (120-142)
Calcio sérico (g/dL), mediana (RIC)	9,3 (9-9,6)
Creatinina sérica (mg/dL), mediana (RIC)	0,8 (0,6-1,0)
Albúmina sérica (g/L), mediana (RIC)	40 (38-42)
β-2-microglobulina sérica (mg/L), mediana (RIC)	2,6 (2,1-3,4)
Componente monoclonal sérico (g/L), mediana (RIC)	18,6 (10,1-24,7)
Isotipo cadenas pesadas, n (%)	
IgG	35 (57,4)
IgA	24 (39,3)
Bence Jones	2 (3,3)
Isotipo cadenas ligeras, n (%)	
Kappa	33 (54)
Lambda	27 (44)
Biclonal	1 (1,6)
Cociente free light chains (FLC) en suero, mediana (RIC)	6 (3-15)
Patrón <i>Evolving</i>, n (%)	18 (31)*

Abreviación: RIC = Rango intercuartílico. *n = 58 pacientes.

Tabla 2 Tasa de progresión a los 2 y 4 años para los diferentes sistemas de clasificación analizados.

Clasificación	Riesgo	Tasa de progresión (IC 95%)	
		2 años	4 años
PETHEMA 2008	Bajo	7% (1,0-38,7)	14,3% (4,9-38,0)
	Intermedio	14% (4,9-38,0)	38,7% (20,2-65,4)
	Alto	27% (13,3-50,9)	-
IMWG 2/20/20	Bajo	4% (0,6-24,3)	12% (4,1-33,1)
	Intermedio	12% (3,1-39,4)	26% (10,5-56,5)
	Alto	46% (25,3-73,3)	77% (50,2-96,0)
Patrón <i>Evolving</i>	No	5% (1,3-18,5)	14% (6,0-30,8)
	Si	44% (25,3-69,5)	69% (48,9-88,2)
	Bajo	3% (0,4-19,6)	6% (0,4-19,6)
<i>Evolving</i> - 2/20/20	Intermedio	17% (6,06-45,3)	50% (28,7-76,0)
	Alto	75% (44,2-96,3)	-

Abreviaciones: IC = intervalo de confianza.

tica que divide a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo (IMWG 2/20/20 riesgo bajo o intermedio y patrón no *evolving*), intermedio (IMWG 2/20/20 riesgo bajo o intermedio y patrón *evolving*, o bien riesgo alto y patrón no *evolving*) y alto (IMWG 2/20/20 riesgo alto y patrón *evolving*), con una TP a dos años del 3%, 18% y 75% respectivamente (Figura 1c). En la Figura 1d se muestra la reclasificación de los pacientes con el nuevo sistema "Evolving-2/20/20". El área bajo la curva (ABC) del nuevo score es superior al del IMWG y al del *evolving* de forma independiente.

Conclusiones: La incorporación del patrón *evolving* a la clasificación IMWG (sistema *Evolving*-2/20/20) permite una mejor estratificación del riesgo de los pacientes con MQ, en particular para detectar aquellos con un muy alto riesgo de progresión, tributarios de realizar un seguimiento más estrecho y valorar la posibilidad de un tratamiento precoz.

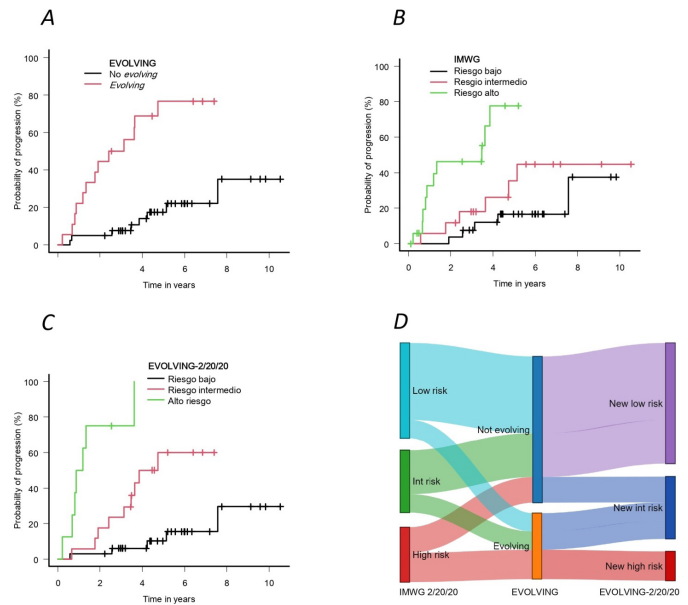


Figura 1: Estratificación del riesgo según las diferentes escalas.

(A) Tasa de progresión (TP) a los 2 años en los pacientes que presentan un patrón *evolving* (TP 44%, 95% IC: 25.3-69.5) y no *evolving* (TP 5%, IC 95%: 1.3-18.5). (B) TP a los 2 años en función de la clasificación de la IMWG 2/20/20: riesgo bajo 4% (IC 95%: 0.6-24.3), riesgo intermedio 12% (IC 95%: 3.1-39.4) y riesgo alto 46% (IC 95%: 25.3-73.3). (C) Probabilidad de progresión según la clasificación propuesta *Evolving*-2/20/20 de riesgo bajo (TP a los 2 años del 3%, IC 95%: 0.4-19.6), riesgo intermedio (18%, IC 95%: 6.1-45.3) y riesgo alto (75%, IC 95%: 44.2-96.3). (D) Diagrama de Sankey que muestra la reasignación del riesgo de progresión con la nueva clasificación *Evolving*-2/20/20 respecto al IMWG.

CO-008

TINOSTAMUSTINA (EDO-S101), UNA MOLÉCULA DE FUSIÓN DE INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA Y ALQUILANTE, AUMENTA LA EFICACIA DE DARATUMUMAB EN MODELOS PRECLÍNICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

Díaz-Tejedor, Andrea¹, Corchete, Luis A.¹, Lorenzo-Mohamed, Mauro², González-Rodríguez, Marta¹, Cruz-Hernández, Maritza¹, Sánchez-Blázquez, María¹, San-Segundo, Laura¹, González-Méndez, Lorena¹, Martín-Sánchez, Montserrat¹, Rodríguez-Ubreva, Javier¹, Ciudad, Laura³, Ballestar, Esteban³, Gutiérrez, Norma C.³, Mateos, María Victoria¹, Ocio, Enrique M.², Garayoa, Mercedes¹, Paíno, Teresa²

¹Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (CSIC-Universidad de Salamanca), Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, Departamento de Hematología, Salamanca; ²Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC), CB16/12/00233; ³Grupo de Epigenética y Enfermedades Inmunes, Instituto de Investigación Josep Carreras (IJC), Badalona, Barcelona

Antecedentes: Tinostamustina (EDO-S101) es una molécula que fusiona la bendamustina con un inhibidor de histona deacetilasa (HDA-Ci). Ha mostrado actividad antitumoral en mieloma múltiple (MM) en distintos modelos preclínicos tanto en monoterapia como en combinación con bortezomib. Sin embargo, su posible papel en el contexto de la inmunoterapia aún no ha sido evaluado.

Objetivo: Evaluar si tinostamustina potencia el efecto anti-mieloma de daratumumab.

Metodología: Tinostamustina fue proporcionada por Mundipharma (Milton, UK) y daratumumab se obtuvo a partir de excedentes del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca. La expresión de CD38 y de los ligandos de NKG2D (MICA y MICB) se evaluó mediante citometría de flujo (CMF), WB y qPCR. Los mecanismos de acción (MoA) de daratumumab se estudiaron mediante CMF en líneas celulares de MM pretratadas con tinostamustina y cultivadas en presencia de daratumumab como se especifica: 1) con fragmentos F(ab)2 (apoptosis directa vía *cross-linking*); 2) con suero humano al 10% (ensayo CDC, de *Complement Dependent Cytotoxicity*); 3) con células NK (ensayo ADCC, de *Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*). La combinación de tinostamustina + daratumumab se estudió además *ex vivo* mediante cultivos de muestras de médula ósea (MO) de pacientes con MM e *in vivo* en modelos de plasmocitoma generados en ratones NSG humanizados con células NK y CB17-SCID.

Resultados: El pretratamiento de las líneas celulares de MM con tinostamustina (1 – 2.5 μM) durante 48 h aumentó la expresión de CD38,

así como el nivel de unión de daratumumab a estas células. Además, las mismas dosis del fármaco aumentaron la expresión de MICA y MICB en líneas celulares de MM. En cultivos de muestras de MO de pacientes con MM, tinostamustina (2.5 mM) incrementó la expresión de CD38 (4/10 pacientes) y MICA (4/6 pacientes).

A continuación, se evaluó en líneas celulares de MM el efecto del pretratamiento con tinostamustina (2.5 μM) sobre diversos MoA de daratumumab. Así, el porcentaje de apoptosis vía cross-linking inducido por daratumumab fue significativamente mayor en las células MOLP-8 pretratadas con tinostamustina respecto a las pretratadas con DMSO (90.57%±7.35 vs 60.36%±2.86; p < 0.05). Asimismo, el pretratamiento con el fármaco aumentó el porcentaje de CDC inducida por daratumumab en células MOLP-8, aunque sin alcanzar significación estadística (93.22%±1.05 vs 73.39%±11.93). Los ensayos de ADCC mostraron mayores porcentajes de citotoxicidad mediada por daratumumab en células pretratadas con tinostamustina frente al pretratamiento con DMSO: 88.57%±3.77 vs 78.89%±5.57 en MOLP-8 (p < 0.01); 70.75%±5.69 vs 58.28%±7.52 para RPMI-8226 (p < 0.05); y 56.74%±7.25 vs 45.68%±7.1 (p < 0.001) en MM.1S. Además, la citotoxicidad directa de células NK sobre células de MM (en ausencia de daratumumab) también fue significativamente mayor en células pretratadas con tinostamustina vs DMSO: 83.64%±5.28 vs 61.58%±6.81 en MOLP-8 (p < 0.05); 54.27%±5.99 vs 34.24%±7.37 para RPMI-8226 (p < 0.05); y 26.15%±4 vs 12.32%±1.97 en MM.1S (p < 0.05).

Experimentos *ex vivo* con muestras de MO de 10 pacientes mostraron que la combinación de daratumumab + tinostamustina aumentó significativamente el porcentaje de células de MM eliminadas en comparación con los tratamientos individuales, con una toxicidad aceptable en linfocitos sanos (Figura 1a).

Finalmente, en ambos modelos *in vivo*, el tratamiento con tinostamustina 24 h antes de la administración de daratumumab mejoró significativamente el crecimiento tumoral y prolongó la mediana de supervivencia respecto a daratumumab en monoterapia (Figura 1b).

Conclusión: Estos datos preclínicos demuestran que tinostamustina aumenta el efecto anti-mieloma de daratumumab, posiblemente debido en parte al aumento de expresión de CD38 y MICA.

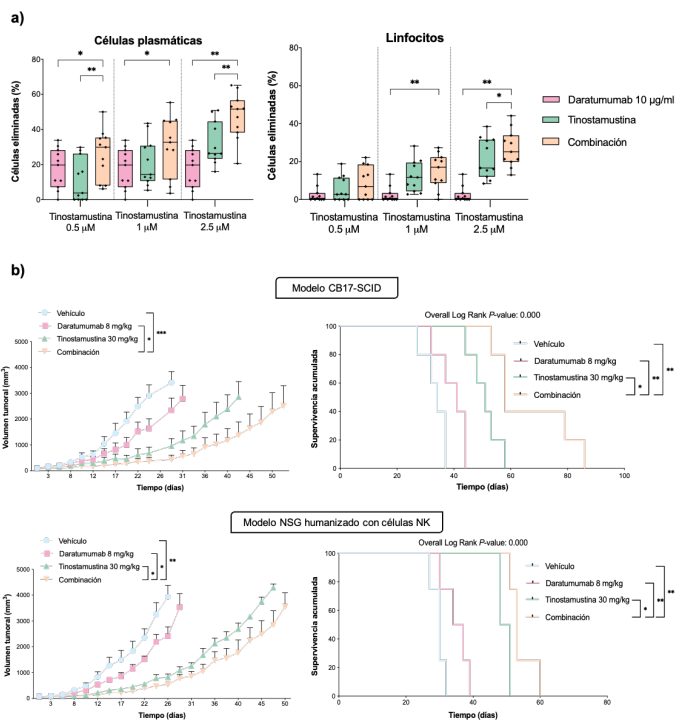


Figura 1. Tinostamustina aumenta el efecto anti-mieloma de daratumumab *ex vivo* e *in vitro*. a) Efecto *ex vivo* de la combinación de tinostamustina + daratumumab durante 24 horas en muestras de médula ósea de pacientes con MM (n = 10). b) La combinación de tinostamustina + daratumumab retrasó el crecimiento tumoral y prolongó la supervivencia en dos modelos de plasmocitoma.

CO-009

IMMUNE BIOMARKERS OF SURVIVAL AND INFECTION-RELATED MORTALITY IN MULTIPLE MYELOMA (MM) PATIENTS TREATED WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (RD)

Maia, Catarina¹, Puig, Noemi², Ceden, Maria-Teresa³, Gutiérrez, Norma-C², Calassanz, María-J⁴, Martín-Ramos, María-L³, Hernández, Miguel-T⁵, Rosiñol, Laura⁶, González, Esther⁷, De Arriba, Felipe⁸, Oriol, Albert⁹, González-Calle, Verónica², Escalante, Fernando¹⁰, De la Rubia, Javier¹¹, Gironella, Mercedes¹², Ríos, Rafael¹³, García-Sánchez, Ricarda¹⁴, Arguñano, José-M¹⁵, Alegre, Adrián¹⁶, San-Miguel, Jesús-F¹, Lahuerta, Juan-J³, Bladé, Joan⁶, Niesvizky, Ruben¹⁷, Mateos, María-Victoria², Paiva, Bruno¹

¹Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; ²Hospital Universitario de Salamanca, Spain; ³Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁴Clinica Universidad de Navarra, Spain; ⁵Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ⁶Hospital Clinic de Barcelona, Spain; ⁷Hospital de Cabueñes, Gijón, Spain; ⁸Hospital Morales Meseguer, Murcia, Spain; ⁹Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; ¹⁰Hospital Universitario de León, Spain; ¹¹Catholic University of Valencia and Hospital Doctor Peset, Valencia, Spain; ¹²Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ¹³Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain; ¹⁴Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; ¹⁵Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; ¹⁶Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain; ¹⁷Division of Hematology and Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, Unit States of America

Background: Rd is a backbone of treatment in MM. The strong immunomodulatory effects of this regimen would suggest that immune profiling might complement conventional prognostic factors. However, immune signatures predictive of survival were not well defined in the past, and nowadays it is challenging to detach the effect of Rd from other backbone drugs in triplets or quadruplets.

Methods: The GEM-CLARIDEX trial was leveraged to identify immune biomarkers in 186 newly diagnosed transplant-ineligible MM patients treated with Rd (+/- clarithromycin) until disease progression. Immune profiling was performed in bone marrow aspirates at baseline, using multidimensional and computational flow cytometry together

with lasso penalized Cox regression and 10-fold cross-validation, for a holistic and unbiased definition of prognostic immune signatures. Sixty-tree cell populations including 8 myeloid/erythroid and 55 lymphoid subsets, were analyzed.

Results: An immune signature associated with inferior survival was defined based on the increased frequency of adaptive cytotoxic CD314⁺ NK cells, and decreased percentages of circulating immunoregulatory CD314⁺ NK cells, Tregs with naïve and central memory (CM) phenotype, CD4⁺ CM CD127^{low} PD1⁻ and CD127⁺ PD1⁻ CD25⁺ T cells, CD8⁺ PD1⁺ terminally differentiated T-cells, and B-cell precursors. Accordingly, patients with high (n = 100) vs low (n = 86) immune-risk showed inferior PFS (median 15m vs not reached; HR: 4.2, P<.001) and OS (median 31m vs not reached; HR: 5.2, P<.001). The immune signature was prognostic in the two arms of the study and was therefore independent of treatment with clarithromycin. Furthermore, in multivariate analyses including age, ISS, LDH and cytogenetic abnormalities by FISH, both the ISS (PFS_HR: 2.4, P = .026]; OS_HR: 2.9, P = .047) and the immune-risk signature (PFS_HR: 4.5, P<.001]; OS_HR: 5.3, P<.001) showed independent prognostic value.

Being infections an important cause of morbidity and mortality in elderly MM patients as those included in this study, we next investigated if immune profiling at baseline could help predicting fatal infections (n = 14/186). Interestingly, the combination of demographic (age = 79y), clinical (hemoglobin = 11.3 g/dL) and seven immune biomarkers showed the strongest association with fatal infections and an independent predictive value in a logistic regression with lasso regularization. Namely, increased percentages of CD8⁺ effector memory [EM] CD127^{low} PD1⁺, CD4⁺ CD8^{dim} T cells and eosinophils, together with decreased frequencies of CD4⁺ and CD8⁺ naïve T cells, CD4⁺ EM CD127^{low} PD1⁻ and CD8⁺ CM CD127⁺ PD1⁻ CD25⁺ T cells. The area under the curve (AUC) of the model was 0.99 with a 4-fold cross-validation showing mean AUC = 0.98±0.02.

Conclusions: This study shows the clinical value of immune profiling at diagnosis and identifies immune cell populations predictive both of survival and of fatal infections in elderly MM patients treated with the backbone regimen Rd.

CO-010

IMPACTO PRONÓSTICO DEL ESTUDIO CITOGÉNICO POR FISH FRENTE A OPTICAL GENOME MAPPING EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

De Jaureguizar, Alejandro¹, Cisneros, Adela¹, Mallo, Cristina², Sánchez, Carla¹, Abril, Laura¹, Ibarra, Gladys¹, Senín, Alicia³, Sureda, Anna³, Clapés, Victoria³, González, Yolanda⁴, Mostacedo, Silvia⁴, Plensa, Esther⁵, Ortín, Xavier⁶, Escoda, Lourdes⁷, Jurado, Rebeca¹, Canelo-Vilaseca, Marta¹, Aren, Mercè¹, Garcia-Cirera, Gerard¹, Güell, Nadia¹, Navarro, José Tomás¹, Solé, Francesc², Granada, Isabel¹, Oriol, Albert¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; ²Institut Josep Carreres Contra la Leucèmia - IJC; ³Hospital Duran i Reynals, Barcelona; ⁴Hospital Josep Trueta, Girona.; ⁵Consorti Sanitari del Maresme, Hospital de Mataró.; ⁶Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.; ⁷Hospital Joan XXIII, Tarragona.

Introducción: el diagnóstico citogenético del Mieloma Múltiple (MM) es una herramienta clave para definir el pronóstico de la enfermedad. La hibridación fluorescente in situ (FISH) es la técnica estándar en el estudio citogenético básico asistencial del MM. Es una técnica dirigida a identificar las alteraciones más relevantes para el estadiaje, pero aporta poco conocimiento sobre la compleja arquitectura citogenética del MM; el uso de técnicas novedosas podría revelar alteraciones con implicaciones en el tratamiento y pronóstico. El *Optical Genome Mapping* (OGM) consiste en el estudio de ADN de alto peso molecular a través de sondas marcadas por fluorescencia que reconocen secuencias genómicas de forma específica. El objetivo de nuestro estudio fue el de reclasificar a los pacientes en diferentes grupos citogenéticos según los resultados del OGM y describir el tipo de respuesta de cada grupo citogenético.

Métodos: Estudio descriptivo de pacientes con MM en tratamiento VRD, diagnosticados entre 2019-2022 en una unidad de citogenética. Para el tratamiento, se usaron las siguientes dosis: lenalidomida 25 mg/día entre los días 1-21 del ciclo (ajustado si insuficiencia renal), bortezomib 1.3 mg/m² en los días 1,4,8,11 del ciclo y dexametasona 40mg (20mg si > 70 años) en los días 1,2,4,5,8,9,11,12 del ciclo. Se recogieron datos basales y de cinética de respuesta al tratamiento inicial (respuesta al primer ciclo y tras cuatro ciclos de tratamiento).

Se compararon los resultados del FISH y del OGM en 4 grupos de riesgo: 1.- Alteración de 1p/1q, 2.- Alteración de 1p/1q, Reordenamiento IGH:MAF, IGH:FGFR3 y/o pérdida de la TP53, 3.- Otras alteraciones (incluyendo reordenamiento IGH:CCDN1, Hiperdiploidías y translocaciones del cr14) y 4.- Sin alteraciones. Posteriormente, se

Tabla 1. Características clínicas y biológicas

Características		
Edad mediana en años (extremos)		66 (45-81)
Género (%)	Femenino	11/30 (37)
	I	6/30 (20)
ISS (%)	II	5/30 (17)
	III	19/30 (63)
	I	12/30 (40)
R-ISS (%)	II	13/30 (33)
	III	5/30 (17)
	IgG	16/30 (54)
	IgA	7/30 (23)
Tipo de mieloma (%)	Bence Jones	5/30 (17)
	Biclonal	1/30 (3)
	No secretor	1/30 (3)
	Kappa	19/30 (64)
Cadena ligera (%)	Lambda	10/30 (33)
	No secretor	1/30 (3)
Concordancia FISH-OGM (%)		24/30 (80)
Mortalidad (%)		6/30 (20)

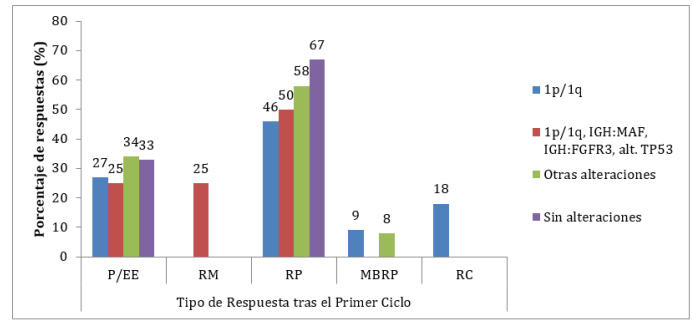


Figura 1. Respuestas tras el primer ciclo de tratamiento. Abreviaturas: P: Progresión; EE: Enfermedad Estable; RM: Respuesta Menor; RP: Respuesta Parcial; MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial; RC: Respuesta Completa.

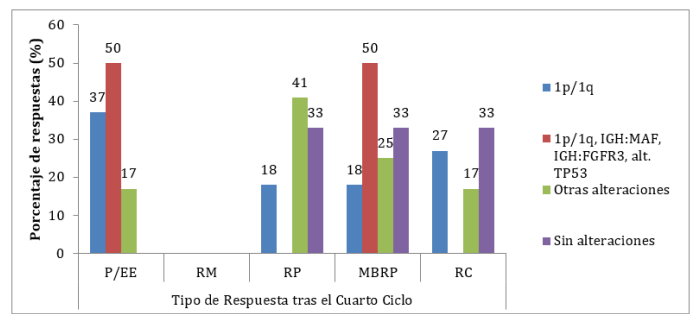


Figura 2. Respuestas tras el cuarto ciclo de tratamiento. Abreviaturas: P: Progresión; EE: Enfermedad Estable; RM: Respuesta Menor; RP: Respuesta Parcial; MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial; RC: Respuesta Completa.

revisó el tipo de respuesta tras un ciclo y tras cuatro ciclos de tratamiento con VRD.

Resultados: entre 2019 y 2022, se incluyeron 30 pacientes a los cuales se ha realizado estudio citogenético con FISH y OGM, con una edad mediana de 66 años (extremos 45-81), cuyas características se resumen en la Tabla 1. El OGM aportó datos citogenéticos adicionales a la FISH en un 20% de pacientes, pudiendo clasificar con las dos técnicas de la siguiente manera: 1.- 36.7% (11/30, Alteración de 1p/1q), 2.- 13.3% (4/30, alteraciones 1p/1q, reordenamiento IGH:MAF, IGH:FGFR3 y/o alteración de la TP53), 3.- 40% (12/30, otras alteraciones) y 4.- 10% (3/30, Sin Alteraciones). Las respuestas al tratamiento con VRD se resumen en las figuras 1 (después del primer ciclo de tratamiento) y 2 (después del cuarto ciclo de tratamiento).

Conclusiones: En este estudio, la técnica de diagnóstico OGM aportó datos citogenéticos adicionales a la FISH permitiendo clasificar los pacientes con mayor precisión. Hay que destacar que el grupo con solo 1p/1q presentan RC en el primer ciclo, y que el grupo 2 considerado de peor pronóstico según la literatura es el único que no consigue RC en el 4 ciclo. El estudio sigue en marcha para evaluar el impacto pronóstico de estos hallazgos en una muestra más amplia de pacientes.

CO-011

PLASMOCITOMAS PARAESQUELÉTICOS Y EXTRAMEDULARES EN EL MIELOMA MÚLTIPLE AL DIAGNÓSTICO Y EN LA PRIMERA RECAÍDA: 49 AÑOS DE EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN ACADÉMICA

Jiménez Segura, Raquel¹, Rosiñol, Laura¹, Cibeira, M^a Teresa¹, Fernández de Larrea, Carlos¹, Tovar, Natalia¹, Rodríguez Lobato, Luis Gerardo¹, Bladé, Esther¹, Moreno, David¹, Oliver Caldés, Aina¹, Bladé, Joan¹

¹Hospital Clínic

Introducción: los plasmocitomas en el mieloma múltiple (MM) se consideran un factor pronóstico adverso. Según su origen, podemos diferenciar dos tipos de plasmocitomas: 1) paraesqueléticos (PPs), constituidos por masas de partes blandas que se originan a partir de lesiones óseas focales que rompen la cortical y 2) extramedulares (EMPs) resultantes de diseminación hematológica.

Métodos: análisis retrospectivo de una serie de 1304 pacientes con MM diagnosticados en nuestra institución entre 1970-2018. Se definieron dos periodos de tiempo (1970-1999 y 2000-2018) según la disponibilidad de los nuevos fármacos. Se analizó la incidencia y el pronóstico de los pacientes con MM y plasmocitomas diferenciando los dos tipos de plasmocitomas: PPs y EMPs

Resultados: en total, 256 de 1304 pacientes (19,6%) tenían plasmocitomas al diagnóstico (PPs: 17,6%, EMPs: 1,9%). Los pacientes con plasmocitomas tenían menos componente M sérico y un estadio ISS menos avanzado que los que no tenían. En la primera recaída, 192 de 967 pacientes (19,8%) desarrollaron plasmocitomas (PPs 14,6%, EMPs 5,1%). El único factor asociado a la aparición de plasmocitomas en la recaída fue la presencia de plasmocitomas en el momento del diagnóstico (46% frente a 13%, $p < 0,00001$) sin que tuviese impacto la exposición a los nuevos fármacos o el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP) previo. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 45, 44 y 20 meses para los pacientes sin plasmocitomas, PPs y EMPs, respectivamente ($p = 0,013$). Los pacientes con PPs que recibieron un TASP tuvieron una SG similar a la de los pacientes sin plasmocitomas (98 vs 113 meses) y significativamente más larga que la de los pacientes con EMPs (98 vs. 47 meses, $p = 0,006$). En pacientes no candidatos a TASP, la presencia de PPs o EMPs se asoció con una SG más corta en comparación con pacientes sin plasmocitomas (32 vs.24 vs. 6 meses, $p = 0,009$). En la recaída, se ha observado una mejoría significativa de la SG después del año 2000, pero todavía con diferencias significativas entre los pacientes sin plasmocitomas, PPs o EMPs (37 vs. 22 vs. 16 meses, $p = 0,003$). El tratamiento de rescate con inhibidores del proteasoma más fármacos inmunomoduladores (IP + IMiDs) resultó en una SG prolongada de 73 meses vs. no alcanzada vs. 90 meses ($p = 0,414$) en pacientes sin plasmocitomas, PPs y EMPs, respectivamente.

Conclusiones: la incidencia de PPs es similar al diagnóstico y en la primera recaída, mientras que los EMPs son más frecuentes en la recaída. El único factor asociado con la aparición de plasmocitomas en la recaída es la presencia de plasmocitomas al diagnóstico. Los pacientes con PPs al diagnóstico que recibieron un TASP tuvieron una SG similar a la de aquellos sin plasmocitomas, mientras que los pacientes con EMPs tuvieron un pronóstico desfavorable. En la primera recaída, el tratamiento con PI + IMiDs se asoció a una SG prolongada (superior a los 6 años), incluso en pacientes con EMPs.

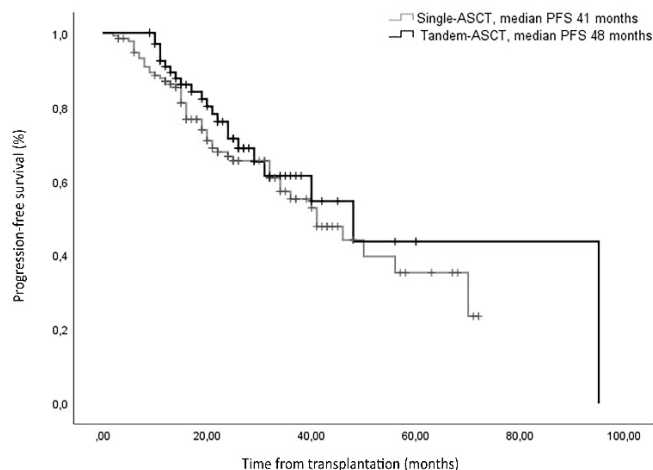


Figura 1. Supervivencia libre de progresión de la serie global de pacientes con TASPE únicos vs en tándem.

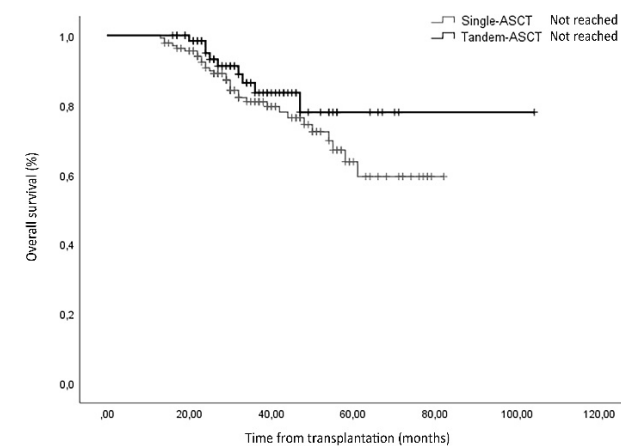


Figura 2. Supervivencia global de la serie de pacientes con TASPE únicos vs en tándem.

CO-012

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ÚNICO VERSUS TÁNDEM EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO Y CITOGÉNICA DE ALTO RIESGO. ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL GRUPO PETHEMA/GRUPO ESPAÑOL DE MIELOMA

Villalba, A.¹, Lloret, P.¹, González Rodríguez, A.P.², Arzuaga-Méndez, J.³, Puig, N.⁴, Arnao, M.¹, Arguñano, J.M.⁵, Jiménez, M.⁶, Canet, M.⁷, Teruel, A.I.⁸, Sola, M.⁹, Díaz, F.J.¹⁰, Encinas, C.¹¹, García, A.¹², Rosiñol, L.¹³, Suárez, A.¹⁴, González, M.S.¹⁵, Izquierdo, I.¹⁶, Hernández, M.T.¹⁷, De la Rubia, J.¹

¹Hospital universitario y politécnico La Fe; ²Hospital Universitario Central de Asturias; ³Hospital Universitario de Cruces; ⁴Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Complejo Hospitalario de Navarra; ⁶Hospital Universitario Doctor Peset; ⁷Hospital Universitari MútuaTerrasa; ⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia; ⁹Hospital Universitario Morales Meseguer; ¹⁰Hospital Universitario de Burgos; ¹¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ¹²Hospital Universitari Arnau de Vilanova; ¹³Hospital Clínic de Barcelona; ¹⁴Hospital de Gran Canaria Doctor Negrín; ¹⁵Complejo Hospitalario Universitario de Salamanca; ¹⁶Hospital Universitario Miguel Servet; ¹⁷Hospital Universitario de Canarias

Introducción: En las últimas décadas se han desarrollado múltiples abordajes para intentar mejorar el mal pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple (MM) y citogenética de alto riesgo (AR). Entre éstas, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en tándem ha sido considerado como una estrategia para mejorar la respuesta. Este estudio ha sido realizado con el objetivo de analizar y comparar los resultados del TASPE único y en tándem en este subgrupo de pacientes.

Métodos: Se incluyeron 213 pacientes con un primer diagnóstico de MM entre enero de 2015 y diciembre de 2019 y con citogenética de AR de 35 hospitales pertenecientes al grupo cooperativo PETHEMA/GEM. La citogenética de AR se definió como la presencia de = 1 de las siguientes alteraciones: del17p, t(4;14), t(14;16) o amplificación de 1q21 (= 4 copias). Cada paciente recibió tratamiento de inducción con los esquemas VTD o VRD seguido de quimioterapia a altas dosis y posterior TASPE único o en tándem. La realización de uno o dos trasplantes dependía de la política de cada centro participante.

Resultados: 142 (66,7%) pacientes recibieron TASPE único y 71 (33,3%) TASPE en tándem. Los pacientes sometidos a TASPE en tándem eran más jóvenes (mediana de edad de 55 frente a 60 años; $p = 0,007$), presentaban un estadio del ISS-R más avanzado ($p = 0,002$) y mayor infiltración de células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico (33% frente a 50%; $p = 0,03$). En cuanto al mantenimiento post-trasplante, lo recibieron el 88% en el grupo TASPE único y el 93% en el grupo de doble ATSP, siendo la lenalidomida en monoterapia el régimen más utilizado (76,1% en el TASPE simple y 50,7% en el TASPE en tándem). Con una mediana de seguimiento de 31 meses (extremos, 10-82), la mediana de SLP fue de 41 y 48 meses en el grupo de TASPE único y en tándem, respectivamente ($p = 0,33$; Figura 1 y 2). Respecto al impacto del doble trasplante según el tipo de alteración citogenética, sólo los pacientes con del17p aislada presentaron una SLP mayor que los que recibieron un TASPE único (no alcanzada vs 41 meses), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La tasa de RC tras el trasplante fue del 71,3% en el grupo de TASPE único y del 83% en el grupo de tándem.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes según TASPE único o en tándem.

	TASPE único (n = 142)	TASPE en tándem (n = 71)	p valor
Sexo			
Hombre	83 (58%)	43 (61%)	0.55
Mujer	59 (42%)	28 (39%)	
Edad media, años (rango)	60 (35-71)	55 (36-71)	0.007
ISS-R			
I	21 (14.9%)	1 (1.4%)	0.002
II	84 (59%)	44 (62%)	
III	29 (20.5%)	25 (35.2%)	
No disponible	8 (5.6%)	1 (1.4%)	
ISS			
I	47 (33.1%)	21 (29.6%)	0.61
II	55 (38.7%)	30 (42.3%)	
III	39 (27.5%)	18 (25.3%)	
No disponible	1 (0.7%)	2 (2.8%)	
Subtipo			
IgG	68 (47.9%)	34 (47.9%)	0.77
IgA	45 (31.7%)	26 (36.6%)	
Cadena ligera	26 (18.3%)	10 (14.1%)	
Otros	3 (2.1%)	1(1.4%)	
Regimen de Inducción			
VRD	58 (40.8%)	21 (30%)	0.072
VTD	84 (59.2%)	50 (70%)	
Respuesta previa al TASPE			
RC	79 (55.6%)	37 (52.2%)	0.52
MBRP	42 (29.6%)	26 (36.6%)	
RP	21 (14.8%)	7 (9.8%)	
Enfermedad estable	0	1 (1.4%)	
Enfermedadextramedular	30 (21%)	17 (24%)	0.891
Hemoglobina, g/dL (rango)	11.30 (5.7- 16.9)	10.65 (5- 16)	0.26
Calcio sérico, mg/dL (rango)	9.62 (6.1- 15.7)	9.70 (6.91- 15.2)	0.92
Albumina sérica, g/dL (rango)	3.7 (1.1- 5.2)	3.6 (2.2- 5)	0.48
LDH sérica, IU/L (rango)	182 (72- 869)	195.5 (65- 923)	0.44
Creatinina sérica, mg/dL (rango)	0.88 (0.47- 10.32)	0.92 (0.48- 9)	0.29
Plasmocitosis en médula ósea,% (rango)	33 (3.2- 100)	50 (5- 100)	0.03
β2-microglobulina, mg/L (rango)	3.76 (0.56 – 20.7)	3.8 (1.4- 19.7)	0.52

Por último, 62 pacientes (43,7%) y 33 (46,5%) del grupo de trasplante único y en tándem alcanzaron RC y EMR negativa, respectivamente.

Conclusión: En esta serie de pacientes tratados con una inducción con IPs e IMiDs y mantenimiento post-trasplante, el TASPE en tándem no se asoció a un beneficio clínico significativo en términos de SLP en comparación con el TASPE único. La tasa de EMR negativa post-trasplante fue similar en ambos grupos, lo que podría explicar el escaso beneficio adicional del TASPE en tándem.

CO-013

PAPEL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA RESISTENCIA AL ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD38 ISATUXIMAB EN MIELOMA MÚLTIPLE

González Rodríguez, Marta¹, Díaz Tejedor, Andrea², Lorenzo Mohamed, Mauro¹, Cruz Hernández, Maritza², San Segundo, Laura¹, González Méndez, Lorena², Martín Sánchez, Montserrat¹, Chillón, Marielle³, Meloni, Marco³, Mateos, María Victoria², Ocio, Enrique María¹, Paíno, Teresa², Garayoa, Mercedes^{1, 2, 1, 2, 1, 4, 5, 1, 6, 1, 2}

¹Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (CSIC/Universidad de Salamanca); ²Hospital Universitario de Salamanca - Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca (España); ³Sanofi Oncology Research & Development, Vitry-sur-Seine (France); ⁴Hospital Universitario de Salamanca - Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca

(España). Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), CB16/12/00233 (España); ⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria de Valdecilla (IDIVAL), Universidad de Cantabria, Santander (España); ⁶Hospital Universitario de Salamanca - Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca (España). Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), CB16/12/00233 (España). Departamento de Fisiología y Farmacología, Un

Antecedentes: El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica resultante de la proliferación de células plasmáticas clonales en la médula ósea. El desarrollo de resistencias a los agentes terapéuticos (incluidos los nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD38) impide en gran medida un tratamiento eficaz de los pacientes. En el MM, se ha demostrado que las vesículas extracelulares (VE) desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad y en mecanismos de resistencia a los agentes anti-mieloma.

Objetivo: Evaluar el posible papel de las VE de células de mieloma en la resistencia al anticuerpo monoclonal anti-CD38 Isatuximab.

Metodología: El anticuerpo monoclonal Isatuximab fue proporcionado por Sanofi. Los experimentos se llevaron a cabo en una línea celular de mieloma sensible a la actividad directa y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de Isatuximab (MOLP8), así como líneas celulares generadas en nuestro laboratorio resistentes a la actividad directa y a la CDC de Isatuximab (Rad-MOLP8 y Rcdc-MOLP8). Se estudió la expresión de CD38 en estas líneas celulares, así como la unión de Isatuximab. Las VE de estas líneas celulares se aislaron mediante ultracentrifugación o con un agente precipitante y se caracterizaron por su contenido en CD38 e Isatuximab.

Resultados: A medida que la línea celular MOLP8 se volvió resistente a concentraciones crecientes de Isatuximab (actividad directa de Isatuximab), disminuyó la expresión de CD38 en la membrana plasmática, mientras que el contenido de CD38 aumentó en las VE derivadas de la línea celular. Además, las células Rda-MOLP8 (resistentes a 100 µg/ml de Isatuximab) tenían menor expresión de CD38 en su superficie y liberaban menor cantidad de VE que las células MOLP8. Mediante citometría de flujo y utilizando esferas magnéticas con anticuerpos de captura y de detección apropiados, observamos que estas VE exponen Isatuximab en su superficie. Las células Rcdc-MOLP8 (resistentes a 100 µg/mL de Isatuximab en presencia de complemento humano), también presentaron menor expresión de CD38 en su superficie en comparación con las células MOLP8. Tras mantener un tiempo Rda-MOLP8 y Rcdc-MOLP8 en ausencia del fármaco, sin embargo, ambas líneas resistentes recuperaron la expresión de CD38 y su sensibilidad a Isatuximab. Esto recuerda a lo observado en pacientes, que recuperan la sensibilidad después de un tiempo sin tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD38.

Para determinar la importancia relativa de los principales tipos de VE (microvesículas *versus* exosomas) en la resistencia a Isatuximab, se trataron las células MOLP8 con concentraciones subletales de inhibidores farmacológicos de la formación/liberación de microvesículas o exosomas. Tras ello, observamos una mayor expresión de CD38 en la superficie de las células MOLP8 y una mayor actividad directa de Isatuximab combinándolo con inhibidores de VE. Mediante CRISPR-Cas9 estamos generando líneas celulares MOLP-8*knockout* para moléculas involucradas en la liberación de microvesículas o exosomas, y determinar su sensibilidad a Isatuximab.

Conclusión: Nuestros datos sugieren que la liberación de VE que contienen CD38 por parte de las células de mieloma bajo tratamiento con Isatuximab constituye un mecanismo por el que estas células disminuyen la expresión de CD38 en su superficie, contribuyendo a la resistencia a la actividad directa y CDC de Isatuximab.

Palabras clave: mieloma múltiple, Isatuximab, vesículas extracelulares, resistencia

CO-014

ANÁLISIS DEL IMPACTO DE ARI0002H, UN CAR T ACADÉMICO CONTRA BCMA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO, EN PACIENTES CON PLASMOCITOMAS

Zugasti, Ines¹, Oliver-Caldés, Aina¹, Tormo, Marta², González-Calle, Verónica³, Cabañas, Valentín⁴, Español-Rego, Marta¹, Rodríguez-Otero, Paula⁵, Reguera, Juan Luis⁶, Martín-Antonio, Beatriz¹, Rosiñol, Laura¹, Tovar, Natalia¹, Jiménez-Segura, Raquel¹, Prósper, Felipe⁵, Juan, Manel¹, Moraleda, Jose M.⁴, Pascal, Mariona¹, Mateos, María Victoria³, Urbano-Ispizua, Álvaro¹, Setoain, Xavier², Fernández de Larrea, Carlos¹

¹Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona; ²Servicio de Medicina Nuclear, Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; ³Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cáncer (IB/MCC-USAL, CSIC), Salamanca; ⁴Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia, Murcia; ⁵Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, CIBERONC, Pamplona; ⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC/CIBERONC), Universidad de Sevilla, Sevilla

Introducción: ARI0002h es un CAR-T académico humanizado de segunda generación dirigido contra BCMA que ha demostrado seguridad y eficacia en el ensayo clínico (EC) multicéntrico CARTBCMA-HCB-01 para pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR). El MM con plasmocitomas es una entidad de alto riesgo que supone un reto terapéutico. En este estudio exponemos los resultados descriptivos, de respuesta, toxicidad y supervivencia obtenidos tras tratamiento con ARI0002h en el subgrupo de pacientes que presentaban plasmocitomas en el momento de la inclusión.

Métodos: Se han analizado datos de 30 pacientes con MMRR incluidos en el EC, junto con 3 pacientes tratados como uso compasivo con los diagnósticos de leucemia de células plasmáticas (2) y amiloidosis AL (1). En todos los pacientes se realizó un PET-TC a la inclusión, al día +100 y a los 12 meses. Dichos resultados han sido evaluados de forma centralizada por el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona.

Resultados: De los 33 pacientes, 15 (46%) presentan plasmocitomas (8 paraesqueléticos y 7 extramedulares). No se observan diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características basales clínicas o de laboratorio (Tabla 1). Las respuestas obtenidas por estos 33

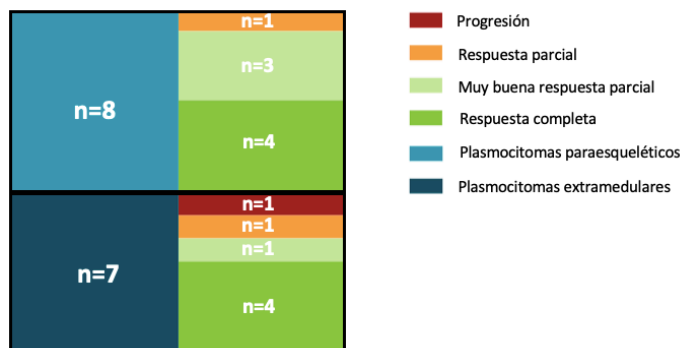


Figura 1. Respuesta de los plasmocitomas tras tratamiento con ARI0002h en función del subtipo: paraesqueléticos (azul turquesa) o extramedulares (azul oscuro).

Tabla 1. Características de los pacientes en función de la presencia o no de plasmocitomas.

	No plasmocitomas (n = 18)	Plasmocitomas (n = 15)	p
Edad de inclusión (mediana, rango)	62	60	NS
Sexo (% varones)	55,6	60	NS
Tipo de cadena pesada (%)			
IgG	44	47	
IgA	39	13	NS
IgD	0	7	
CLL	17	27	
Biclonal	0	7	
Tipo de cadena ligera (%)			
Kappa	56	40	NS
Lambda	44	60	
Citogenética de alto riesgo* (n;%)	7;39	3;23	
TP53 (n)	5	0	
t(4;14) (n)	1	2	NS
TP53 y t(14;16) (n)	1	0	
TP53 y t(4;14) (n)	0	1	
CP MO (mediana%)	17,5	2	NS
CMs (media g/L)	17,47	17,20	NS
Nº de líneas previas (mediana, rango)	3 (1-8)	5 (2-10)	
Triple refractariedad** (%)	50	80	NS
Penta refractariedad*** (%)	11	13	
Auto-TPH previo (%)	89	80	NS
Alo-TPH previo (%)	11	20	NS

*Se consideraron citogenética de alto riesgo las alteraciones en TP53, t(4;14), t(14;16).

**Refractariedad a un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador y un fármaco anti-CD38.

***Refractariedad a bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y un fármaco anti-CD38.

CM: componente monoclonal; CP: células plasmáticas; EEM: enfermedad extramedular; MO: médula ósea; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

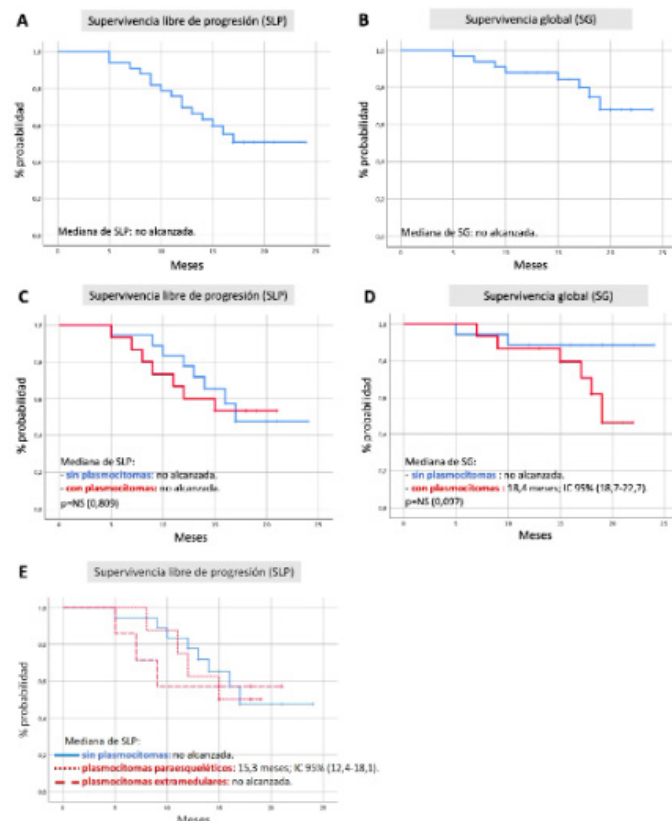


Figura 2. Curvas de supervivencia: (A) Supervivencia libre de progresión de toda la cohorte (n = 33). (B) Supervivencia global de toda la cohorte (n = 33). (C) Supervivencia libre de progresión en función de la presencia (rojo) o ausencia (azul) de plasmocitomas a la inclusión (sí en n = 15, no en n = 18). (D) Supervivencia global en función de la presencia (rojo) o ausencia (azul) de plasmocitomas a la inclusión (sí en n = 15, no en n = 18). (E) Supervivencia libre de progresión en función de la ausencia (azul) o presencia de plasmocitomas paraesqueléticos (guion corto) o extramedulares (guion largo).

pacientes tras tratamiento con ARI0002h fueron: 64% remisión completa (RC), 27% muy buena respuesta parcial (VGPR) y 9% respuesta parcial (RP). En cuanto a los 15 pacientes con plasmocitomas, en el PET de reevaluación del día +100 se obtuvieron las siguientes respuestas: 53% RC, 27% VGPR, 13% PR y 7% PD. En la Figura 1 se representa la respuesta segregada en función del subtipo de plasmocitoma. En los 14 pacientes que han presentado respuesta de los plasmocitomas,

la mediana de duración de dicha respuesta es de 14 meses (mediana de seguimiento de 17.5 meses). Con respecto a los efectos adversos, no se han observado diferencias entre ambos grupos en cuanto a síndrome de liberación de citoquinas (SLC), síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras o citopenias. No se observan diferencias significativas en supervivencia libre de progresión o supervivencia global entre los pacientes con y sin plasmocitomas tratados con ARI0002h (Figura 2), aunque las mismas siempre son más cortas para los pacientes con plasmocitomas, especialmente en términos de supervivencia global.

Conclusiones: ARI0002h ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del MM con plasmocitomas en más del 90% de los pacientes, con una mediana de duración de la respuesta de 14 meses. Se obtienen respuestas en ambos subtipos de plasmocitomas. No se evidencian diferencias significativas en términos de supervivencia.

CO-015

GENERACIÓN DE UN INHIBIDOR DE PRIMERA LÍNEA PARA EL ONCOREGULADOR hnRNP K EN TUMORES HEMATOLÓGICOS

Otero-Sobrino, Álvaro¹, Aguilar-Garrido, Pedro¹, Le Coq, Johanne², Hernández-Sánchez, María³, Navarro Aguadero, Miguel Ángel², Albarrán, María Isabel⁴, Klett, Javier⁴, Blanco, Carmen⁴, Fernández-Leiro, Rafael⁵, Martínez-López, Joaquín⁶, Gallardo, Miguel¹, Velasco-Estévez, María¹

¹Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H120-CNIO, Programa de Investigación Clínica, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España; ²Unidad de Microscopía Electrónica, Programa de Biología Estructural, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España; ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, España; ⁴Sección de Biología, Programa de Terapias Experimentales, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España; ⁵Grupo de Integridad Genómica y Biología Estructural, Programa de Biología Estructural, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España; ⁶Grupo de Hematología Traslacional, Hospital 12 de Octubre de Madrid, Madrid, España

Introducción: Los tumores hematológicos son un grupo de cánceres que incluyen las leucemias, los linfomas y el mieloma. Aunque todas ellas poseen primeras líneas de tratamiento eficaces y un gran número de alternativas terapéuticas, desgraciadamente, muchos pacientes muestran resistencia a estas terapias, lo que conduce a la recaída o refractariedad al tratamiento. La heteroribonucleoproteína hnRNP K es un oncoregulador que se une a ácidos nucleicos en zonas ricas en citosina y está implicada en numerosas funciones biológicas como transcripción, *splicing*, poli-adenilación y traducción. Su sobreexpresión está correlacionada con un peor pronóstico en varios tumores hematológicos. Además, hnRNP K contribuye a la resistencia a tratamientos en este tipo de tumores.

Objetivos: Descifrar el mecanismo molecular por el que la sobreexpresión de hnRNP K está correlacionada con peores pronósticos en tumores hematológicos y, además, desarrollar un inhibidor de primera línea para hnRNP K y probar su eficacia y capacidad de revertir la resistencia a tratamientos en tumores hematológicos.

Métodos: Empleando diferentes modelos celulares de sobreexpresión de hnRNP K, se realizó un estudio molecular y ensayos dosis-respuesta con compuestos genotóxicos.

En paralelo, se llevó a cabo un cribado masivo de más de 7.000 compuestos (tanto aprobados como no aprobados por la FDA), empleando proteína recombinante hnRNP K y utilizando la tecnología AlphaLISA y se validó tanto química como biológicamente la inhibición de hnRNP K. Además, se analizó el efecto fenotípico de los inhibidores de hnRNP K en líneas celulares de mieloma múltiple que sobreexpresan hnRNP K mediante el sistema CRISPR/SAM.

Resultados: Se observó un aumento de hnRNP K a nivel génico y proteico (Figuras A y B), aumento relacionado con una mayor capacidad de proliferación celular (Figura C). Esta sobreexpresión conlleva un aumento en los niveles de c-Myc y otros oncoreguladores como NPM1 (Figuras D y E). Además, estas células manifestaron resistencia al daño genotóxico de compuestos como la vincristina, la citarabina, la daunorubicina, el bortezomib y la lenalidomida. (Figuras F-J).

Tras el cribado masivo mediante el sistema AlphaLISA, se identificaron 7 candidatos en base a su capacidad de inhibición y especificidad por hnRNP K. 3 de los compuestos son capaces de reducir considerablemente la viabilidad celular en las curvas de dosis-respuesta (Figuras K y L), empleando la línea celular de mieloma múltiple L363 modificada genéticamente para sobreexpresar hnRNP K. Además, se confirmó que

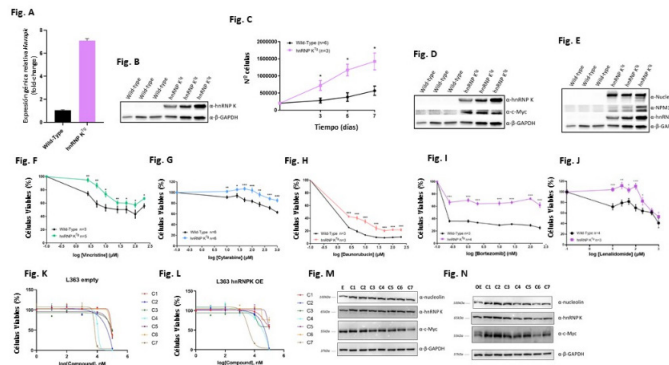


Fig. A: Expresión génica de *hnRnpk* en MEFs *hnRNP K*^{hi} y control por RT-qPCR. Fig. B: Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP K* en MEFs *hnRNP K*^{hi} y control. Fig. C: Proliferación celular de MEFs *hnRNP K*^{hi} y control. Fig. D: Western blot de la sobreexpresión de c-Myc en MEFs *hnRNP K*^{hi} y control. Fig. E: Western blot de la sobreexpresión de nucleolina y NPM1 en MEFs *hnRNP K*^{hi} y control. Fig. F: Ensayos de dosis-respuesta con vincristina. Fig. G: citarabina, Fig. H: daunorubicina, Fig. I: bortezomib, Fig. J: y lenalidomida en MEFs *hnRNP K*^{hi} y control. Fig. K: Ensayos de dosis-respuesta con compuestos candidatos seleccionados tras AlphaLISA en células L363 empty. Fig. L: y en células L363 que sobreexpresan *hnRNP K*. Fig. M: Western blot de nucleolina, *hnRNP K* y c-Myc tras tratamientos con compuestos candidatos en células L363 empty. Fig. N: y en células L363 que sobreexpresan *hnRNP K*.

uno de estos compuestos tiene un efecto biológico disminuyendo los niveles de c-Myc en células L363 (figura M).

Conclusiones: La sobreexpresión de hnRNP K es un marcador de pan-resistencia de diversas neoplasias hematológicas, promoviendo quimioresistencia a diferentes terapias.

Se ha identificado un inhibidor de hnRNP K que se une específicamente y bloquea hnRNP K en líneas celulares de mieloma múltiple modificadas genéticamente. Esto constituye una aproximación terapéutica novedosa y prometedora que puede ayudar a avanzar en la comprensión del mecanismo de resistencia a los tratamientos actuales en tumores hematológicos.

Este trabajo ha sido apoyado por la Asociación CRIS contra el cáncer, proyectos AES ISCIII (P118/00295), ISCIII Miguel Servet (CP19/00140) y Marie Skłodowska-Curie - Acción de Becas Individuales (MATChinG - 101027864).

SEHH - TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-016

LA MAFOSFAMIDA, UN ANÁLOGO DE LA CICLOFOSFAMIDA, INDUCE UNA RESPUESTA PROINFLAMATORIA Y UN AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD EN CÉLULAS ENDOTELIALES IN VITRO

Martinez-Sanchez, Julia¹, Pascual-Diaz, Roger², Palomo, Marta¹, Moreno-Castaño, Ana Belen³, Ventosa, Helena³, Rovira, Montserrat⁴, Escolar, Gines³, Carreras, Enric¹, Diaz-Ricart, Maribel⁴

¹Instituto de Investigación contra la leucemia Josep Carreras, Campus Hospital Clínic/Universitat de Barcelona, Barcelona; ²Departamento de Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; ³Departamento de Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona; ⁴Departamento de Hematología, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona

Introducción: La enfermedad del injerto contra receptor (EICR) sigue siendo una complicación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). El alo-TPH causa activación y daño endotelial. Además, la disfunción endotelial juega un papel clave en la fisiopatología de la EICR. Los fármacos inmunosupresores administrados durante el alo-TPH constituyen una noxa sobre el endotelio. La administración de la ciclofosfamida después del trasplante ha disminuido significativamente la incidencia de la EICR y mejorado la capacidad de implante. El objetivo del presente estudio fue el de evaluar el efecto de la mafosfamida (MAF), un análogo activo de la ciclofosfamida, sobre las células endoteliales en comparación con la ciclosporina A (CSA), un inmunosupresor estándar con efecto dañino conocido sobre el endotelio.

Métodos: Células endoteliales en cultivo (HMEC-1) fueron expuestas (48h) a MAF (2µg/ml) y CSA (200ng/ml), para explorar cambios en los marcadores de daño endotelial, tales como: i) el receptor de adhesión VCAM-1, ii) la producción del factor de von Willebrand (FVW), iii) la proteína de permeabilidad celular VE-cadherina, y iv) la activación de la proteína p38 MAPK, relacionada con la inflamación. RESULTADOS. Tanto la MAF como la CSA produjeron un aumento estadísticamente significativo en la expresión de VCAM-1 en comparación con el control (incremento: $\times 2,8\pm 0,4$ y $\times 2,6\pm 0,3$, respectivamente, $p < 0,01$). Mientras que la producción de FVW incrementó en respuesta a CSA ($\times 1,4\pm 0,2$, $p < 0,05$), MAF provocó una ligera disminución ($\times 0,8\pm 0,1$, $p < 0,05$). La expresión de VE-cadherina disminuyó significativamente en respuesta a MAF ($\times 0,7\pm 0,1$, $p < 0,01$), pero no fue observado ningún efecto con CSA. Ambos fármacos activaron p38MAPK, aunque la activación fue mayor y más rápida en respuesta a CSA. CONCLUSIONES. Los resultados obtenidos muestran que la mafosfamida ejerce un efecto proinflamatorio sobre las células endoteliales, aunque ligeramente inferior al observado con ciclosporina A. La disminución de la expresión de VE-cadherina con mafosfamida podría indicar un aumento de la permeabilidad endotelial, sin embargo, no parece afectar la producción de FVW. Por tanto, el análogo de la ciclofosfamida muestra una menor acción proinflamatoria que la ciclosporina A pero, por el contrario, no exhibe efecto protrombótico sobre el endotelio.

Fuentes de financiación: Instituto de Salud Carlos III (FIS PI19/00888), Fundació Marató de TV3 (202026_10, German José Carreras Leukaemia Foundation (03R/ 2019), Generalitat de Catalunya (2017-SGR675, CERCA), Contrato Clínico de investigación "Emili Lelang - Josep Font".

CO-017

EMPLEO DE LA ESCALA EASIX-PRE COMO PREDICTOR DE EVENTOS ADVERSOS EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO

Ramos Moreno, Guillermo¹, Sáez Marin, Adolfo Jesús¹, Parra Virto, Esther¹, Gil Manso, Rodrigo¹, Blanco Sánchez, Alberto¹, Gil Alós, Daniel¹, Colmenares Gil, Rafael¹, Cubillas García de la Torre, Damián¹, Sánchez Pina, Jose María¹, Baumann, Tycho¹, Lázaro del Campo, Paula¹, Jiménez Ubieto, Ana¹, Calbacho Robles, María¹, Martínez López, Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) conlleva una morbimortalidad significativa asociada. Con el fin de estimar el riesgo de aparición de las diversas complicaciones, existen distintas escalas validadas, entre las que se encuentran HCT-CI, SCI, EBMT-Risk o la escala EASIX (Endothelial Activation and Stress Index).

La escala EASIX, inicialmente desarrollada como factor pronóstico en el momento del diagnóstico de la EICR, se ha aplicado también al momento del ingreso para realización de aloTPH (EASIX-PRE) con el fin de estimar la NRM, SG y otras complicaciones asociadas al trasplante. Mostramos nuestra experiencia con la aplicación de la escala EASIX-PRE como predictor de ingreso en UCI y exitus durante la realización del trasplante, así como de reingreso en el primer mes tras el alta.

Material y método: Estudio retrospectivo, unicéntrico. en el que se incluyeron 84 pacientes sometidos a trasplante aloTPH entre enero de 2018 y marzo de 2022. Se calculó el valor de EASIX al ingreso para la realización del TPH (EASIX-PRE), y se definieron dos grupos: uno de alto riesgo (definido como EASIX-PRE superior a la mediana de la población estudiada (1,12), y uno de bajo riesgo, con EASIX-PRE inferior a la misma, siguiendo la bibliografía previa.

Como eventos adversos fueron analizados: La incidencia de mortalidad durante el ingreso para realización de aloTPH, la incidencia de admisión a UCI durante el mismo, así como la incidencia de reingreso durante el primer mes tras el alta en ambos subgrupos.

Las características de la población se resumen en la Tabla1.

Resultados: Los pacientes con EASIX-PRE de alto riesgo presentaron un 69% del total de ingresos de UCI, 87% de los exitus durante el trasplante y el 69% de los reingresos.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad durante el ingreso para realización del TPH en pacientes con un EASIX-PRE de alto riesgo (16% vs 2% $p = 0.03$). Asimismo se encontró un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de reingreso al mes del alta en el subgrupo con EASIX-PRE de alto riesgo (44% vs

Tabla 1: Características de los pacientes.

Sexo	n (%)
Hombre	47 (56)
Mujer	37 (44)
Edad en el día 0 del trasplante (años)	Mediana (rango) 53.500 (17-67)
Diagnóstico previo	n (%)
LNH	8 (9.5)
MM	2 (2.4)
LH	9 (10.7)
LMA	31 (36.4)
SMD	10 (11.9)
LLA	11 (13.1)
OTROS	13 (15.5)
Intensidad del acondicionamiento	n (%)
RIC	53 (63%)
MAC	31 (37%)
Status CMV receptor	n (%)
Positivo	71 (84,5%)
Negativo	13 (15.5%)
Status HLA D/R	n (%)
Haploidéntico	48 (57.1%)
MRD	24 (28.6%)
MURD	12 (14.3%)
Admisión a UCI durante el ingreso para trasplante	
No	71 (84.5)
Si	13 (15.5)
Fallecimiento durante el ingreso para trasplante	
No	76 (90.5)
Si	8 (9.5)
Reingreso en el primer mes	
No	53 (69.7)
Si	23 (30.3)
Reingreso hasta la fecha actual	
No	30 (39.5%)
Si	46 (60.5)
EASIX-PRE	
Media	Mediana
1.81	1.12

Tabla 2: Desenlaces según mediana EASIX-PRE

	EASIX-PRE ≤ 1,2	EASIX-PRE > 1,2	p
Ingreso en UCI	4 (9%)	9 (20%)	0.15
Mortalidad durante ingreso	1 (2%)	7 (16%)	0.03
Total n = 84	41	43	
Reingreso en el primer mes	7 (21%)	16 (44%)	0.01
Total n = 69	33	36	

21% p = 0.01). Se encontró un aumento no estadísticamente significativo (20% vs 9%, p = 0.15) de ingresos en UCI durante la realización del TPH en el grupo de EASIX-PRE de alto riesgo. La tabla 2 muestra la comparativa entre ambos subgrupos.

Conclusiones: Según nuestro estudio la escala EASIX-PRE podría ser una herramienta más a la hora de predecir los efectos adversos asociados al aloTPH. Además, sería de especial interés la ampliación del estudio para valorar su aplicación en otros momentos del aloTPH y su asociación a estos y otros eventos adversos.

CO-018

IMPACT OF POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE (PTCY-BASED) PROPHYLAXIS ON POST-TRANSPLANT OUTCOMES FOR AML PATIENTS UNDERGOING ALLO-HCT

Charry, Paola¹, Castaño-Díez, Sandra¹, Martínez-Roca, Alexandra¹, Martínez-Cibrian, Nuria¹, Bataller, Alex¹, Suárez-Lledó, María¹, Esteban, Dani¹, Pedraza, Alexandra¹, Solano, Maria Teresa¹, Arcarons, Jordi¹, De Llobet, Noemi¹, Nomdedeu, Meritxell¹, Cid, Joan¹, Lozano, Miquel¹, Rosiñol, Laura¹, Carreras, Enric¹, Urbano-Ispizua, Álvaro¹, Fernández-Avilés, Francesc¹, Díaz-Beyá, Marina¹, Martínez, Carmen¹, Esteve, Jordi¹, Rovira, Montserrat¹, Salas, María Queral¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introduction: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HCT) is a key treatment strategy in fit adults with high-risk AML due to the anti-leukemia cytotoxicity gained from the conditioning regimen and the graft-versus-leukemia effect.

Baseline Characteristics	PTCY-Based N = 88 (58.3)	Other GVHD Prophylaxis N = 63 (41.7)	P value
Age at Allo-HCT median, years (range)	53 (18-70)	52 (21-69)	0.793
Sex			
Male	48 (54.5)	33 (52.3)	0.793
ELN 2017 Risk Classification			
Low	15 (17.0)	9 (14.3)	0.092
Intermediate	32 (36.4)	34 (54.0)	
High	41 (46.6)	20 (31.7)	
Disease Status Prior To Allo-HCT			
CR1, CR2	80 (90.9)	55 (87.3)	0.478
Active disease	8 (9.1)	8 (12.7)	
Disease Risk Index			
Low	5 (5.7)	6 (9.5)	0.340
Moderate	68 (77.3)	42 (66.7)	
High-Very High	15 (17.0)	15 (23.8)	
Karnofsky Performance Status			
≤80%	23 (26.1)	15 (23.8)	0.981
HCT-CI Score			
>3	23 (26.1)	13 (20.6)	0.465
Donor Selection			
HLA MRD	4 (4.6)	35 (55.6)	0.001
10/10 HLA MUD	33 (37.5)	24 (38.0)	
9/10 HLA MMUD	28 (31.8)	4 (6.4)	
Haploidentical	23 (26.1)	0	
Intensity of the Conditioning Regimen			
Myeloablative	38 (43.2)	31 (49.2)	0.468
Reduced Intensity	50 (56.8)	32 (50.8)	
Stem Cell Source			
Peripheral Blood	85 (96.6)	60 (95.3)	0.694
Bone Marrow	3 (3.4)	3 (4.7)	
Range of Time			
2013 –2017 (June)	37 (42.0)	51 (80.9)	0.001
2017 (July) – 2021	51 (58.0)	12 (19.1)	
Median Follow-up: median months (range)	21.6 (7.5-48.3)	34.6 (7.3-60.2)	0.168

Main Post-Transplant Information according to GVHD prophylaxis (Cumulative Incidence analysis [% (95% CI)])	PTCY-Based N = 88 (58.3)	Other GVHD Prophylaxis N = 63 (41.7)	P value
Median days of neutrophil engraftment (IQR)	19 (17-22)	16 (14-18)	<0.001
Median days of platelet engraftment (IQR)	17 (13-28)	14 (12-56)	<0.001
Graft failure. Primary	1 (1.1)	0	0.199
Day + 180 CMV reactivation	51.9 (40.3-62.4)	54.9 (40.1-67.5)	0.796
Day + 180 CMV disease	6.4 (2.3-13.3)	6.2 (1.6-15.6)	0.886
Day + 180 Grade 2-4 BK-virus hemorrhagic cystitis	12.5 (6.6-20.4)	6.3 (2.0-14.2)	0.203
Day + 365 EBV reactivation	1.3 (0.1-6.2)	3.3 (0.6-10.3)	0.201
Day + 100 Grade II-IV aGVHD	21.6 (13.7-30.7)	31.7 (20.6-43.4)	0.129
Day + 100 Grade III-IV aGVHD	6.8 (2.8-13.4)	11.1 (4.8-20.3)	0.342
2-year Moderate/ Severe cGVHD	7.4 (2.6-15.3)	37.4 (25.0-49.7)	<0.001
Median months to immunosuppression discontinuation (IQR)	7.3 (6.0-10.6)	14.9 (2.9-28.9)	

Main Post-Transplant Outcomes. Post-transplant follow-up has been censored at 2-years

2-y Relapse rate		22 (25.0)	18 (28.5)	0.047
2-y Mortality rate		24 (27.2)	24 (38.0)	0.159
Causes of death				
Infection		6 (6.8)	2 (3.1)	
Relapse		13 (14.7)	16 (25.4)	-
GVHD		2 (2.3)	5 (7.9)	
Graft failure		1 (1.1)	0	
Other		2 (2.3)	1 (1.5)	
Overall Survival	1-year	77.6 (67.1-85.1)	64.5 (51.3-75.0)	0.261
	2-year	63.4 (51.2-73.4)	54.4 (41.1-65.9)	
Relapse-Free Survival	1-year	71.8 (60.9-80.2)	55.1 (42.0-66.4)	0.143
	2-year	64.1 (52.4-73.7)	51.9 (38.9-63.4)	
Non-Relapse Mortality + 100				
	1-year	8.0 (3.5-14.9)	3.2 (0.6-9.9)	0.717
	2-year	12.8 (6.7-20.8)	11.2 (4.9-20.5)	
	2-year	14.4 (7.8-23.0)	12.8 (5.9-22.5)	
CI of Relapse	1-year	15.4 (8.6-24.0)	33.7 (22.2-45.5)	0.015
	2-year	24.7 (15.5-35.1)	43.7 (31.0-55.7)	
GRFS	1-year	52.6 (41.6-62.5)	23.0 (13.4-34.0)	0.002
	2-year	44.8 (33.6-55.4)	18.0 (9.7-28.5)	

Risk Factors for CIR and RFS (Multivariate Analysis)	CI of Relapse		RFS	
	HC (95% CI)	P value	HC (95% CI)	P value
DRI: High – Very High (Low – Int)	2.87 (1.38-5.99)	0.004	1.73 (0.91-3.28)	0.091
Age at Transplant: ≥60 (vs. < 60)	1.95 (0.83-4.58)	0.120	2.84 (1.34-6.0)	0.006
Intensity Conditioning: RIC (vs. MAC)	1.11 (0.45-2.69)	0.820	0.61 (0.27-1.34)	0.221
GVHD Prophylaxis: PTCY-based (vs. other)	0.42 (0.22-0.79)	0.007	0.70 (0.39-1.23)	0.223
Range of Time: 07/2017 – 2021 (vs. 2013 – 2017/06)	1.40 (0.72-2.73)	0.320	0.88 (0.48-1.61)	0.69

AML is the most prevalent indication for allo-HCT at our Institution. The most relevant change in transplant practice has been the incorporation of PTCY-based prophylaxis, firstly in allo-HCT performed from haploidentical donors in 2013, and consecutively expanded to all allo-HCT regardless of the donor choice between 2016 and 2018.

This study aims to report our experience of allo-HCT performed on patients with AML, and to evaluate the impact of implementing PTCY-based prophylaxis on this setting.

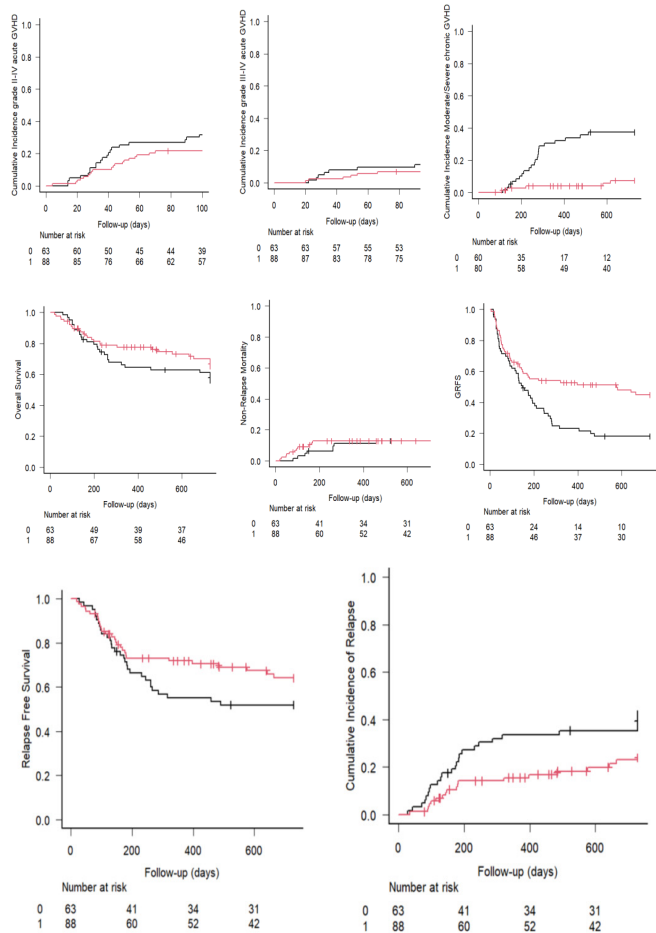


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES, N = 15

Edad, mediana (rango)	60 (41-69)	
Sexo varón, n (%)	9(60)	
Respuesta a Ruxolitinib pre-TPH		
respuesta parcial	4 (26.7)	
refractoriedad	11 (73.3)	
Fuente: Sangre periférica, n (%)	14 (93)	
HCTCI >3, n (%)	11 (73)	
EBMT >5, n (%)	8 (53)	
Donante, n (%)		
DE	6 (40)	
DNEid	6 (40)	
DNEmm	3 (20)	
CMV-/-	4 (27)	
Donante mujer/receptor varón, n (%)	4 (27)	
CD34/kg E6, mediana (rango)	4.97 (2.23-6)	
Acondicionamiento, n (%)	TIR	13 (87)
Profilaxis EICR, n (%)	PTCY-Tacro	15 (100)

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus

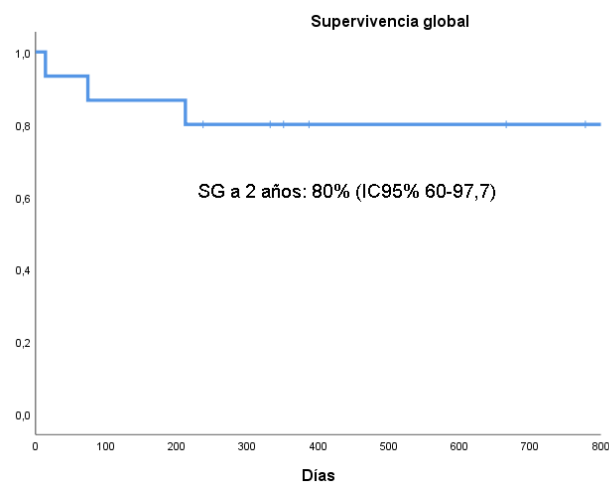


Figura 1. Supervivencia global a 2 años

Methods: 151 consecutive adults with AML underwent an allo-HCT between 2013 and 2021. Eighty-eight (58.3%) patients received PTCY-based prophylaxis. Data were collected retrospectively and updated in May 2022. Overall survival (OS), relapse-free survival (RFS) and GVHD-Free/Relapse-free survival (GRFS) were estimated using the Kaplan-Meier product-limit method. Non-relapse mortality (NRM) and cumulative incidence of relapse (CIR) were estimated using cumulative incidences regression analyses.

Results: The study cohort was divided in two groups according to the GVHD prophylaxis used (PTCY-based vs. other). The majority of the baseline characteristics, including the proportion of patients with high-risk AML according to the disease risk index (DRI), ELN 2017 risk classification, and with active disease, were comparable between the two cohorts (Figure 1). Nevertheless, the proportion of patients transplanted from alternative donors was higher in patients receiving PTCY (57.9% vs. 6.3%, p = 0.001).

The median of days of neutrophil (19 vs. 16, p < 0.01) and platelet (17 vs. 14, p < 0.01) engraftment were higher for patients receiving PTCY. The cumulative incidences of grade II-IV aGVHD (day + 100: 21.6% vs. 31.7%, p = 0.12) and grade III-IV aGVHD (day + 100: 6.8% vs. 11.1%, p = 0.34) were comparable between both cohorts. The use of PTCY-based prophylaxis significantly decreased rates of moderate/severe cGVHD (2-y: 7.4% vs 37.4%, p < 0.01) (Figure 1). Rates of OS and NRM were comparable between both groups, but patients transplanted using PTCY had an improved GRFS (2-y: 44.8% vs. 18%, p < 0.001; HR 0.43, p = 0.005).

Of note, the 2-year CIR was lower in patients receiving PTCY compared with those who did not (27.4% vs. 43.7%, p = 0.015). This result was explored in detail using Fine-Gray proportional hazard cumulative incidence analysis (Figure 1). The multivariate analysis controlled by DRI, patient's age (>60 years), conditioning regimen and time period, demonstrated that the use of PTCY decreased the risk of disease relapse on these patients (HR 0.42, p = 0.007).

Conclusion: The incorporation of PTCY-based prophylaxis has decreased cGVHD and increased GRFS in patients with AML transplanted

at our Institution. In addition, the use of this prophylaxis seems to induce a protective effect on disease relapse after allo-HCT.

CO-019

RESULTADOS PROMETEDORES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON DOSIS REDUCIDA DE CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

García Cadenas, Irene¹, Esquirol Sanfeliu, Albert¹, Redondo Velao, Sara¹, Portos Villar, JM¹, Novelli Canales, Silvana¹, Saavedra Gerosa, Silvana¹, Moreno Atanasio, Carolina¹, Garrido Díaz, Ana¹, Oñate Hospital, Guadalupe¹, López Pardo, Jordi¹, Caballero González, Ana C¹, Miqueleiz Alamos, Sara¹, Argüello de Tomás, Miguel¹, Briones Meijide, Javier¹, Sierra Gil, Jorge¹, Martino Bofarull, Rodrigo¹

¹Hospital Sant Pau

Introducción: En la era de los inhibidores de JAK, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) se mantiene como la única opción curativa en pacientes con Mielofibrosis. En la práctica, una minoría de pacientes se benefician del mismo dada la alta morbi-mortalidad relacionada con el procedimiento, las tasas no desdeñables de recidiva precoz y la disfunción de injerto prolongada. Estudios recientes muestran resultados prometedores con la introducción de 100mg/m²

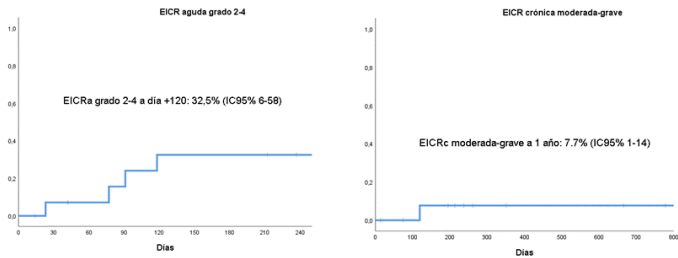


Figura 2. Incidencia acumulada de EICR aguda 2-4 y crónica moderada-grave

de ciclofosfamida post-TPH (PTCY) en este escenario. Nuestro estudio describe una cohorte de pacientes con mielofibrosis tratados con dosis reducidas de PCY.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en 15 pacientes con Mielofibrosis de alto riesgo que recibieron un primer aloTPH en nuestro centro entre 2018 y 2021 con profilaxis frente a la EICR basada en PCY a dosis de 30mg/m2 (días + 3 y + 4) y tacrolimus. Los trasplantes haploidénticos fueron excluidos. Se analizan los principales resultados del trasplante.

Resultados: La mediana de edad al trasplante fue de 60 años (41-69), siendo el 60% varones. Las características basales y relacionadas con el procedimiento se resumen en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron Ruxolitinib previo al TPH, siendo 11 (73%) refractarios. La mayoría de los TPH fueron de donante no emparentado (60%), 3 de ellos con disparidad HLA. A un único paciente recibió médula ósea como fuente de progenitores. Los acondicionamientos más frecuentes fueron de intensidad reducida (87%). Un 73% de los pacientes presentaban un HCT-CI score superior a 3 puntos, siendo el EBMT score = de 5 en el 53%.

Entre las complicaciones orgánicas precoces, destacó una muerte por miocarditis aguda en el día + 14. Ningún paciente precisó de discontinuación de la inmunosupresión por toxicidad ni desarrolló EVOH. El injerto de neutrófilos y plaquetas se documentaron en el día + 22 (rango: 17-31) y + 58 (rango: 11-249) respectivamente, sin ningún largo superviviente con disfunción de injerto clínicamente significativa. Con una mediana de seguimiento para los pacientes vivos de 778 días (237-1415), la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) estimadas a 2 años fueron del 80% (IC95% 60-97,7) (Figura 1). No se diagnosticó ninguna recidiva durante el seguimiento, siendo la mortalidad relacionada con el trasplante a los dos años del 20% (IC95% 10-30). La incidencia acumulada de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) aguda grado II-IV a día + 120 fue del 32,5% (IC95% 6-58) con sólo 1 caso de grado III-IV. La incidencia de EICR crónica global y moderada-grave a 1 año fue de 31,6% (IC95% 5- 57) y 7.7% (IC95% 1-14), respectivamente (Figura 2). Seis de los 13 pacientes (46%) evaluables al año del TPH se encontraban libres de EICR, recidiva e inmunosupresión.

Conclusiones: La profilaxis con dosis reducidas de Ciclofosfamida fuera del trasplante haploidéntico es factible y muestra resultados prometedores, tanto en términos de toxicidad/EICR como en la recidiva, en pacientes con Mielofibrosis en fase avanzada.

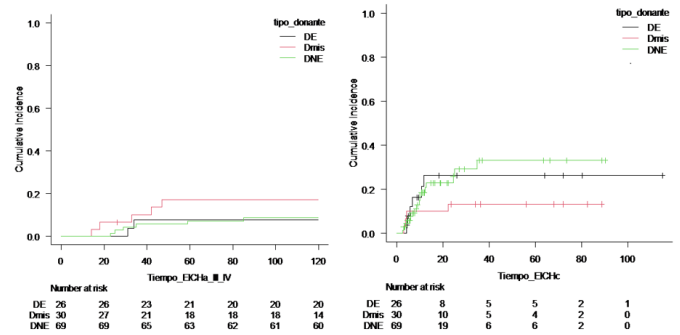
CO-020

EFICACIA DE BAJAS DOSIS DE GAMMAGLOBULINA ANTILINFOCITICA (ATLG) EN LA PROFILAXIS DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE DONANTE

Cerezo Martín, Juan Manuel¹, Martin Lorenzana, David¹, Fernández-Luis, Sara¹, Yañez San Segundo, Lucrecia¹, Colorado Araujo, Mercedes¹, Lopez Duarte, Mónica¹, Martin Sánchez, Guillermo¹, Fernández Escalada, Noemí¹, Romon Alonso, Iñigo¹, Pello, Oscar², Ocio, Enrique M.¹, Bermudez Rodriguez,, M Aranzazu¹

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

Introducción: La dosis de inmunoglobulina anti-linfocitos T humanos de conejo (ATG) grafalon® empleada en la profilaxis de enfermedad de injerto contra receptor (EICH) en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) ha sido variable (Desde 60mg/Kg en donantes no emparentados hasta 30 mg/Kg en emparentados). Aunque parecen ofrecer un buen control de EICH, sus resultados, en términos de supervivencia, son dispares.



	DE (n= 26)	DNE (n=69)	Dmis (n=30)	p-valor
SEXO				0,8
Mujer	9 (34%)	28 (41%)	11 (37%)	
HCT-CI				0,28
>=3	13 (52%)	36 (53%)	10 (36%)	
GRUPO DE EDAD				0,04
<50	7 (27%)	21 (30%)	13 (43%)	
50-65	12 (46%)	31 (45%)	17 (57%)	
>65	7 (27%)	17 (25%)	0	
Mediana (años)	59	58	54	
DRI				0,4
Bajo	1 (4%)	4 (6%)	4 (13%)	
Intermedio	17 (68%)	40 (58%)	17 (57%)	
Alto	6 (24%)	21 (30%)	5 (17%)	
Muy alto	1 (4%)	4 (6%)	4 (13%)	
DIAGNÓSTICO				0,41
LMA	8 (31%)	30 (43%)	13 (43%)	
LLA	2 (8%)	13 (19%)	5 (17%)	
SMD	6 (23%)	5 (7%)	6 (20%)	
MF	5 (19%)	9 (13%)	1 (3%)	
OTROS	5 (19%)	12 (18%)	5 (17%)	
ALO-TPH PREVIO	4 (15%)	3 (4%)	1 (3%)	0,17
FUENTE				<0,01
S. PERIFÉRICA	24 (92%)	69 (100%)	23 (77%)	
M. O	2 (8%)	0	7 (23%)	
ACONDICIONAMIENTO				0,16
MIELOABLATIVO	14 (54%)	46 (67%)	21 (70%)	

	Kroger ¹	Finke ²	Soiffer ³	Battipaglia ⁴	HUMV*		
Tipo de donante	DE	DNE y Dmis	DNE	DNEmis	DE	DNE	Dmis
Mediana de edad (años)	39	40	46	53	58	57	54
Dosis ATG	30 mg/Kg	60 mg/Kg	60 mg/Kg	30 mg/Kg	21 mg /Kg	21 mg /Kg	21 mg /Kg
IA EICHa III-IV	2,4%	11,7%	4,3%	19%	7,7%	8,7%	17,1%
IA EICHc mod-grav	7,6%	12,2%*	12%	20%	26%	23%	13%
SG	74%	59,2%	69%	38%	67%	73%	41%
SLP	60%	51,6%	47%	34%	48%	54%	38%
SLR	38%	-	38%	21%	23%	36%	21%
IA Recaída	32%	29%	32%	37%	36%	31%	31%
MRT	14%	19,6%	21%	29%	16%	15%	30%

*EICH extenso. *HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 1. Kröger N et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2016 Jan 7;374(1):49-53. 2. Finke J. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. 2009 Sep;10(9):855-64. 3. Soiffer R et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2017 Dec 20;35(36):4003-4011. 4. Battipaglia G et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. Blood. 2019 Sep 12;134(11):892-899.

Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes tratados en nuestro centro con ATG grafalon® a dosis de 21mg/Kg (7mg/Kg/día los días -3,-2 y -1) como parte de la profilaxis de EICR en Alo-TPH realizados de forma consecutiva entre 2012 y 2021. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos dependiendo del tipo de donante: emparentado HLA idéntico 10/10 (DE), no emparentado HLA compatible 10/10 (DNE) y aquellos con al menos una disparidad alélica en HLA (Dmis).

Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar la incidencia de EICH agudo y crónico moderado-grave y la supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLE), supervivencia libre de EICH sin recaída (SLER) y la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT).

Resultados: Analizamos 125 pacientes con la siguiente distribución: veintiséis pacientes (20,8%) con alo DE, sesenta y nueve (55,2%) de DNE y 30 (24%) de Dmis (de los cuales, 28 eran no emparentados). La distribución de las características basales de los pacientes se muestra en la tabla 1. La mediana de edad de la serie fue de 57 años. El grupo de Dmis era significativamente más joven que en el resto de los grupos y la sangre periférica como fuente de progenitores fue mayoritaria en DE y DNE, no hubo diferencias en la distribución del resto de características generales (Tabla 1). La mediana de seguimiento fue de 35 meses.

La IA de EICHa grados III-IV al día + 100 del trasplante para los grupos de DE, DNE y Dmis fue respectivamente del 7,7% (IC95% 1-22), 8,7% (IC95% 3-16) y 17,1% (IC95% 6-33) p = 0,39. La IA de EICHc moderado grave a los dos años fue respectivamente del 26% (IC95% 10-46), 23% (IC95% 13-45) y 13% (4-28%) p = 0,3 (Figura 1). La SG a los dos años fue respectivamente del 67% (IC95% 42-92), 73,5% (IC95% 59-87) y 41,5% (IC95% 16-67) p = 0,03. La SLP a los dos años fue respectivamente del 47,9% (IC95% 23-73), 53,5% (IC95% 47-70) y 38,1% (IC95% 13-63) p = 0,3. La SLER a los dos años fue respectivamente del 23,1% (IC95% 2-45), 35,9% (IC95% 20-52) y 20,8% (IC95% 2-40) p = 0,22. La IA de recaída respectivamente a los dos años fue 35,6% (IC95% 17-54), 31,2% (IC95% 20-44) y 31,2% (IC95% 15-47) p = 0,8 y la MRT a los dos años respectivamente fue del 16,4% (5-34), 15,3 (8-25) y 30,8% (15-48) p = 0,18.

La tabla 2 muestra la comparación con otros estudios publicados con dosis mayores de ATLG.

Conclusiones: El empleo de dosis bajas y fijas de ATLG grafalon en alo-TPH de sangre periférica de pacientes > 50 años muestra eficacia en el control de EICH agudo y crónico grave con baja mortalidad y buena supervivencia. No hay diferencias en los resultados entre los grupos de DE y DNE. En el alo-Dmis ofrece peores resultados considerando EICHa, supervivencia y MRT pero sin alcanzar significación estadística y se comparan favorablemente con los descritos en la literatura con dosis mayores.

CO-021

USO DE ECULIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DIAGNOSTICADOS DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA AL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Benítez Carabante, MI¹, Uría Oficialdegui, L¹, Alonso García, L¹, Cruz Gual, A², Renedo, B³, Menárguez López, A¹, Mazorra, P⁴, Gómez Ganda, L³, Muñoz López, M⁵, Perurena Prieto, J⁶, Hernández González, M⁶, Ariceta, G², Díaz de Heredia Rubio, C¹

¹Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron.; ²Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron.; ³Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebron.; ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron.; ⁵Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron.; ⁶Servicio de Inmunología. Hospital Vall d'Hebron

Introducción: La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación grave del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se origina por un daño endotelial de origen multifactorial que ocasiona una desregulación del sistema del complemento. Eculizumab inhibe C5 y con ello la cascada terminal del complemento (complejo ataque de membrana C5b9). El objetivo de nuestro estudio es analizar la respuesta al tratamiento con eculizumab de los pacientes con MAT post TPH.

Métodos: Estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes pediátricos diagnosticados de MAT post TPH que recibieron tratamiento con Eculizumab.

El diagnóstico se realizó siguiendo los criterios de *Jodele et al* (Transfus Apher Sci,2016), incluyendo el estudio del C5b9s. Cuando fue posible, se realizó estudio histológico.

Se indicó eculizumab en los pacientes que cumplían 5/7 criterios de *Jodele* y que presentaban elevación en plasma del C5b9s y / o confirmación histológica.

Eculizumab fue administrado según ficha técnica. Se monitorizó el CH50 antes de la administración de eculizumab con el objetivo de asegurar el bloqueo del complemento.

Se estudiaron las características de los pacientes y del TPH, la tasa y tiempo de respuesta a eculizumab y los factores asociados a ésta.

Resultados: Se incluyeron 8 pacientes diagnosticados de MAT tras un primer (n = 7) o segundo TPH (n = 1), con enfermedades malignas

Tabla 1. Características de los pacientes y del TPH, Diagnóstico de MAT, Tratamiento con eculizumab y resultados

3. Características pacientes TPH	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
Sexo	F	M	F	F	F	F	M	M
Edad (años)	57	54	56	57	57	57	57	57
Enfermedad base	LA, HL2	U29	AML	LA, L1, HL2	AAS	AAS	LA, L1, HL2	LA, L1, HL2
Diagnóstico	Enfermedad	Enfermedad	DNE	DNE	DNE	DNE	DNE	DNE
Fuente	MP	MP	MP	MP	MP	MP	MP	MP
Accesoriamentado	M4C	IC	IC	M4C	IC	IC	M4C	M4C
ICT	0,2y	M	M	0,2y	0,2y	0,2y	0,2y	0,2y
Infecciones	CMV, EB	CMV	CMV, EB, HHV8	CMV	CMV	CMV, EB, HHV8	CMV, EB, HHV8	CMV, EB, HHV8
EICH (grados)	3	3	3	3	3	3	3	3
2. Diagnóstico MAT	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
Criterios Jodele	5/7	5/7	5/7 y 6/7	5/7	5/7	5/7	5/7	5/7 y 6/7
Enfermedad base	AML	HL2	U29	HL2	U29	HL2	HL2	AML
Enfermedad	M	M	M	M	M	M	M	M
LDH (U/L)	528	1167	522	329	227	1667	578	676
Proteinuria (mg/dL)	2,5	2,5	0	2,2	2,2	2,4	4	2,5
HTA (mmHg)	5 (3)	21(2)	28 (2)	21(2)	5 (1)	21(2)	5 (3)	5 (3)
Proteinuria (mg/dL)	0	0	0	0	0	0	0	0
Concentración de sC5b-9	194	144	116	687	106	227	222	148
Tiempo de MAT (días)	214	222	222	227	227	422	222	228
3. Tratamiento Eculizumab y resultado	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
Transfusión (volúmenes)	42	47	4	7	2	2	10	10
HTA	0	0	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0
Transfusión (volúmenes)	47	24	0	22	40	22	0	0
Criterios Jodele	M	M	5/7 y 6/7	M	M	M	M	M
Proteinuria	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Jodele et al (Transfus Apher Sci,2016)

Histologic diagnosis
TMA confirmed by tissue biopsy
Laboratory and clinical diagnosis (5 of 7 risk markers are required to make TA-TMA diagnosis, but features 6 and 7 should be present for high-risk TA-TMA diagnosis)
1. LDH elevated above the upper limit of normal for age
2. Presence of schistocytes in peripheral blood
3. De novo thrombocytopenia or increased transfusion requirements
4. De novo anemia or increased transfusion requirements
5. Hypertension > 99% for age < 18 years of age
6. Proteinuria (≥ 30 mg/dL x 2 or random urine protein/creatinine ratio ≥ 2mg/mg)
7. Elevated plasma concentration of sC5b-9 above upper normal laboratory limit
TA-TMA with multiorgan dysfunction syndrome (MODS)
5 of 7 high-risk markers present and must include markers 6 and 7
Evidence of MODS
Histologic evidence of TMA on a tissue specimen

LDH, lactate dehydrogenase; MODS, multiorgan dysfunction syndrome; sC5b-9, soluble terminal complement complex; TA-TMA, transplant-associated thrombotic microangiopathy; TMA, thrombotic microangiopathy.

(n = 5) o no malignas (n = 3). La mediana de edad al diagnóstico fue de 14 (2-17) años. Todos presentaban = 3 factores de riesgo: tratamiento con ciclosporina (n = 8), incompatibilidad HLA (n = 8), ICT (n = 4), infecciones virales (n = 7) y EICHa II-IV (n = 2).

La mediana de tiempo del TPH al diagnóstico de MAT fue de 187(159-462) días y del diagnóstico de MAT al inicio del eculizumab de 7(1-47). Todos los pacientes presentaron signos / síntomas compatibles con MAT de forma precoz, pero se retrasó el diagnóstico porque aunque existía los sospecha clínica, inicialmente no cumplían con 5/7 de los criterios establecidos. Todos los pacientes presentaron afectación renal y 3 multisistémica. Se realizó biopsia renal en 5 pacientes y pulmonar en 1 paciente.

La mediana de días hasta obtener respuesta fue de 47(12-130). La respuesta hematológica fue más precoz, seguida de la hipertensión, proteinuria y LDH. La mediana de duración del tratamiento fue de 281(185-359) días en los 5 pacientes que presentaron respuesta. Éstos partían de un valor de c5b9s más elevado (200-7000ng/mL) que los pacientes que no presentaron respuesta (252-416ng/mL). El CH50, fue indetectable desde los días 7-14 post inicio del tratamiento. Con una mediana

de seguimiento de 21(6-62) meses, los 5 pacientes que presentaron respuesta a eculizumab continúan vivos y libres de MAT. Los 3 pacientes con afectación multisistémica fallecieron.

Conclusiones: El diagnóstico de MAT en pacientes pediátricos puede demorarse debido a que algunos criterios diagnósticos aparecen en estadios mas avanzados. La biopsia renal de forma precóz podría ayudar a acelerar el diagnóstico.

En nuestros pacientes, la respuesta al tratamiento se asoció a mayor desregulación del sistema del complemento y afectación exclusiva a nivel renal, pero la presencia de valores normales de C5b9s no descartó absolutamente la respuesta al tratamiento.

Existe necesidad optimización del tratamiento con eculizumab y de nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con MAT multisistémica.

CO-022

SALUD MÓVIL EN EL MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE RECEPTOR DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (EMEDULA STUDY): FASES PARA SU IMPLEMENTACIÓN Y RESULTADOS DEL ESTUDIO PILOTO.

Redondo, Sara¹, De Dios, Anna², Esquirol, Albert¹, Aso, Olga¹, Triquell, Merce¹, Moreno, Estela², Riba, Mireia², Ruiz, Julia³, González, Iria/Sierra, Jordi¹, Martino, Rodrigo¹, Gomis-Pastor, Mar², García-Cadenas, Irene⁴

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB-Sant Pau y Fundación José Carreras. Universidad Autónoma de Barcelona.; ²Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.; ³Servicio de Dietética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.; ⁴Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB-Sant Pau y Fundación José Carreras. Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la única estrategia curativa frente a un gran número de enfermedades hematológicas. El aumento del número de procedimientos realizados cada año unido a la mejora en sus resultados, explican el marcado aumento de largos supervivientes.

TABLA 1 Características de los pacientes, n = 28

Edad, mediana (rango)	52 (26-75)	
Sexo, varón, n (%)	18(64%)	
Enfermedad de base, n (%)	LMA	10 (36%)
	SMD	3 (11%)
	LLA	4 (14%)
	Otros	11 (39%)
Estado de la enfermedad previo al TPH	RC	20 (71%)
	RP	8 (29%)
Fuente, sangre periférica, n (%)	27 (96%)	
Donante, n (%)	HLA idéntico	12 (43%)
	DNE idéntico	10 (36%)
	DNE mismatch	1 (4%)
	Haploidéntico	5 (17%)
CMV -/-	3 (11%)	
Donante mujer, receptor varón, n (%)	9 (32%)	
CD34/kg E6, mediana	6,3	
Acondicionamiento, n (%)	Mieloablatoivo	14 (50%)
	Intensidad reducida	14 (50%)
Profilaxis EICR, n (%)	Sirolimus-Tacrolimus	7 (25%)
	Cy-PT	17(61%)
	Otros	4 (14%)
AloTPH Precoz/EICR refractario, n	14/14	

LMA, leucemia aguda mielobástica; SMD, síndrome mielodisplásico; LLA, leucemia aguda linfoblástica; DNE donante no emparentado; EICR, enfermedad injerto contra receptor; CyPT, ciclofosfamida post trasplante; AloTPH precóz, pacientes en seguimiento ambulatorio que se encuentren entre el + 30 y el + 365 post-TPH; EICR refractario, pacientes con EICR sinrespuesta a corticoides.

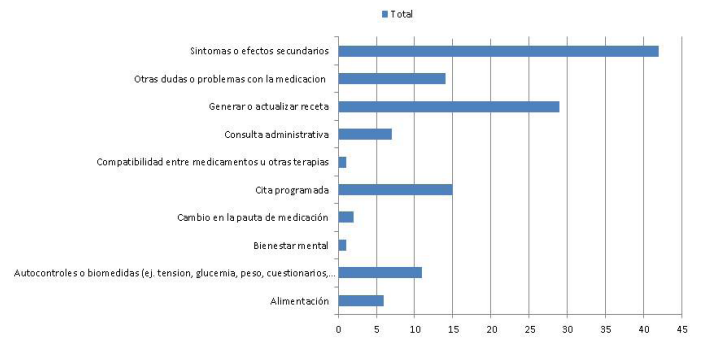


Figura 1: Consultas realizadas en EMMASalud

Las complicaciones médicas y psico-sociales persisten a medio y largo plazo en esta población, generando una importante morbi-mortalidad con repercusiones negativas en la calidad de vida de los pacientes y en el consumo de recursos sanitarios.

En este nuevo escenario, el proyecto eMedula plantea la introducción de la tecnología eHealth como herramienta para mejorar el proceso asistencial interdisciplinar y así optimizar el manejo de las complicaciones asociadas al TPH.

Este análisis describe las distintas fases de diseño y optimización de la plataforma así como los resultados más destacables en términos de viabilidad y usabilidad del programa eMedula en la práctica real, así como el grado de satisfacción y de aceptación por parte de pacientes/cuidadores y profesionales sanitarios.

Métodos: Estudio unicéntrico prospectivo, llevado a cabo en un hospital universitario terciario previa aprobación por el comité de ética, por un equipo interdisciplinar con miembros de los servicios de Hematología, Farmacia, Enfermería, Dietética y Psicología, que incluyó 4 fases: 1) Contextualización y diseño de la herramienta tecnológica EMMASalud (aplicación móvil para pacientes y página web para profesionales); 2) Desarrollo tecnológico; 3) Fase de pre-testing; 4) Fase piloto prospectivo no aleatorizado con 1 mes de periodo de inclusión y 2 meses de seguimiento (de octubre a enero 2021). En la plataforma, los pacientes podían registrar síntomas, variables clínicas, nutricionales, psicológicas y de adherencia al tratamiento, así

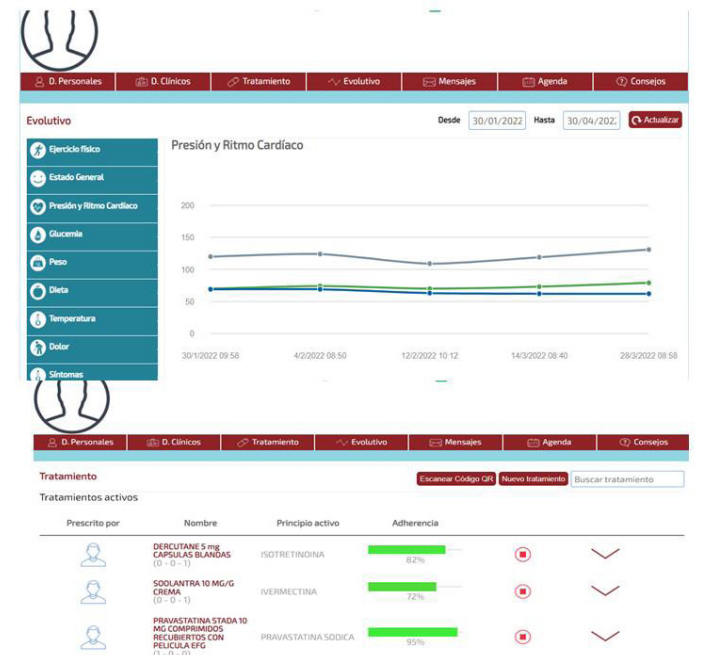


Figura 2: Registro de variables clínicas, nutricionales, psicológicas y de adherencia al tratamiento en EMMASalud

como enviar mensajes. Durante la fase piloto cada profesional sanitario contestaba y revisaba semanalmente los mensajes enviados y los registros efectuados por los pacientes con el objetivo de poder llevar a cabo una intervención anticipada si se detectaba algún parámetro de alerta.

Resultados: Las características basales de los 28 pacientes incluidos en la fase piloto se resumen en la Tabla 1. El 50% (n = 14) estaban en el primer año post-TPH, y el otro 50% presentaban EICR activa al momento de la inclusión. Todos los pacientes utilizaron la aplicación durante el periodo de seguimiento, bien a nivel de registro y/o de mensajería, siendo la mediana de visitas a EMMASalud de 143 (rango 6-477). Se recibieron un total de 205 mensajes, siendo los más frecuentes sobre descripción de síntomas (50%) y dudas respecto a la medicación (22%), ver Figura 1. El 96,4% de los participantes (n = 27) completaron un cuestionario de satisfacción al inicio y a los 2 meses del fin de la fase piloto, mostrando un alto grado de satisfacción (19/20 puntos) con la nueva ruta asistencial.

Tras los resultados favorables obtenidos junto al grado de aceptación tanto de pacientes como de profesionales sanitarios, en junio del 2022 dará comienzo un ensayo clínico aleatorizado unicéntrico de un año de duración con el objetivo principal de evaluar el impacto asistencial de eMedula en el consumo de recursos sanitarios.

Conclusiones: La introducción de la salud móvil como herramienta complementaria en el seguimiento post alo-TPH es factible en nuestro entorno. La elevada usabilidad de la plataforma y el alto grado de satisfacción con la misma evidenciados en el estudio piloto permitirán el inicio de un ensayo clínico que evaluará el impacto de esta intervención precoz con una mayor coordinación interdisciplinar en los resultados del trasplante.

CO-023

DONANTE HAPLOIDÉNTICO VS NO EMPARENTADO CON DIFERENCIAS EN HLA EN TRASPLANTE DE INTENSIDAD REDUCIDA

Cabirra Touzon, A¹, Fox, ML¹, Pérez Martínez, A², Esquirol, A³, Fonseca Santos, M⁴, Navarro Garcés, V⁵, Heras Fernando, I⁶, Bento, L⁷, Calo Perez, A⁸, Zudaire Ripa, T⁹, Calbacho Robles, M¹⁰, Gago Caballero, B¹¹, Orti, G¹, Garcia Cadenas, I³, López Corral, L⁴, Navarro-Fernandez, J⁶, Montoro, J¹², Sampol, A⁷, Solano, C¹³, Valcárcel, D¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB); ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario-INCLIVA, Valencia.; ³Servicio de Hematología, Hospital Sant Pau; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Oncology Data Science (ODysSey) Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona; ⁶Servicio Oncohematología, Hospital Morales Meseguer, Murcia; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitari Son Espases, Palma; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid; ⁹Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid; ¹¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Regional Universitario de Málaga; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario-INCLIVA, Valencia, Universidad de Valencia

El trasplante haploidéntico (HAPLO) ha incrementado su frecuencia gracias a la profilaxis con ciclofosfamida post- trasplante (CYPT), en especial en escenarios donde el donante emparentado no es HLA idéntico y el procedimiento del trasplante se necesita a corto plazo. Se prioriza el donante no emparentado (DnE) HLA idéntico, frente al haploidéntico y el DnE no idéntico. Sin embargo, las diferencias entre el HAPLO y el DnE no idéntico no han sido ampliamente analizadas. Este estudio pretende analizar los resultados del HAPLO de intensidad reducida y compararlos con los del trasplante de donante no emparentado con una diferencia HLA (MMUR7/8).

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes consecutivos receptores de un primer alo-TIR entre el 1/2012 y el 1/2021 en 9 centros GETH/EBMT, HAPLO o DnE con una diferencia en HLA (7/8 HLA-A, B, C, y DRB1 por técnicas moleculares)(MMUR7/8). Los pacientes sometidos a HAPLO recibieron profilaxis para EICR basada en CYPT asociada con rapamicina, tacrólimus o ciclosporina, +/- micofenolato. En el caso de los MMUR7/8, las profilaxis fueron variadas, incluyendo CYPT. Se compararon las características basales y resultados en función del tipo de donante a través de una regresión logística. Con el objetivo de balancear los dos grupos se ha utilizado el método Propensity

Tabla 1: Características principales de los grupos estudiados

Total	HAPLO (n = 240)	MMUR7/8 (n = 124)
Edad del receptor (años, mediana, rango)	58 (16-72)	58 (27-77)
Edad del donante (años, mediana, rango)	38 (15-70)	30 (20-61)
ECOG (n,%)		
0	(61.4)	91(73.4)
1	(34.7)	29 (23.4)
2	(3.8)	4 (3.23)
Karnofsky(n,%)		
70	7 (5)	3 (4.9)
80	20 (13.4)	9 (14.7)
90	87 (62.6)	27 (44.3)
100	25 (18)	22 (36.07)
HCT- CI >3	59 (34.9)	40 (47.6)
Enfermedad de base (n,%)		
LNH	43 (17.9)	26 (21)
LH	51 (21.2)	5 (4)
MM	6 (2.5)	9 (7.3)
LA	89 (37.1)	42 (33.9)
SMD	29 (12.08)	26 (21)
OTROS	22 (9.17)	16 (12.9)
Estado de remisión (n,%)		
RC	143 (59.6)	72 (58.1)
RP	40 (16.7)	18 (14.5)
EE	20 (8.4)	21 (16.9)
Progresión	35 (14.6)	10 (8.1)
DRI (n,%)		
Bajo/Intermedio	159 (66.3)	64 (51.6)
Alto/muy alto	71 (29.6)	32 (25.8)
No informado	10 (4.2)	28 (22.6)

Score Weighting con las variables que fueron significativas en la regresión logística. Las curvas y medianas de supervivencia se han calculado mediante el método de Kaplan-Meier, el HR se ha calculado mediante el modelo de Cox.

El objetivo primario es la comparación del GRFS (supervivencia libre de EICR aguda III-IV, crónica severa y recaída); como objetivos secundarios supervivencia global (SG), supervivencia libre de recaída/progresión (SLP), mortalidad no relacionada con recaída (MNR), recaída, EICR aguda y crónica.

Resultados: Se incluyeron 364 pacientes: 240 en el grupo HAPLO y 124 en el grupo MMUR7/8 (Tabla 1), con una mediana de seguimiento de 38 y 43 meses respectivamente. La GRFS a 24 meses fue similar en ambos grupos, 49.1% vs 48.5% en el HAPLO y MMUR7/8 respectivamente [HR 0.94 (IC95% 0.44;1.98), P = 0.87] (Figura 1). No hubo diferencias entre grupos respecto a la SG y SLP, a los 24 meses, en los grupos HAPLO vs. MMUR7/8 fue 57.7% vs 57.6% (HR 1.04 [IC50% 0.49-2.24], P = 0.91); y 54.2% vs 49.6% (HR 1.11 [IC50% 0.5;2.44], P = 0.8), respectivamente. La MNR y la recaída, tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. En cuanto a la EICR aguda II-IV, la incidencia a los 6 meses fue 49.1% vs 71.7% en los grupos HAPLO vs MMUR7/8 HR 2.18 (IC50% 1-4.76), P = 0.05, para MMUR7/8), sin diferencias significativas en EICR aguda grado III-IV. 74 pacientes HAPLO y 41 pacientes MMUR7/8 desarrollaron EICR crónico global, sin diferencias significativas en la incidencia entre grupos. Al considerar exclusivamente las formas de EICR severas, los MMUR 7/8 (0.8%; n = 8) presentaron una menor incidencia que los HAPLO (6.8%; n = 15) (p < 0.001) (Tabla 2).

Conclusión: En esta cohorte de pacientes no se observan ventajas entre HAPLO y MMUR7/8 en términos de SG, SLP, MNR, recaída ni en la GRFS. Se evidencia una tendencia a una menor incidencia de EICR II-IV, pero no en las formas severas en los HAPLO. A pesar de los pocos casos informativos, el trasplante con MMUR7/8 se asocia a menor EICR crónico severo. Estas conclusiones son un resumen de los resultados.

CO-024

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTI-HLA ESPECÍFICOS FRENTE AL DONANTE: EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR (GETH-TC)

Rebeca Bailen Almorox¹

Introducción: Los anticuerpos anti-HLA frente al donante (*donor specific antibodies*, DSAs) son IgG preformadas con especificidad frente a moléculas HLA dispares con el donante y pueden causar fracaso del injerto (FI) en el trasplante hematopoyético (TPH) con disparidad HLA. El objetivo de este trabajo es reportar la experiencia del GETH-TC en receptores de haplo-TPH con DSAs.

Métodos: Se incluyó en el estudio a receptores de haplo-TPH con DSAs en los centros del GETH-TC entre 2013 y 2021. El estudio de DSAs se realizó mediante ensayos en fase sólida (Luminex®); se monitorizó la intensidad de los anticuerpos pre-desensibilización, pre-infusión y post-infusión. La estrategia de desensibilización varió según la experiencia del centro, la intensidad de los anticuerpos, la fijación del complemento y el tipo de anticuerpos.

Resultados: Identificamos un total de 70 haplo-TPH con DSAs en 69 pacientes en 15 centros. Las características generales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. 61 pacientes (88%) eran mujeres (90% con gestaciones previas), todos los pacientes carecían de un donante alternativo frente al que no presentarían DSAs. La fuente fue sangre periférica en 62 (90%); el 52% recibieron acondicionamiento mieloablativo. Todos los pacientes recibieron profilaxis para la EICR basada en ciclofosfamida post-TPH; 2 (3%) recibieron también ATG.

33 (48%) pacientes presentaban solo DSAs anti-clase I (24 de ellos con intensidad >5000MFI), 17 (25%) solo anti-clase II (6 con >5000MFI) y 19 (27%) presentaban tanto anti-clase I como anti-clase II (16 con >5000MFI). 6 no recibieron desensibilización, de los cuales 4 tenían MFI<5000. De los 63 pacientes que recibieron desensibilización, se comprobó la reducción de la intensidad en 53 (84%). En 3 pacientes (5%) se objetivó un aumento de MFI tras la desensibilización; 2 de los 3 pacientes desarrollaron FI. Los tratamientos de desensibilización utilizados fueron rituximab (83%), inmunoglobulinas (67%), plasmáferesis (52%), plaquetas incompatibles (44%), MMF (41%), *buffy coat* (solo en pacientes con DSAs anti-clase II, 19%), tacrolimus (21%), bortezomib (3%) y esteroides (2%). La incidencia acumulada de prendimiento al día 28 fue de un 74% (**Figura 1**), en una mediana de 18 días (RIC, 15-20); 6 pacientes fallecieron antes del día 28 sin prendimiento debido a toxicidad o infecciones y 8 pacientes desarrollaron FI primario a pesar de recibir desensibilización 7 de ellos. 4 de ellos recibieron un 2º TPH, de los cuales solo uno sobrevivió. 41 (59%) pacientes fallecieron durante el periodo de estudio: 7 debido a FI, 10 por recaída, 9 por infección, 9 por complicaciones endoteliales y 6 debido a EICR.

Con una mediana de seguimiento de 30 meses, la SG y la SLE a 2 años fueron del 46.5% y 39% respectivamente. La incidencia acumulada de recaída a los 2 años fue del 16% y la MRT del 43%. La incidencia acu-

Factor	n	HR IC95%	p.value
HAPLO	240	Ref. [Ref. ; Ref.]	-
MMUR 7/8	124	0.94 [0.44 ; 1.98]	0.87

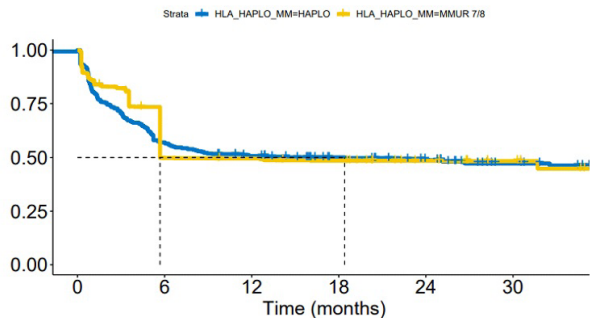


Figura 1: GRSF en HAPLO vs MMUR7/8 (Kaplan Meier) en grupos balanceados (PS, Propensity Score Weighting)

Tabla 1: Características principales de los grupos estudiados *Continued*

Tiempo del diagnóstico al TPH (meses, mediana, DS)	62 (DS 46)	31 (DS 28)
TASP previo (n,%)	71 (29.6)	35 (28.2)
ABO incompatibilidad		
Mayor/Bidireccional (n,%)	57 (26)	29 (28)
CMV Donante negativo /Receptor positivo (n,%)	18 (10.7)	5 (4.5)
Donante mujer a hombre (n,%)	61 (25.4)	20 (16.1)
TPH 2012- 2016 (n,%)		
No	139 (57.9)	63 (50.8)
Si	101 (42.1)	61 (49.1)
Acondicionamiento (intensidad reducida) (n,%)		
FB	3 (1.26)	42 (33.9)
FLUMEL	4 (1.7)	23 (18.5)
TBF	70 (29.3)	35 (28.2)
FluCyTBI	12 (5)	4 (3.23)
FluCyBu	130 (54.4)	3 (2.4)
FluBuMeL	0	13 (10.5)
Otros	20 (8.4)	4 (3.2)
Profilaxis EICR (n,%)		
CYPT	240 (100)	48 (39)
TACRO/RAPA		58 (47.1)
OTROS		17 (13.8)
MEDIANA DE SEGUIMIENTO (en pacientes vivos, meses, mediana,IQR)	38 (22.7-71)	43 (22.7- 73.2)

HAPLO trasplante alogénico haploidéntico, MMUR7/8 trasplante alogénico con donante con mismatch 7/8, HCT-CI hematopoyeticcelltransplant- comorbidityindex, LHN linfoma no Hodgkin, LH linfoma de Hodgkin, MM mieloma múltiple, LA leucemia aguda, SMD síndrome mielodisplásico, RC respuesta completa, RP respuesta parcial, EE enfermedad estable, DRI diseaseeriskindex, TPH trasplante progenitores hematopoyéticos, TASP trasplante autólogo de sangre periférica, FB fludarabina/Busulfan, FLUMEL fludarabina/melfalán, FluCyTBI fludarabina/ciclofosfamida/Busulfan, FLUCyBU fludarabina /ciclofosfamida/busulfan, FLUBUMEL fludarabina/busulfan/melfalán. CYPT ciclofosfamida post trasplante, TACRO/RAPA tacrolimus/rapamicina, IQR rango intercuartil.

Tabla 2. Resultados del trasplanteanalizados en los grupos balanceados (HAPLO vs. MMUR7/8)

	HAPLO	MMUR 7/8	P
INJERTO (días, IC95%)			
RAN	19 (18-20)	18 (15-19)	0.01
Plaquetas	27 (23-29)	25 (13-54)	0.25
Incidencia acumulada (% , IC95%)			
EICR AGUDO (6 meses)			
I-IV	59.6 (46.3-69.6)	76.7 (46.5-89.8)	0.09
II-IV	49.1 (35.6-58.9)	71.7 (35.8-87.5)	0.05
III-IV	21.4 (11.4-30.3)	12.9 (0.01-24.2)	0.46
EICR CRÓNICO (24 meses)			
TOTAL	30.8 (22.9-37.9)	12.3 (0.7-22.6)	0.86
MODERADA/SEVERA	14.6 (8.4-20.4)	4.5 (0.02-8.7)	0.68
SEVERA	6.8 (2.5-10.8)	0.8 (0-2)	<0.001
RECAÍDA/PROGRESIÓN	19.5 (12.8-25.6)	39.3 (0-68.2)	0.25
24 meses			
NRM (24 meses)	32.6 (19.7-43.5)	18.3 (0.2- 33.2)	0.39
Curvas de supervivencia (KM) 24 MESES (% , IC95%)			
SLP	54.2 (44.1-66.8)	49.6 (26.8-91.6)	0.8
SG	57.7 (47.4-70.2)	57.6 (32.8-100)	0.91
GRFS	49.1 (39-61.7)	48.5 (26-90.4)	0.87

RAN recuento absoluto de neutrófilos; EICR enfermedad de injerto contra receptor; NRM mortalidad no relacionada con recaída; SLP supervivencia libre de progresión o recaída; SG supervivencia global; GRFS supervivencia libre de EICR aguda III-IV, EICR crónico severo o recaída.

mulada de EICRa grados II-IV al día 180 fue del 29% (13% de grados III-IV) y la de EICR crónica a 2 años del 25% (moderada-severa 15%).

Conclusiones: Aunque la estrategia óptima de desensibilización para los DSAs no está clara, el tratamiento de desensibilización guiado por la intensidad y la cinética de los DSAs es un abordaje efectivo y seguro que consigue buenas tasas de prendimiento para pacientes que necesiten un haplo-TPH y no tengan un donante alternativo. En nuestra experiencia, aunque la mortalidad tóxica fue elevada, los pacientes presentaron tasas bajas de EICR.

CO-025

RUXOLITINIB EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA Y CRÓNICA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL GETH-TC

Escamilla Gómez, Virginia¹, García Gutiérrez, J Valentín², Astibia Mahillo, Beatriz², Alcalde Mellado, Patricia¹, López Corral, Lucía³, Acera Gómez, Marina³, Torres Ochando, Melissa⁴, Borrego Borrego, Asunción⁴, González Pinedo, Leslie⁴, Zudaire Ripa, María Teresa⁵,

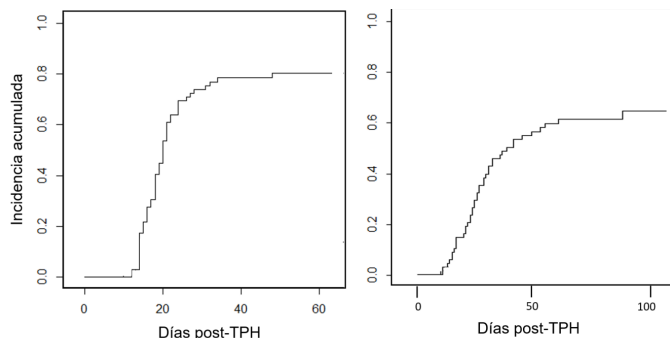


Figura 1. Incidencia acumulada de prendimiento de neutrófilos.

Tabla 1. Características de los pacientes

	Pacientes (n = 69)
Sexo (mujer,%)	61 (88)
Edad (mediana, RIC)	55 (46-61)
Diagnóstico (n,%):	
LMA/SMD	49 (71.5)
LLA	8 (12)
NHL	5 (7)
Linfoma Hodgkin	4 (6)
Leucemia células plasmáticas	1 (1.5)
Mielofibrosis	1 (1.5)
Anemia aplásica severa	1 (1.5)
Disease risk index (n,%)	
Bajo	4 (6)
Intermedio	35 (50.5)
Alto/muy alto	29 (42)
No aplica	1 (1.5)
HCT-CI score (n,%)	
0-2	36 (52)
≥3	33 (48)
Eventos de sensibilización (n,%):	
Politransfusión	14(20)
1-2 gestaciones + politransfusión	39 (57)
3-4 gestaciones + politransfusión	16 (23)
TPH previo (n,%)	
Autólogo	4 (6)
Alogénico	4 (6)
Donante (n,%):	
Hermano	27 (40)
Hijo	37 (53)
Padre	3 (4)
Familiar de 2º grado	2 (3)
Fuente sangre periférica (n,%)	62 (90)
Contajes producto	
CD34 + (x10 ⁶ /kg) (mediana, rango) (SP)	6.6 (2.5-15)
CNTs (x10 ⁸ /kg) (mediana, rango) (MO)	2.7 (1.5-6.7)
Acondicionamiento (n,%)	
Mieloablatoivo	36 (52)
Intensidad reducida	33 (48)
CMV serostatus (n,%)	
Donante y receptor positivos	49 (71)
Donante y receptor negativos	4 (6)
Donante negativo, receptor positivo	15 (22)
Donante positivo, receptor negativo	1 (1)
Incompatibilidad ABO (n,%)	
Ninguna	53 (77)
Mayor	6 (9)
Menor	9 (13)
Bidireccional	1 (1)

González Vicent, Marta⁶, Benzaquén Vallejos, Ana⁷, Izquierdo, Isabel⁸, Ortí Pascual, Guillermo⁹, Benítez Carabante, María Isabel⁹, Díaz de Heredia Rubio, Cristina⁹, Cañamero Giro, Eloi¹⁰, García Cadenas, Irene¹¹, Sisinni, Lucía¹², Pérez Martínez, Antonio¹², Mussetti, Alberto¹³, García Maño, Lucía¹⁴, Palomo Moraleda, Pilar¹⁵, González Sierra, Pedro Antonio¹⁶, Pérez Simón, José Antonio¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío; ²Hospital Universitario Ramón y Cajal; ³Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ⁵Complejo Hospitalario de Navarra; ⁶Hospital Niño Jesús; ⁷Hospital Clínico Universitario de Valencia; ⁸Hospital Miguel Servet; ⁹Hospital Universitario Vall d'Hebron; ¹⁰Hospital German Trias I Pujol; ¹¹Hospital de la Santa Creu I Sant Pau; ¹²Hospital La Paz; ¹³Adult Hematology Department, Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, Barcelona, Spain; ¹⁴Hospital Universitario Son Espases; ¹⁵Hospital Universitario Central de Asturias; ¹⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Introducción: El ruxolitinib, inhibidor de JAK1/2, ha sido aprobado para tratamiento de adultos con enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda o crónica en base a los estudios REACH-2 y 3. Sin embargo, son necesarios estudios en vida real que validen los resultados de los ensayos clínicos y que evalúen su eficacia en órganos específicos o determinados grupos de población, como la pediátrica.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico de pacientes adultos y pediátricos (procedentes de 16 hospitales españoles adscritos al Grupo Español de Trasplante y Terapia Celular (GETH-TC) entre Octubre/2015 y Abril/2022).

Resultados: Se analizaron un total de 318 pacientes, de los cuáles 287 eran adultos y 31 pediátricos. Las características basales, datos de respuesta y toxicidad se describen en las tablas 1, 2 y 3.

Grupo de pacientes adultos. En EICR aguda, se observó respuesta en el 56.9% de los pacientes, tras una mediana de 2 semanas de tratamiento; el 30.4% alcanzó remisión completa y en el 62.7% se pudo reducir la dosis de corticoides. Fallecieron 66 pacientes por las siguientes causas: progresión EICR 17, recaída 4, infección 36, otras 9. La mediana de supervivencia global fue de 4 meses, a 2 años la supervivencia global (SG) fue del 29.2% (IC95%: 19.7-39.4).

En EICR crónica, la respuesta global fue del 66.7% y se pudo reducir la dosis de corticoides en el 69.2%. Fallecieron 49 pacientes por las siguientes causas: progresión EICR 12, recaída 4, infección 22 y otras 11. La mediana de supervivencia global no se alcanzó, a 2 años la SG fue del 77.1% (IC95%: 70-82.8).

Grupo de pacientes pediátricos. En EICR aguda, se observó respuesta en el 90% de los pacientes, tras una mediana de 2 semanas de tratamiento; el 55% alcanzó remisión completa y en el 80% se pudo reducir la dosis de corticoides. Fallecieron 7 pacientes por las siguientes causas: progresión EICR 3, recaída 2, infección 1, otras 1. La mediana de supervivencia global no se alcanzó, a 2 años la SG fue del 64.6% (IC 95%: 39.7-81.3).

En EICR crónica, la respuesta global fue del 100% tras una mediana de 4 semanas de tratamiento; el 27.2% alcanzó remisión completa y se pudo reducir la dosis de corticoides en el 72.7%. Sólo falleció 1 paciente por recaída de su enfermedad de base. La mediana de supervivencia global no se alcanzó, a 2 años la SG fue del 100%.

Conclusiones: El presente estudio confirma las tasas de respuestas globales y remisiones completas descritas en los ensayos REACH-2 y 3 en población adulta. En población infantil, los datos son más favorables: EICR aguda: 90%; EICR crónica: 100%.

- Por órganos las respuestas globales y remisiones completas en EICR aguda digestivo fueron de 47.5% y 31.7%, respectivamente. En EICR crónico, las respuestas globales en esclerodermia, afectación pulmonar o digestiva fueron de 68.8%, 38.1% y 78% respectivamente.
- Un 62.7% de pacientes adultos y un 80% de niños con EICR agudo pudo reducir la dosis de corticoides; estos datos fueron del 69.2% y 72.7% para el EICR crónico.
- Ruxolitinib puede ser una terapia eficaz en la población pediátrica para EICR aguda y crónica.

*Este proyecto se ha realizado en el seno del Grupo de Trabajo de Inmunoterapia/ EICR del GETH-TC (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular) y ha contado con financiación de la empresa Novartis.

CO-026

PERSISTENCIA DE LA RESPUESTA INMUNE TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pérez Lamas, Lucía¹, Rodríguez-Mora, Sara², Casado-Fernández, Guiomar², Corona, Magdalena¹, Torres, Montserrat³, Vigón, Lorena², Aranzazu Murciano-Antón, María³, Luna de Abia, Alejandro¹, Herrera, Pilar¹, Chinae, Anabelle¹, Moreno, Gemma¹, López-Jiménez, Javier¹, Coirás, Mayte², García-Gutiérrez, Valentín¹

Tabla 1.

Características basales	Adultos	Pediátricos
N (%)	287 (90.2)	31 (9.7)
Hombre/mujer	168 (58.5)/ 119 (41.5)	18 (58.1)/13 (41.9)
Edad, mediana (rango)	52 (14-74)	6 (0-13)
Enfermedad de base		
LMA	94 (32.9)	6 (19.4)
LLA	45 (15.7)	9 (29)
SMD	56 (19.5)	2 (6.3)
MM	6 (2.1)	0
LH	12 (4.2)	0
LNH	50 (17.4)	0
Mielofibrosis	8 (2.8)	0
AA	1 (0.3)	6 (19.4)
Otras	15 (5.2)	8 (25.8)
Estado de la enf. previo al TPH		
RC	193 (67.2)	12 (38.3)
RP	33 (11.5)	2 (6.5)
EE	37 (12.9)	7 (22.6)
Otras	24 (8.4)	10 (32.3)
Acondicionamiento		
Mieloablatoivo	140 (48.8)	22 (71)
Intensidad reducida	145 (50.5)	9 (29)
Fuente de progenitores		
Sangre periférica	272 (94.8)	15 (48.4)
Médula ósea	13 (4.5)	10 (32.3)
Cordón umbilical	0	6 (19.4)
EICR aguda, n (%)	n = 102 (35.5)	n = 20 (64.6)
Grados		
2-4	102 (100)	20 (100)
3-4	76 (74.5)	16 (80)
Líneas previas de tratamiento		
1-5	102 (100)	20 (100)
2-5	59 (57.8)	14 (70)
3-5	21 (20.5)	9 (45)
4-5	7 (6.8)	5 (25)
EICR crónica, n (%)	n = 185 (64.4)	n = 11 (35.4)
Grados		
Moderado	82 (44.5)	4 (36.4)
Severo	103 (55.7)	7 (63.6)
Líneas previas de tratamiento		
1-10	185 (100)	11 (100)
2-10	148 (81)	8 (72.2)
3-10	73 (40.5)	6 (50)
4-10	35 (20)	0

Tabla 2. Ruxolitinib	Adultos	Pediátricos
EICR aguda, n (%)	n = 102 (35.5)	n = 20 (64.6)
Dosis diaria inicial de ruxolitinib		
Mediana (rango)	20 (5-20)	5 (1.6-20)
Dosis diaria máxima de ruxolitinib		
Mediana (rango)	20 (10-20)	10 (1.6-20)
Respuesta al tratamiento con ruxolitinib	RG/RC	RG/RC
Respuesta global/respuesta completa	58 (56.9)/31 (30.4)	18 (90)/11 (55)
Respuesta en ≥3 líneas de tratamiento	13 (65)/ 6 (30)	8 (88.8)/ 4 (44.4)
Respuesta en tracto digestivo	39 (47.5)/ 26 (31.7)	13 (81)/10(62.5)
EICR crónica, n (%)	n = 185 (64.4)	n = 11 (35.4)
Dosis diaria inicial de ruxolitinib		
Mediana (rango)	10 (5-40)	5 (1.6-10)
Dosis diaria máxima de ruxolitinib		
Mediana (rango)	20 (5-40)	10 (5-15)
Respuesta al tratamiento con ruxolitinib		
Respuesta global	123 (66.7)	11 (100)
Respuesta en ≥3 líneas de tratamiento	45 (68.8)	6 (100)
Respuesta en la esclerodermia	62 (68.8)	2 (100)
Respuesta en tracto digestivo	32 (78)	4 (100)
Respuesta en pulmón	21 (38.1)	5 (100)

Tabla 3. Citopenias, infecciones y recaída	Adultos	Pediátricos
EICR aguda, n (%)	n = 102 (35.6)	n = 20 (62.5)
Citopenias	15 (14.7)	5 (25)
Infecciones		
CMV	51 (50)	6 (30)
Infección fúngica	20 (19.6)	2 (10)
Herpes zóster	6 (5.9)	4 (20)
Recaída de enfermedad de base	9 (8.8)	3 (15)
EICR crónica, n (%)	n = 185 (64.4)	n = 11 (35.4)
Citopenias	25 (13.5)	1 (9.1)
Infecciones		
CMV	28 (15.1)	3 (27.3)
Infección fúngica	25 (13.5)	2 (18.2)
Herpes zóster	11 (6)	1 (9.1)
Recaída de enfermedad de base	9 (4.9)	2 (18.2)

¹Hospital Universitario Ramon y Cajal; ²Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ³Centro de Salud Doctor Pedro Laín Entralgo, Alcorcón, España

Introducción: La pérdida de la inmunidad generada por las vacunas tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) está bien establecida para algunas vacunas como la polio, la varicela, la rubeola o el tétanos. Sin embargo, hasta la fecha, no hay pruebas que evalúen la pérdida o persistencia de inmunidad vacunal frente al SARS-CoV2 después del trasplante; siendo el objetivo del presente estudio.

Métodos: Se reclutaron pacientes sometidos a un TPH por una enfermedad oncohematológica previamente vacunados frente a SARS-CoV2, entre julio/2021 y enero/2022 en un único centro. Se incluyeron en el estudio pacientes vacunados con 1-3 dosis de una de las vacunas frente a COVID-19 aprobadas por la EMA. Se utilizó como control un grupo de donantes sanos, de las mismas características en cuanto a edad, sexo y tiempos de vacunación que los pacientes hematológicos. La respuesta inmunitaria se analizó antes del trasplante y 2,5 meses después del mismo. Los títulos de IgG contra el SARS-CoV-2 se cuantificaron mediante Euroimmun-Anti-SARS-CoV-2 ELISA. Se determinó la citotoxicidad celular directa (DCC) contra las células Vero E6 infectadas con el SARS-CoV-2 pseudotipado, midiendo la activación de la caspasa-3 tras el cocultivo con células mononucleares de sangre periférica, en el que las poblaciones citotóxicas fueron fenotipadas por citometría de flujo. Se realizaron análisis de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) utilizando Anexina V en células Raji.

Resultados: Se analizaron las muestras de 20 pacientes (8 trasplantes autólogos, 12 alogénicos), cuyas características se muestran en la Tabla 1. Las enfermedades que constituyeron la indicación de TPH fueron 4 leucemias agudas, 4 síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos, 5 linfomas, 7 mielomas múltiples. Entre los pacientes 16/20(80%) recibió ARNm-1273-Moderna y 20% ChAdOx1 nCoV-19 AstraZeneca. En el caso de los trasplantes alogénicos, todos los donantes estaban completamente vacunados. Entre los donantes sanos 87,5% recibieron ARNm-BNT162b2-Pfizer y 12,5% ARNm-1273-Moderna.

Todos los pacientes sometidos a trasplante mostraron niveles protectores de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2, que se mantuvieron tras el trasplante, aunque en niveles significativamente inferiores a los de los controles sanos (-2,8 veces; $p < 0,0011$ en aloTPH; -2,0 veces; $p = 0,0001$ en autoTPH) (Figura 1.a). Sin embargo, la capacidad neutralizante de estos anticuerpos se redujo significativamente tras el trasplante en ambos grupos, de forma más pronunciada en los pacientes sometidos a trasplante alogénico (-4.6-veces; $p = 0,0011$) (Figura 1.b). En lo que respecta a la respuesta celular, la ADCC, aunque reducida con respecto a los individuos sanos tanto antes (-1,8 veces; $p = 0,0210$ en aloTPH, -2,0 veces; $p = 0,0013$ autoTPH), como después del trasplante (-1,5; ns y -1,6; $p = 0,0312$, respectivamente), se mantuvo con respecto a los niveles previos al trasplante (Figura 1.c). La DCC se mostró mejor en individuos con autotrasplante, comparable a los individuos sanos (Figura 1.d), aunque no se alcanzó la significación estadística dada la dispersión de los datos.

Conclusiones: Los pacientes hematológicos vacunados frente a SARS-CoV2 previo a un TPH mantienen niveles protectores frente al SARS-CoV2 tras el trasplante, sin embargo sufren un deterioro en la capacidad neutralizante de estos anticuerpos. La ADCC se mantiene en ambos grupos, mientras que la DCC sufre un deterioro en pacientes sometidos a trasplante alogénico.

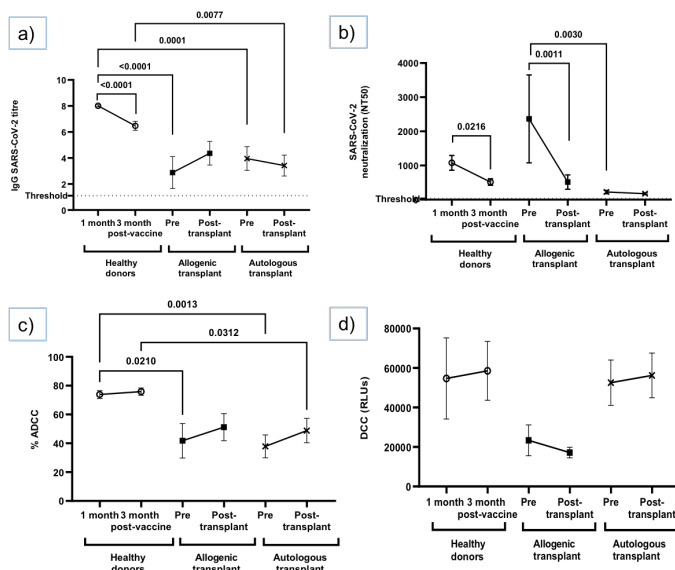


Figura 1. a) Títulos de IgG frente a SARS-CoV2 para donantes sanos, pacientes de trasplante alogénico y pacientes de trasplante autólogo. b) Capacidad neutralizante de los anticuerpos frente a SARS-CoV2. c) Actividad citotóxica dependiente de anticuerpos

CO-027

NECROSIS ÓSEA AVASCULAR: ELEVADA MORBILIDAD E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS SUPERVIVIENTES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Uria-Oficialdegui, M.Luz¹, Panesso, Melisa¹, Martines, Laia¹, Benitez-Carabante, M.Isabel¹, Campos, Ariadna¹, Alonso, Laura¹, Pacha, Daniel¹, Riera, Luis¹, Velasco, Pablo¹, Llort, Anna¹, Marsal-Barril, Sara¹, Lopez, Mireia¹, Diaz-De-Heredia, Cristina¹

¹Hospital universitario Vall d'Hebron

Objetivos: La Necrosis ósea avascular (NOA) después del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) es una entidad poco estudiada en pediatría con impacto desfavorable en la calidad de vida de los pacientes. El propósito de este estudio fue describir la incidencia y magnitud del problema en pacientes que sobrevivieron >1 año post-AloTPH e identificar factores de riesgo (FR). La elevada incidencia detectada sentó las bases para el diseño de un estudio prospectivo cuyo objetivo primario es la prevención, el diagnóstico precoz y explorar potenciales opciones terapéuticas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en <18 años diagnosticados de NOA post-AloTPH que sobrevivieron >1 año post-TPH entre enero 2015-2021. El diagnóstico se realizó mediante pruebas de imagen (radiografía simple/RM). Se estudiaron las características de los pacientes, del Alo-TPH y los FR.

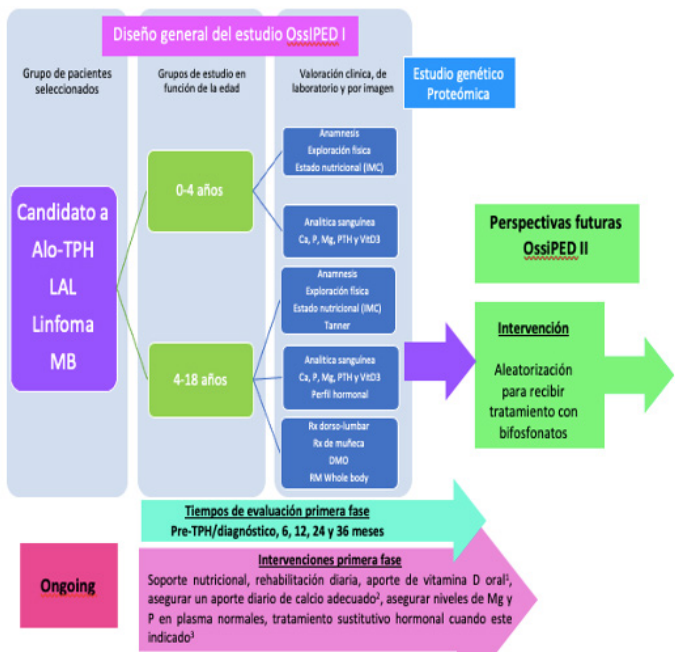


Tabla 1. Características basales de los pacientes (trasplante alogénico 1-8, trasplante autólogo 9-20).

Patient's characteristics		Transplant characteristics		Venous characteristics		Donor's characteristics		Risk stratification parameters at the time of second sample collection											
Patient's number	Age	Gender	Underlying disease	Pretransplant therapy	Immunoglobulin deficiency	Type of transplant	According to the disease	Conditioning	CRP at baseline	Vancomycin Type	Mean time (months) to the second sample	Donor's age	Mean time (months) to the second sample	CRP	Immunoglobulin G (mg/dL)	CRP (mg/dL)	CRP (mg/dL)	Disease status	Adapted to ICU
1	11	Female	MDS	Asparaginase	No	Allogeneic	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	21	127(142)	35	No	CRP	No	No	No
2	17	Male	MPL(MFV)	Ruxitinib	No	Allogeneic	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	88	127(142)	12	No	Tacrolimus + MMF	No	No	No
3	18	Female	AML	Intensified + autotransplant	No	Allogeneic	HL identical	MA	CRP	CRP	127(142)	84	127(142)	62	No	CRP	No	No	No
4	81	Male	AML	Intensified + autotransplant	lgG, IgM deficiency	Allogeneic	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	113	127(142)	51	No	CRP	Yes	No	No
5	63	Male	MDS	Intensified + autotransplant	No	Allogeneic	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	91	127(142)	15	No	CRP + MMF + granulocyte	Yes	No	No
6	88	Male	AML	Intensified + autotransplant	No	Allogeneic	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	76	127(142)	22	No	CRP	No	No	No
7	63	Female	AFL	Abiraterone	No	Allogeneic	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	218	127(142)	69	Yes	CRP + tamoxifen	Yes	No	Yes
8	60	Male	SARS	Tyrosinase	No	Allogeneic	HL identical	CRP	CRP	CRP	127(142)	21	127(142)	101	Yes	CRP + MMF	No	Yes	No
9	66	Male	MW	Cytoreductive and autotransplant	lgG deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
10	16	Male	MW	Busulfan	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	27	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
11	10	Male	HL	azop	No	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
12	10	Female	HL	Busulfan + CRP	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	94	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
13	24	Male	MW	Busulfan	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	71	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
14	41	Male	HL	Busulfan + CRP	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
15	60	Female	MW	Busulfan	lgG deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	119	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
16	12	Male	MW	Busulfan	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	125	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
17	63	Male	HL	Busulfan + CRP	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	133	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
18	65	Male	MW	Busulfan	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	100	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
19	27	Female	HL	Busulfan + CRP	No	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	210	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No
20	64	Female	MW	Busulfan	lgG, IgM deficiency	Autologous	HL	Reduced-intensity	CRP	CRP	127(142)	125	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No

Resultados: Entre 169 pacientes cuya indicación de Alo-TPH fue una enfermedad maligna en 73 y no maligna en 96 pacientes, 37 (22%) fueron diagnosticados de NOA, sin diferencia significativa entre sexos. La mediana de edad al Alo-TPH fue 13.5 años (3.6-17.8) y la indicación prevalente enfermedad maligna (n = 23), fundamentalmente LAL/LL (n = 18). Todos presentaron FR: edad >8 años (n = 32), Tanner >2 (n = 22), tratamiento esteroideo pre (n = 21) y post-AloTPH (n = 35), anticalcineurínicos (n = 37), disparidad-HLA (n = 15), régimen-mieloblástico (n = 28), ICT 12Gy (n = 19), EICHa II-IV (n = 31), EICHe (n = 12) y ERC estadio >II (n = 6). El 65% (n = 24) presentaron > de 5 FR concomitantes.

El diagnóstico de NOA se realizó a una mediana de tiempo desde el TPH de 13.5 meses (3-53) y la mediana de edad al diagnóstico fue de

15 años (4-18). El 91% (n = 34) presentó afectación ósea multifocal. El 56% (n = 21) presentó baja densidad mineral ósea (DMO Z-score-2), el 43% (n = 16) niveles de 25-hidroxicolecalciferol insuficientes (<30ng/dl) y el 21% (n = 8) sufrieron una o más fracturas patológicas (vertebral/hueso largo). El 27% (n = 10) requirieron cirugía ortopédica.

Ante estos hallazgos, se inició un estudio prospectivo en pacientes de 0-18 años consistente en una *primera etapa de: valoración clínica* (anamnesis/exploración/Tanner/IMC), *laboratorio* (metabolismo-fosfo-cálcico/Mg) y *estudio de polimorfismos genéticos (PNS) y proteómica* en todos los pacientes, *pruebas de imagen* (DMO/Rx dorsolumbar/Rx muñeca/RM whole-body) y *perfil hormonal* en el grupo de 4-18 años, pre-TPH, 6, 12, 24 y 36 meses post-AloTPH. Paralelamente se realizan *intervenciones* médicas/nutricionales/tratamiento hormonal/programa de rehabilitación física. En una *segunda etapa*: aleatorización para tratamiento con bifosfonato.

Conclusiones: La NOA representa una complicación grave en largos supervivientes TPH. La enfermedad de base (LAL), el grupo de edad en el que se produce un crecimiento óseo rápido, los regímenes mioablativos (ICT), la baja masa ósea y el tratamiento esteroideo (dosis acumulada/duración) son FR importantes. Es fundamental diseñar protocolos de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento en el paciente pediátrico.

SEHH - TERAPIA CELULAR

CO-028

OPTIMIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE PRODUCCIÓN DE CAR-NK DE SANGRE PERIFÉRICA EN CLINI MACS PRODIGY PARA USO CLÍNICO

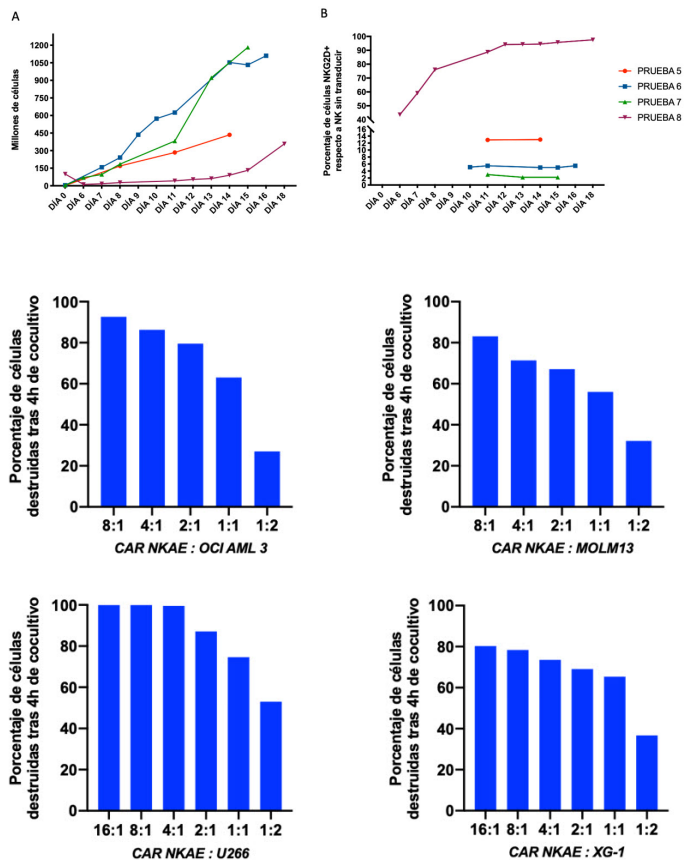
Córdoba Espejo, Laura¹, Sánchez Vega, Laura¹, Paciello Coronel, María Liz², Del Moral Sáez, Patricia¹, García-Ortiz, Almudena¹, Castellano Esparza, Eva¹, Encinas Mayoral, Jessica¹, Maroto Martín, Elena¹, Sánchez Pina, José María¹, Íñiguez, Rodrigo¹, Alonso, Rafael¹, Valeri, Antonio¹, Leivas Aldea, Alejandra¹, Martínez López, Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La terapia celular adoptiva con receptores quiméricos antigénicos (CAR) está ofreciendo resultados prometedores en neoplasias hematológicas CD19 + . El uso de células *natural killer* (NK) para esta terapia es de gran interés dada su capacidad intrínseca de localizar y destruir células cancerígenas de forma independiente del CAR y su baja capacidad de generar enfermedad de injerto contra huésped o síndrome de liberación de citoquinas, pudiéndose usar de forma segura en contexto alógeno. Este trabajo pretende optimizar la producción a escala clínica de células NK de sangre periférica (SP) transducidas con un CAR de NKG2D en el sistema cerrado CliniMACS Prodigy.

Métodos: Muestras de SP y leucoaféresis (LA) de donantes sanos se utilizaron en las producciones realizadas en el CliniMACS Prodigy. Se realizó depleción de CD3 + y enriquecimiento de CD56 + mediante *microbeads* magnéticas, pero solo en el caso de la LA se llevó a cabo completamente en el CliniMACS Prodigy. Las células CD3-CD56 + de SP se activaron y expandieron con la línea *feeder* irradiada K562.mbIL-21.4-1BBL y se transdujeron a día 7 de cultivo con un vector lentiviral con el constructo NKG2D-4-1BB-CD3z-CAR. Las células CD3-CD56 + procedentes de LA se expandieron en ausencia de línea *feeder* y se transdujeron tras las primeras 24h de cultivo. Mediante citometría de flujo se analizó la pureza, viabilidad y porcentaje de transducción. Se evaluó la capacidad citotóxica de las CAR-NK frente a líneas celulares de LMA (MOLM-13 y OCI AML3) y mieloma múltiple (MM) (U266 y XG-1) tras 4h de cultivo.

Resultados: Las NK de SP se expandieron exponencialmente en presencia de línea *feeder*, alcanzando hasta 1100 millones de NK en dos de las pruebas realizadas (Fig. 1A). La eficacia de transducción en estos productos alcanzó en el mejor de los casos un 13% (Fig 1B). El producto CAR-NKAE liberado mostró elevada citotoxicidad frente a líneas celulares de MM y LMA tras 4h de cultivo. La optimización de este protocolo utilizando LA como material de partida y realizando el proceso completo en el CliniMACS Prodigy permitió aislar 230 millones de células NK con una pureza superior al 97%. La expansión en ausencia de línea *feeder* retrasó el crecimiento exponencial de las NK hasta el día 12 de cultivo, siendo los primeros días tras la purificación y transducción críticos para el recuento y viabilidad celular (Fig. 1A). El porcentaje



de células CAR + 6 días después de la transducción fue de un 43,6% e incrementó hasta un 97,6% 17 días post-transducción (Fig. 1B). Se liberaron 366 millones de NK con 99,3% de pureza y 97,6% de transducción. El producto CAR-NKAE mostró fuerte actividad antitumoral frente a líneas celulares de LMA y MM incluso frente a las líneas con menor expresión de ligandos del CAR (MOLM-13 y XG-1)(Fig. 2).

Conclusiones: El proceso de expansión de células NK de SP con línea *feeder* permite obtener un elevado número de células con limitada eficacia de transducción pero alta citotoxicidad frente a MM y LMA. El uso de leucoaféresis como material de partida optimiza el proceso de obtención de CAR-NKAE en el CliniMACS Prodigy, obteniendo un producto CAR-NK puro, con transducción potenciada y fuerte citotoxicidad frente a MM y LMA.

Financiación: HIGE A 2019/0123 AIE, ICI20/00022, Celgene Corporation y CRIS Contra el Cáncer.

CO-029

LA ELIMINACIÓN DE LOS RECEPTORES NKG2A Y TGFB2 MEDIANTE EDICIÓN GÉNICA MÚLTIPLE AUMENTA LA POTENCIA CITOTÓXICA DE LAS CÉLULAS NK BCMA-CAR CONTRA MIELOMA MÚLTIPLE

Castellano Esparza, Eva¹, Río Galdo, Paula², Maroto Martín, Elena¹, Ugalde Díaz, Laura², García Ortiz, Almudena¹, Encinas Mayoral, Jessica¹, Córdoba Espejo, Laura¹, Leivas Aldea, Alejandra¹, Suñe, Guillermo³, Martín Antonio, Beatriz⁴, Martínez López, Joaquín¹, Valeri Lozano, Antonio¹

¹H120-CNIO Hematological Malignancies Clinical Research Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; ²Division of Hematopoietic Innovative Therapies, Biomedical Innovation Unit, Centro de Investigaciones Energéticas Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) and Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM), Madrid, Spain; ³Hospital Clínic de Barcelona/IDIBAPS, Departamento de Hematología, ICMHO, Barcelona, España; ⁴Department of Experimental Hematology, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Introducción: A pesar de las combinaciones de tratamientos actualmente disponibles, el mieloma múltiple refractario/recidivante (MMRR)

continúa siendo una enfermedad incurable. En consecuencia, existe una demanda de nuevas estrategias terapéuticas seguras como la inmunoterapia NK CAR, que se puede aplicar en el contexto allogenico. Aunque estos efectores han demostrado eficacia contra MM en preclínica, la función citotóxica de las células NK CAR es susceptible a la inhibición por parte de factores solubles presentes en el microambiente tumoral como TGF-β y/o a la expresión de puntos de control inhibitorios como el eje NKG2A/HLA-E. Para superar ambas limitaciones, planteamos la edición génica utilizando el sistema CRISPR/Cas9 para eliminar la expresión de los genes *KLRC1* y *TGFB2* en células NK BCMA-CAR primarias de cordón umbilical.

Métodos: Se purificaron células NK de sangre de cordón umbilical (CB-NK) y se expandieron *in vitro* con la línea K562.mb21. A la semana de expansión, se transdujeron con un vector lentiviral a-BCMA CAR (aBCMA-41BB-CD3ζ) y se nucleofectaron con los complejos de sgRNA/Cas9 (RNPs) dirigidos hacia *KLRC1* y *TGFB2*. El porcentaje de edición génica se analizó mediante secuenciación Sanger y cuantificación por ICE (Synthego) y se confirmó mediante el análisis de expresión por citometría de flujo (CMF). Se utilizó un ensayo de liberación de calceína para medir la actividad citotóxica de las células CB-NK CAR editadas sin seleccionar y no editadas *in vitro*, frente a distintas líneas de MM con diferente expresión de HLA-E y BCMA (XG-1, U266 y MM.1S).

Resultados: Se seleccionaron dos sgRNA para cada diana desde el análisis *in silico* y se analizó la eficacia de edición génica sobre células CB-NK CAR de forma independiente. El porcentaje de interrupción del gen (KO) medido por CMF para las dianas por separado fue de 60.1% (sgRNA-1) y 76.5% (sgRNA-2) en el caso de *KLRC1* y de 60% (sgRNA-1) y 14% (sgRNA-2) en *TGFB2*, lo que llevó a la selección de la sgRNA-1 y la sgRNA-2 para *KLRC1* y *TGFB2*, respectivamente, para realizar la doble edición génica (DKO). Con la combinación de ambas guías se consiguió una reducción de la expresión de NKG2A del 68.8% (SEM ±1.89) y de *TGFB2* del 71.7% (SEM ±6.46) alcanzando un porcentaje de células NK CAR NKG2A⁻*TGFB2*⁻ del 58.9% (SEM ±2.83), sin afectar significativamente a su viabilidad. El porcentaje de transduc-

ción de BCMA-CAR se mantuvo similar y estable en un valor de 46.6% (SEM ±4.3) en la población DKO con respecto a la población control (Figura 1). No se encontraron diferencias significativas asociadas a la edición génica en el inmunofenotipo de otros receptores NK. El porcentaje de células tumorales lisadas *in vitro* fue superior en todas las líneas de MM cuando se utilizaron células DKO al obtenido con las células no editadas (XG-1 ratio E:T 2:1, 79.3% vs 40.2%; U266 ratio E:T 1:2 76.8 vs 52.4; MM.1S ratio E:T 1:2 69.1% vs 49.9%).

Conclusiones: La interrupción combinada de diferentes dianas en células CB-NK CAR mediante edición génica es una plataforma factible para mejorar la citotoxicidad y evitar resistencias independientes del CAR en MM.

CO-030

VARNIMCABTAGENE AUTOLEUCEL (VAR-CEL) IN RELAPSED / REFRACTORY ADULT B CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

Martínez-Cibrian, Nuria¹, Ortiz-Maldonado, Valentin¹, Pérez-Valencia, Amanda Isabel¹, Español-Rego, Marta¹, Gonzalez-Navarro, Europa Azucena¹, Magnano, Laura¹, Correa, Juan Gonzalo¹, Rodríguez-Lobato, Luis Gerardo¹, Martínez-Roca, Alexandra¹, Montoro Lorite, Mercedes¹, Cid, Joan¹, Lozano, Miquel¹, Castellà, Maria¹, Benitez-Ribas, Daniel¹, Pascal, Marion¹, Villamor, Neus¹, Esteve, Jordi¹, Urbano-Ispizua, Alvaro¹, Juan, Manel¹, Delgado, Julio¹

¹Hospital Clínic Barcelona

Introduction: Varnimcabtagene autoleucel (var-cel), also known as ARI-0001, an academic second generation antiCD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell, has been granted hospital exemption use by the AEMPS and PRIME designation by the EMA for patients >25 years old with relapsed or refractory (R/R) B cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) based on the results of a phase 1 clinical trial ([NCT03144583](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03144583)). Here we report updated outcomes from all R/R adult B-ALL patients treated with var-cel.

Methods: Fifty-two consecutive patients were treated with var-cel at our institution from June/17 to March/22. The target dose was 1 × 10⁶ CAR T cells/kg which was split in 3 fractions (10%, 30% and 60%). Patients underwent lymphodepletion with fludarabine (30mg/m²) and cyclophosphamide (300mg/m²) on days -6, -5 and -4. On day 0 the first fractionated dose was infused, and the following doses were infused if no toxicity occurred after 24hours from the last infusion.

Results: Among 52 patients 48% were female, median age was 35.5 years (range 19-76), 17% were Ph positive B-ALL, 29% had prior blinatumomab, 69% had prior inotuzumab and 85% had prior hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Median follow-up from infusion was 21 months (range 1.5-50).

The cytokine released syndrome (CRS) rate was 54% [95% confidence interval (CI): 39-68%], grade = 3 CRS was 8% (95% CI: 2-19%). Patients with = 5% bone marrow (BM) blasts at screening had higher CRS compared to those with < 5% blasts, 89% vs 33%, respectively (p < 0.0001). Severe (grade = 3) CRS was also higher in patients with = 5% BM blasts compared to those in morphological remission, 21% vs 0%, respectively (p = 0.027). There was no association between CRS and ferritin levels, LDH or platelet count at screening. ICANS rate was 8% (95% CI: 2-19%) with no cases of severe ICANS.

MRD-negative complete response rate on day + 28 was 90% (95% CI: 79-97%). Median progression-free survival (PFS) was 10.39 months (95% CI: 6.25-17.79). Estimated 1-year and 4-year PFS were 44% (95% CI: 31-62%) and 27% (16-46%). Median duration of B-cell aplasia was 5.1 months (95% CI: 4,11-not reached). There was no association between age (cut-off at 35 years), BM blasts, extramedullary disease, CNS involvement, LDH, platelets, ferritin, prior inotuzumab or blinatumomab and response. Median overall survival (OS) was 44 months (95% CI: 16-not reached). Estimated 1-year and 4-year OS were 74% (95% CI: 63-88%) and 40.1% (95% CI: 21-76%).

Conclusions: Var-cel had an acceptable safety profile in adult patients with R/R B-ALL. BM blasts emerged as the only factor associated with the CRS rate (all grades and grade 3 or higher). No disease or patient characteristics analysed in this study were associated with response, PFS or OS, therefore, most adult patients with R/R B-ALL could potentially benefit from var-cel treatment.

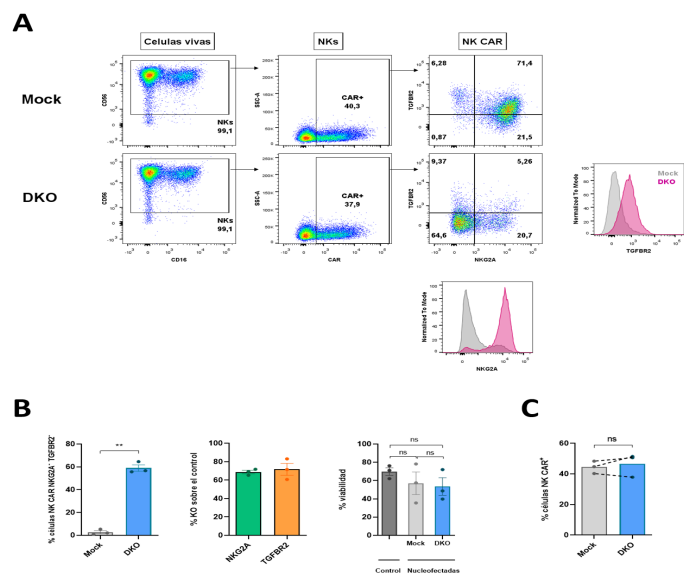


Figura 1. La interrupción combinada (DKO) de *KLRC1* y *TGFB2* mediante nucleofección de RNPs en células NK primarias derivadas de cordón umbilical es altamente eficiente. A) Diagramas de citometría de flujo representativos que muestran el porcentaje medio de células positivas y negativas a NKG2A y *TGFB2* en la población NK CAR +. B) Histogramas que muestran el porcentaje de células NK CAR + doble negativas NKG2A-*TGFB2*-, el porcentaje de KO de cada una de las dianas y la viabilidad de la población DKO en comparación con el control sin editar (mock). C) Histograma que representa la expresión del CAR en la población editada (DKO) y sin editar (mock). Los datos muestran la media ± SEM de tres donantes (n = 3). Para determinar la significación estadística se aplicó una prueba t-Student pareada. SSC, sidescatter; ns, no significativo; **, p < 0.01.

CO-031

PRE-CLINICAL DEVELOPMENT OF CART79B CELL THERAPY FOR NON-HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

Sandía, Víctor¹, Hervás-Salcedo, Rosario¹, Mateos-Gomez, Pedro Antonio², Serrano-López, Juana¹, Llamas-Sillero, Pilar¹, Solán, Laura¹, Martín-Antonio, Beatriz¹

¹Department of Experimental Hematology, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, UAM, Madrid, Spain; ²Biochemistry and Molecular Biology Unit Department of Systems Biology School of Medicine and Health Sciences University of Alcalá, Madrid, Spain

Background: CAR T cell therapy targeting CD19 (CART19) has achieved exceptional responses in Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) patients. Despite this, a proportion of patients eventually relapse due, among other causes, to the loss of expression of the CD19 antigen. This highlights the need to find new target surface antigens. On the one hand, B Cell Maturation Antigen (BCMA), the main target antigen used in CAR T cell immunotherapy against Multiple Myeloma (MM), has emerged as a promising antigen to be used in NHL. CAR T cells targeting BCMA (CART-BCMA) have shown equivalent efficacy to CART19, and no evidence of BCMA antigen loss has been reported. On the other hand, CD79B, a surface molecule expressed among the B cell lineage and highly expressed in most subtypes of NHL, seems to be another good target antigen candidate in NHL. In fact, the use of therapeutic strategies against the CD79B antigen as a target, either in the form of antibody-drug conjugates (Polatumumab vedotin) or as bispecific T cell antibodies (BiTE), have been shown to be safe and well tolerated, showing, in turn, good clinical efficacy. Additionally, loss of CD19 has been shown not to interfere with CD79B surface expression, further supporting the use of CD79B as an alternative target in NHL patients.

Aims: We decided to create in-house academic CART79B cells for the future treatment of NHL patients, to compare their efficacy to that of CART-BCMA cells and evaluate the possible loss of target antigen in tumor cells after exposure to CART cells.

Methods: We designed a 2nd generation murine CAR against CD79B starting from an in-house antibody against CD79b and adding 4-1BB as co-stimulatory domain. 'In vitro' studies were performed with NHL cell lines (Ramos, WSU and SC1), the MM cell line ARP1, and K562 as a negative control cell line. Cytotoxicity and cytokine production of CART-BCMA and CART-79B cells were evaluated after challenging tumor cells at different effector:target (E:T) ratios. Additionally, target antigen persistence in tumor cells was also determined after exposure to CART cells at low E:T ratios by flow cytometry.

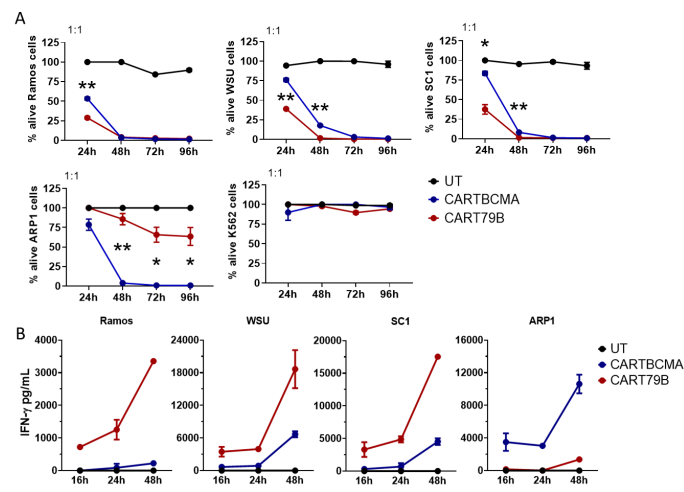


Figure 1. A. 'In vitro' cytotoxicity assays comparing the efficiency of CART-BCMA vs CART79B. **B.** 'In vitro' production of IFN-γ comparing CART-BCMA vs CART79B. Asterisks show statistically significant differences between CART-BCMA and CART79B cells * $p < 0.05$, ** $p < 0.0001$.

Results: 'In vitro' cytotoxicity assays at all E:T ratios tested showed that CART79B cells have higher activity than CART-BCMA against NHL cells, and that at the highest E:T ratio tested (1:1), CART79b cells also showed anti-MM activity (Fig. 1A). IFN- γ and TNF- α production against NHL cells was higher for CART79b cells compared to CART-BCMA cells (Fig. 1B). K562 cells, which express none of the antigens, were not eliminated by any CART cells. In any case, target antigen loss was not observed.

Summary: Pre-clinical data show that CART79B could be a brand-new effective therapy for NHL, as it has superior 'in vitro' activity compared to CART-BCMA and does not induce loss of target antigen.

Funding: The Carlos III Institute of Health (project: PI20-00991) and the Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH) provided funding this study.

CO-032

A 3-YEAR LONG EXPERIENCE OF PATIENTS WITH LARGE B-CELL LYMPHOMA TREATED WITH CD19-TARGETED CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T-CELL THERAPY AT AN ADVANCED THERAPIES UNIT IN A SINGLE CENTER

Beas, F¹, Carpio, C¹, Iacoboni, G¹, Alonso, C¹, Iraola, J², Olive, M², Luzon, C¹, Medina, I¹, Bobillo, S¹, Abrisqueta, P¹, Bosch, F¹, Barba, P¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron; ²Vall d'Hebron Institute of Oncology

Introduction: CD19 CAR T-cell therapy has become a standard treatment for relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL) due to its high durable responses and manageable toxicities. Several multicenter studies describing the outcome of these patients have been recently published. Conversely, very few single-center studies employing both homogeneous patient selection criteria and uniform treatment protocols have been reported so far.

Methods: The objective of the study was to describe the outcome and toxicities of all patients who underwent apheresis for commercial CAR T-cell therapy, including tisagenlecleucel (tisa-cel) and axicabtagene ciloleucel (axi-cel), from January 2019 until January 2022 in a University Hospital in Spain. Patients were treated in a semi-intensive care unit (ICU) environment in the Advanced Therapy Unit of the Department of Hematology. Cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity were graded according to ASTCT criteria. Efficacy was assessed as per Lugano 2014 classification, both from apheresis (intention to treat, ITT) and from infusion.

Results: A total of 107 patients underwent apheresis (70 [65%] for tisa-cel and 37 [35%] for axi-cel) and were included in the study. Eighty-five (79%) patients (50 (59%) and 35 (41%), respectively) received a CAR T-cell infusion. The main reason for not receiving the cell infusion was progressive disease (77%). Baseline characteristics from the 85 infused patients are summarized in table 1. Patients receiving tisa-cel were older, more heavily pre-treated, had a higher IPI score, more extranodal disease and higher LDH than those treated with axi-cel. Median follow-up was 12.6 months, 12.9 months for tisa-cel and 12.6 months for axi-cel.

Regarding toxicity, summarized in table 2, CRS was observed in 66 (78%) patients, 34 (68%) with tisa-cel and 32 (91%) with axi-cel ($p = 0.01$), being grade = 3 in 1 (2%) and 4 (11%) patients ($p = 0.14$), respectively. Tocilizumab for CRS was administered in 14 (28%) and 19 (54%) patients with tisa-cel and axi-cel ($p = 0.014$), respectively. Any grade of neurotoxicity was observed in 33 (39%) patients, 12 (24%) with tisa-cel and 21 (60%) with axi-cel ($p = 0.001$), being grade = 3 in 2 (4%) and 5 (14%) patients ($p = 0.63$), respectively. Corticosteroids were administered in 13 (26%) patients with tisa-cel and 22 (63%) patients with axi-cel ($p = 0.001$). Admission to ICU was required in 8 patients (9%), 4 in each group. Mortality of patients related to the procedure was 1%.

Among infused patients, overall response rate and complete responses were 26% and 24% for tisa-cel, and 71% and 54% for axi-cel, respectively. Median progression free survival (PFS) and overall survival (OS) from apheresis (ITT) were 7.5 months (2.4-12.7) and 13.6 months (7.2-20), respectively. Median PFS and OS for infused patients were 4.5 months (0.8-8.2) and 19.7 months (9.5-29.9), respectively. Comparisons between efficacy outcomes are hampered by differences in key baseline characteristics of patients receiving both products.

Conclusions: CAR T-cell therapy used as standard of care therapy for patients with R/R LBCL in an Advanced Therapy Unit in a single center in Spain showed a manageable safety profile and a low ICU need.

TABLE 1: Clinical and epidemiological characteristics of infused patients.

Characteristics	Full cohort (n = 85)	Tisa-cel (n = 50)	Axi-cel (n = 35)	P-value
Age, median (range)	57.9 (23.0–76.5)	61.9 (23.1–76.5)	55.3 (23.0–68.4)	0.006
Sex Male; n (%)	53 (62)	35 (70)	18 (51)	0.082
Origen; n (%)				0.208
Catalonia	36 (42)	24 (48)	12 (34)	
Spain & others	49 (58)	26 (52)	23 (66)	
Number of previous lines, mean (range)	2.44 (2-6)	2.6 (2-6)	2.2 (2-4)	0.01
ECOG *, n (%)				0.056
0	31 (36)	13 (26)	18 (51)	
1	48 (57)	33 (66)	15 (43)	
2-3	6 (7)	4 (8)	2 (6)	
IPI *, n (%)				0.001
0-2	45 (53)	19 (38)	26 (74)	
3-5	39 (46)	30 (60)	9 (26)	
missing	1 (1)	1 (2)		
Bulky tumor *, n (%)				0.278
NO	55 (65)	30 (60)	25 (71)	
YES	30 (35)	20 (40)	10 (29)	
Stage *, n (%)				0.489
I-II	21 (25)	11 (22)	10 (29)	
III-IV	64 (75)	39 (78)	25 (71)	
Transformed; n (%)				0.135
YES	19 (22)	14 (28)	5 (14)	
NO	66 (78)	36 (72)	30 (86)	
Extranodal sites *, n (%)				0.027
None	28 (33)	13(26)	15 (42)	
1	18 (21)	8 (16)	10 (29)	
≥2	39 (46)	29 (58)	10 (29)	
LDH *, n (%)				0.004
<2xULN	58 (68)	28 (56)	30 (86)	
>2xULN	27 (32)	22 (44)	5 (14)	
Bridging therapy; n (%)				0.004
YES	69 (81)	46 (92)	23 (66)	
NO	15 (18)	4 (8)	11 (31)	
Missing	1 (1)		1 (3)	
Primary Refractory; n (%)				0.105
YES	52 (61)	27 (54)	25 (71)	
NO	33 (39)	23 (26)	10 (29)	
Previous HCT; n (%)				0.826
NO	55 (65)	31 (62)	24 (68)	
AUTO	27 (32)	17 (34)	10 (29)	
ALLO	2 (2)	1 (2)	1 (3)	
Missing	1 (1)	1 (2)		

* At LD chemotherapy starting date

Bulky tumor: tumor ≥7cm, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HCT: hematopoietic cell transplantation, IPI: international prognostic index, LDH: Lactate dehydrogenase

TABLE 2: Toxicities of infused patients

	Full cohort (n = 85)	Tisa-cel (n = 50)	Axi-cel (n = 35)	P-value
CRS; n (%)				
Any grade	66 (78)	34 (68)	32 (91)	0.01
Grade ≥3	5 (6)	1 (2)	4 (11)	0.14
Neurotoxicity; n (%)				
Any grade	33 (39)	12 (24)	21 (60)	0.001
Grade ≥3	7 (8)	2 (4)	5 (14)	0.63
Tocilizumab; n (%)	33 (39)	14 (28)	19 (54)	0.014
Corticosteroids; n (%)	35 (41)	13 (26)	22 (63)	0.001
ICU admission; n (%)	8 (9)	4 (8)	4 (11)	0.59

CRS: cytokine release syndrome ICU: intensive care unit

CO-033

DETECCIÓN, MONITORIZACIÓN Y CINÉTICA CELULAR DE LINFOCITOS T-CAR CIRCULANTES EN NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULA B.

Sierro Martínez, Belén^{#1}, García Calderón, Clara Beatriz^{#1}, García Guerrero, Estefanía^{*1}, Delgado Serrano, Javier¹, Molino Quintana, Águeda¹, Reguera Ortega, Juan Luis¹, Guijarro Albaladejo, Beatriz¹, Sanoja Flores, Luzalba¹, Reinoso Segura, Marta¹, Pérez Simón, Jose Antonio¹, Caballero Velázquez, Teresa^{*1}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, UGC de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío and Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) and Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Universidad de Sevilla.

Introducción: La terapia celular con linfocitos T-CAR ha demostrado ser un tratamiento disruptivo en el campo de la hematología, especialmente en neoplasias malignas de células B. Sin embargo, menos del 50% de los pacientes con linfoma mantienen respuesta a largo plazo, por lo que es necesario evaluar posibles biomarcadores que predigan la respuesta o toxicidad del tratamiento. El objetivo del presente estudio es la optimización de la detección de los linfocitos T-CAR19 y su caracterización inmunofenotípica con objeto de correlacionarlo con parámetros clínicos.

Métodos: Se generaron células CD19 CAR_IBIS académicas a partir de linfocitos T de donantes sanos. Además, se analizaron mediante citometría de flujo muestras de aféresis, productos T-CAR comerciales (Tisagenlecleucel o Axicabtagene ciloleucel) y sangre periférica tras la infusión de 22 pacientes con linfoma B difuso de célula grande o leucemia linfoblástica aguda B.

Resultados: 6 y 9 pacientes alcanzan remisión completa y respuesta parcial, respectivamente al mes post-infusión; a 1 año la supervivencia libre de evento (SLE) fue del 73%. En primer lugar, se validaron distintos anticuerpos para la detección del CAR identificando el reactivo óptimo para cada producto (Figura 1A). Los linfocitos T-CAR se monitorizaron post-infusión y se obtuvo la cinética celular con una mediana de expansión de 7 días (rango 7-11) con 79,95 células CAR/uL (20,57-1019,24) (Figura 1B). En el día de máxima expansión, no se aprecian diferencias significativas en los porcentajes de subpoblaciones *naïve*/memoria/efector en los linfocitos T circulantes (no CAR) versus las células CAR. Sin embargo, las células CAR presentaron un nivel significativamente superior de expresión de marcadores de activación (CD69 +), proliferación (Ki67 +), citotoxicidad (CD107a +) y agotamiento (PD1 + TIM3 +, PD1 + LAG3 +) con respecto a los linfocitos T (Figura 1C). En análisis longitudinal, se objetiva mayor ratio CD4/CD8 en el producto de infusión frente al momento de máxima expansión, tanto en linfocitos

Figura 1

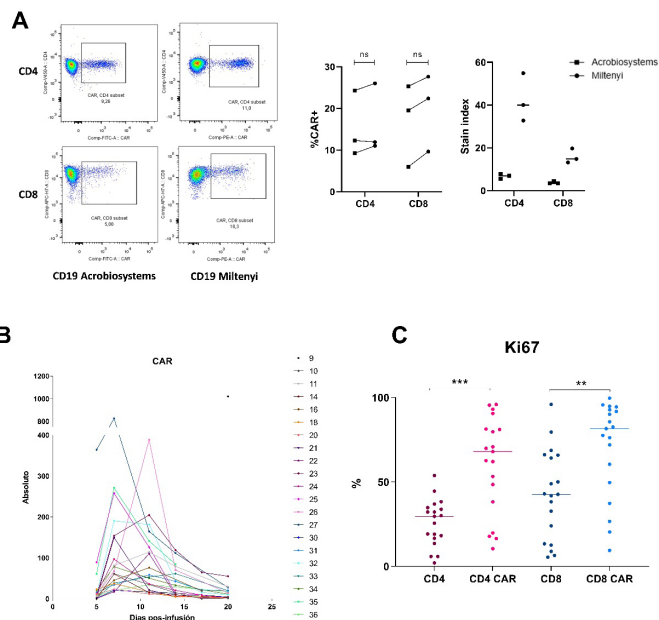
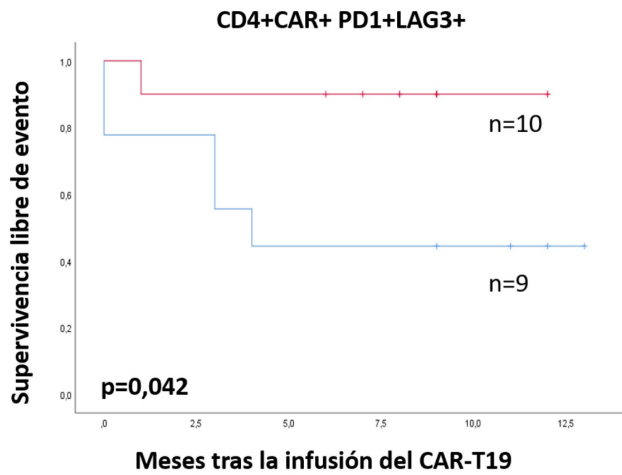


Figura 2



T ($p < 0.01$) como en células CAR ($p < 0.05$). Además, en el producto de infusión se observó una menor proporción de población naïve ($p < 0.01$) y mayor de memoria periférica ($p < 0.05$) en células CD8 frente al momento de máxima expansión.

En cuanto a eficacia, la menor expresión de PD-1 y LAG-3 en linfocitos CAR CD4 identifica pacientes con un pronóstico adverso: SLE a 1 año 90% para los pacientes con $> 5,2\%$ de CAR PD-1 / LAG-3 pos vs 44% para pacientes con una expresión por debajo de ese nivel ($p = 0,04$) (Figura 2); así mismo, los pacientes con una expresión de CD107 en linfocitos CAR CD8 $< 6\%$ tuvieron una SLE de 89% vs 50% para aquellos con una expresión mayor ($p = 0.06$). Finalmente, dentro de la población de linfocitos T no CAR en el momento de máxima expansión, la cantidad de linfocitos T dobles negativos también fue un factor pronóstico: SLE 100% para pacientes con $> 3,2\%$ de CD4-CD8- versus 50% para pacientes por debajo de ese valor ($p = 0,032$).

Conclusiones: La mediana de máxima expansión de células CAR *in vivo* se sitúa a 7 días pos-infusión, momento en el que se observa un mayor nivel de activación, proliferación y citotoxicidad en las células CAR frente a los linfocitos T. Los marcadores de agotamiento en la población CAR permiten identificar de manera precoz grupos pronósticos y podrían utilizarse para guiar actuaciones terapéuticas antes de la recaída.

SEHH - LEUCEMIAS

CO-034

NUEVOS INHIBIDORES DE DESACETILASAS, CM-444 Y CM-1758, MODULAN LA ACETILACIÓN DE PROTEÍNAS EPIGENÉTICAS NO HISTÓNICAS PARA INDUCIR LA ACTIVIDAD DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN ESENCIALES PARA UNA TERAPIA DIFERENCIADORA EFICAZ EN LA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

San José-Enériz, Edurne¹, Gimenez-Camino, Naroa¹, Rabal, Obdulia¹, Miranda, Estibaliz¹, Garate, Leire¹, García, Fernando², Saez, Elena¹, Vilas-Zornoza, Amaia¹, San Martín, Patxi¹, Valcárcel, Luis Vitores³, Tamariz-Amador, Luis Esteban⁴, Martínez-Calle, Nicolás⁴, Larrayoz, María José⁵, Calasanz, María José⁵, Muñoz, Javier², Martín-Subero, Jose Ignacio⁶, Pineda-Lucena, Antonio¹, Oyarzabal, Julen¹, Agirre, Xabier¹, Prosper, Felipe⁴

¹CIMA Universidad de Navarra; ²Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; ³TECNUN Universidad de Navarra; ⁴Clínica Universidad de Navarra; ⁵CIMA LabDiagnostics Universidad de Navarra; ⁶IDIBAPS

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal heterogénea caracterizada por una rápida proliferación de precursores mieloides que han perdido su capacidad de diferenciación. A pesar de los grandes avances clínicos conseguidos, el fracaso del tratamiento sigue siendo muy alto. La terapia diferenciadora presenta un gran potencial pero, a pesar del éxito del ATRA en la leucemia

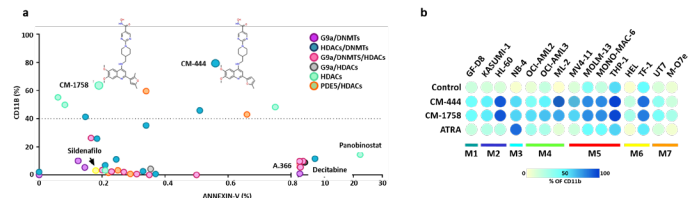


Figure 1. Diferenciación de células de LMA tras el tratamiento con CM-444 y CM-1758. a) Expresión de CD11b y detección de Anexina V en la línea celular HL-60 para las 50 moléculas pequeñas epigenéticas. b) Análisis de la diferenciación celular mediante la medición de CD11b por citometría de flujo en un panel de 15 líneas celulares de LMA pertenecientes a diferentes subtipos (M1 a M7, según clasificación FAB). Las células fueron tratadas diariamente con $\frac{1}{4}$ GI50 de cada compuesto durante 48 horas. El ATRA se utilizó como referencia de terapia de diferenciación.

promielocítica aguda, un único subtipo de LMA, éste no es eficaz en ningún otro subtipo. Debido a ello resulta muy interesante el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento de diferenciación más eficaces para la LMA. Por otro lado, es ampliamente conocido que las alteraciones epigenéticas juegan un papel muy importante en el desarrollo del cáncer. Debido a ello, el estudio de las enzimas epigenéticas se ha convertido en un área muy importante para el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer. Por tanto, nuestro objetivo es el desarrollo de pequeñas moléculas frente a enzimas epigenéticas con el fin de inducir diferenciación en la LMA.

Métodos: En este estudio hemos analizado el potencial de diferenciación de 50 moléculas epigenéticas pertenecientes a distintas series químicas desarrolladas por nuestro grupo, usando CD11b como marcador de diferenciación mieloide.

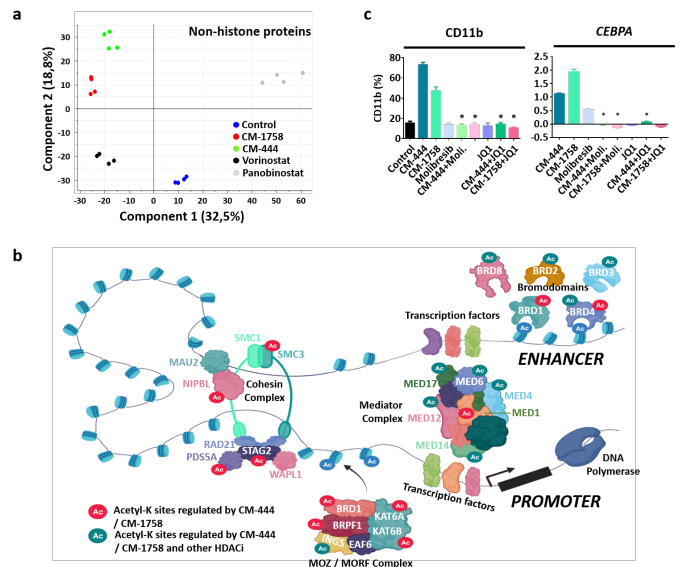


Figura 2: Acetilación diferencial de proteínas no histonas, clave en el mecanismo molecular que subyace a la inducción de diferenciación en la LMA tras el tratamiento con CM-444 y CM-1758. a) Gráfica de componentes principales del análisis de datos de acetilación de proteínas no histonas en la línea ML-2 tras el tratamiento con CM-444, CM-1758, Panobinostat o Vorinostat en comparación con células ML-2 no tratadas. b) Representación de los complejos proteicos altamente acetilados por CM-444 y CM-1758. c) Análisis de la diferenciación celular mediante la medición de CD11b por citometría de flujo (izquierda) y expresión de CEBPA medida mediante Q-PCR tras tratar las células ML-2 diariamente con $\frac{1}{4}$ GI50 de CM-444, CM-1758, Molibresib, JQ1 y la combinación de CM-444 o CM-1758 con Molibresib o JQ1 durante 48h. Las barras de error indican s.d. de tres replicas biológicas. La significación estadística se calculó mediante una prueba t de Student de dos colas. n.s. = no significativo; *valor $p \leq 0,05$.

Resultados: Hemos identificado y caracterizado dos novedosos inhibidores de lisina desacetilasas (DACi), CM-444 y CM-1758, con gran capacidad de inducir diferenciación mieloide, tanto *in vitro* como *in vivo*, a dosis no citotóxicas en líneas celulares de LMA pertenecientes a distintos subtipos de la enfermedad, independientemente de sus alteraciones genéticas (**Fig 1a-b**). Esta diferenciación estaba asociada con la inducción de CD11b, una menor expresión de *MYC*, la sobreexpresión de los factores de transcripción (FT) que gobiernan la diferenciación mieloide así como con cambios morfológicos. Además, ambos compuestos inducen *ex vivo* de forma eficaz la diferenciación de blastos derivados de pacientes con LMA. Nuestros compuestos fueron mucho más eficaces a la hora de promover la diferenciación de las células de LMA que los DACi comerciales (Panobinostat, Vorinostat, Entinostat, Tubastatina, Quisinostat). El análisis del acetiloma realizado tras el tratamiento con CM-444 y CM-1758 en comparación con Panobinostat y Vorinostat nos mostró que el CM-444 y CM-1758 inducían de forma diferencial la acetilación de proteínas no-histónicas específicas (**Fig 2a**). De forma interesante, CM-444 y CM-1758 inducía la acetilación de proteínas de bromodominio (BRDs), especialmente de BRD4 y BRD1, y de otras proteínas no histónicas implicadas en el complejo regulatorio de la cromatina enhancer-promotor (**Fig 2b**). Hemos demostrado que esta regulación de la acetilación es esencial para la inducción de FT claves para la diferenciación mieloide, jugando un papel muy importante en la diferenciación inducida por CM-444 y CM-1758 en células de LMA. (**Fig 2c**).

Conclusión: En resumen, hemos desarrollado y caracterizado nuevos compuestos epigenéticos con una alta capacidad diferenciadora de la LMA, pudiendo resultar una eficaz terapia diferenciadora para ser testada en la LMA.

CO-035

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MEDIANTE EL USO DE UN MODELO DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO. CASO PRÁCTICO EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL.

Gómez-Llobell, Marina¹, Martínez-García, María², Gómez-Centurió, Ignacio³, Martín-Rojas, Reyes¹, Silva, Pablo⁴, Chicano, María¹, Bailén, Rebeca¹, Oarbeascoa, Gillen¹, Carbonell, Diego⁴, Muñiz, Paula¹, Rodríguez-Macias, Gabriela⁴, Font, Patricia¹, Conde, Diego⁴, Fernández-Caldas, Paula¹, Anguita, Javier⁴, Diez-Martín, Jose Luis¹, Olmos, Pablo⁴, Buño, Ismael¹, Kwon, Mi¹, Martínez-Laperche, Carolina¹

¹Servicio de Hematología, Hospital general universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid; ³Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones de la Universidad Carlos III, Madrid.; ⁴Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid.

Introducción: La estratificación pronóstica de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) se basa en características citogenéticas y moleculares. La incorporación de técnicas como la *next generation sequencing* (NGS) ha permitido un mayor conocimiento del perfil mutacional. Ante el volumen de datos que proporcionan estas técnicas, surge la necesidad de desarrollar nuevos métodos de análisis. En este contexto, la aplicación de modelos de aprendizaje automático puede ser clave en el manejo y exploración de grandes bases de datos y la creación de modelos predictivos. El objetivo de este estudio es mostrar, sobre un caso práctico, el potencial de dichos métodos, aplicando un modelo no supervisado para identificar grupos de pacientes con características similares.

Métodos: Se seleccionaron de forma retrospectiva pacientes adultos con nuevo diagnóstico de LMA en nuestro centro entre 2010-2021 (n = 295). Se recogieron 25 variables al diagnóstico, clínicas (*recuento de leucocitos, porcentaje de blastos...*), genéticas (NPM1 mutado, FLT3 mutado...), pronósticas (*riesgo de la ELN 2017 y riesgo citogenético NCCN*) y demográficas. Asimismo, se recogieron datos de panel mieloide de 118 pacientes, descritos en 8 grupos funcionales. En el análisis se aplicó un modelo bayesiano no paramétrico de variable latente para datos heterogéneos, denominado General Latent Feature Model (GLFM)(Valera et al. 2017). Se trata de un modelo no supervisado que permite capturar la estructura latente de un conjunto de muestras, responsable de generar las características observadas. Proyecta los datos en un número reducido de activaciones (variables binarias) que resumen el perfil del paciente al diagnóstico e identifica conjuntos de pacientes con patrones de activaciones similares.

	Clusterización con variables clínicas, demográficas, genéticas y pronósticas al diagnóstico	
	CLUSTER 0 (N = 104)	CLUSTERS 1, 2, 3 (N=191)
Leucocitos	38832,98 ± 41813,51	30471,25 ± 68596,23
Blastos en sangre periférica	60,30 ± 22,49	18,61 ± 25,48
Blastos en médula ósea	72,42 ± 17,80	44,08 ± 21,21
LDH	431,37 ± 305,77	454,60 ± 609,87
Edad	59,66 ± 17,14	67,42 ± 14,35
Hemopatía previa	11,54 %	40,84 %
NPM1 mut	40,38 %	16,75 %
FLT3 mut	ITD 22,12 % TKD 1,90 % BAJO 36,54 %	ITD 12,57 % TKD 0,52 % BAJO 24,09 %
Riesgo NCCN	INTERMEDIO 50,96 % ALTO 12,5 %	INTERMEDIO 49,21 % ALTO 28,70 %
ELN	BAJO 31,65 % INTERMEDIO 35,58 % ALTO 28,84 %	BAJO 13,61 % INTERMEDIO 43,98 % ALTO 41,36 %

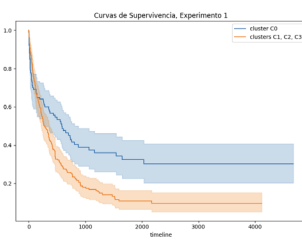


Tabla 1. Tabla descriptiva de clusterización con variables clínicas, demográficas, genéticas y pronósticas al diagnóstico. Figura 1. Curvas de supervivencia Co vs agrupación de clusters 1, 2 y 3.

	Clusterización con variables clínicas variables clínicas, demográficas, genéticas y pronósticas, con NGS (grupos funcionales) al diagnóstico	
	CLUSTER 0 (N = 52)	CLUSTER 1 (N = 66)
Leucocitos	6793,88 ± 8245,12	8084,38 ± 1406,07
Blastos en sangre periférica	61,91 ± 24,34	11,03 ± 12,60
Blastos en médula ósea	76,00 ± 19,25	49,08 ± 18,19
LDH	454,01 ± 274,79	397,02 ± 195,48
Edad	55,09 ± 19,51	66,58 ± 17,58
Hemopatía previa	5,81 %	44,81 %
NPM1 mut	51,92 %	6,69 %
CM (Chromatin Modifiers: ASXL1 mut)	0 %	31,81 %
MTF (Myeloid Transcription Factors: RUNX1 mut)	15,38 %	24,24 %
STG (Signal Transduction Genes: FLT3 mut, NRAS mut, PTEN mut)	55,77 %	19,20 %
Riesgo NCCN	BAJO 43,31 % ALTO 11,54 %	BAJO 21,21 % INTERMEDIO 56,66 % ALTO 22,73 %
ELN 2017	BAJO 40,31 % INTERMEDIO 36,73 % ALTO 26,92 %	BAJO 6,69 % INTERMEDIO 54,75 % ALTO 38,59 %

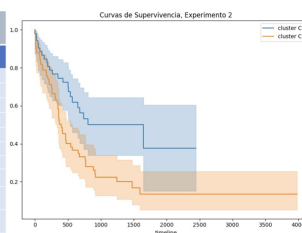


Tabla 2. Tabla descriptiva a de clusterización con variables clínicas, demográficas, genéticas y pronósticas, incluyendo NGS (como grupos funcionales) al diagnóstico. Figura 2. Curvas de supervivencia de clusters 0 y 1.

Resultados: Se realizó un primer análisis con la cohorte completa (n = 295) aplicando dicho modelo sobre las 25 variables recogidas al diagnóstico: 18 clínicas, 4 genéticas y 3 demográficas. Se obtuvo una primera agrupación en 4 clusters (C0, C1, C2 y C3) con diferencias pronósticas. Dado que los clusters C1, C2 y C3 presentaban pronósticos similares, se agruparon para simplificar el análisis (Tabla 1, Figura 1). Posteriormente, se realizó un segundo análisis con 118 pacientes incorporando los datos de NGS. En este caso se obtuvieron 2 clusters (C0 y C1) con diferencias pronósticas concordantes con los perfiles descritos en la literatura (Tabla 2, Figura 2). En concreto, C1 se asoció con mayor edad, menos leucocitos, más citogenética adversa, mayor número de variantes en ASXL1 o RUNX1 y con peor resultado en términos de supervivencia global que el C0. La incorporación de los datos de NGS influyó en la caracterización de estos nuevos clusters de manera predictiva.

Conclusión El empleo del GLFM permitió identificar, partiendo de datos diagnósticos, grupos con diferencias pronósticas concordantes con las agrupaciones descritas en la literatura. Aunque nuestros resultados están limitados por el tamaño de la muestra, sugieren que la aplicación de modelos de aprendizaje automático en LMA podría jugar un papel relevante en el futuro del estudio y estratificación de riesgo de esta patología.

CO-036

IMPACTO DE LAS MUTACIONES CONCOMITANTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y MUTACIÓN DE NPM1: INFLUENCIA DE FLT3-TKD

Bataller, Alex¹, Ramil, Guillermo², Guijarro, Francesca¹, Oñate, Guadalupe², Martínez-Roca, Alexandra¹, López-Guera, Mónica¹, Garrido, Ana², Cortés-Bullich, Albert¹, Jiménez-Vicente, Carlos¹, Esteban, Daniel¹, Castaño-Diez, Sandra¹, Díaz-Beyá, Marina¹, Artigas, Alicia², Zamora, Lurdes³, Pratcorona, Marta², Colomer, Dolors¹, Sierra, Jordi², Esteve, Jordi¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ³Institut Català d'Oncologia

Introducción: Los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación de *NPM1* sin co-mutación de tipo *FLT3*-ITD o con una ratio *FLT3*-ITD baja son considerados de riesgo favorable según la clasificación *European LeukemiaNet* 2017 (ELN 2017). Sin embargo, durante el seguimiento, un número importante de pacientes presentará un fracaso molecular (FM), persistencia o reaparición de enfermedad residual medible [ERM] y/o una recaída hematológica (HemR). El patrón

CO-037

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE (ERM) PERSISTENTE/RECAÍDA CON VENETOCLAX + HIPOMETILANTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): EXPERIENCIA PRELIMINAR.

Martínez-Roca, Alexandra¹, Jiménez-Vicente, Carlos;López-Guerra, Mónica¹, Bataller, Alex¹, Castaño Díez, Sandra¹, Esteban, Daniel;Gujarro, Francesca¹, Cortes-Bullich, Albert;Rodríguez Lobato, Luis Gerardo¹, Ortiz-Maldonado, Valentín¹, Gallego, Cristina;Díaz-Beyá, Marina¹, Colomer, Dolors¹, Fernández-Avilés Francesc¹, Esteve, Jordi¹

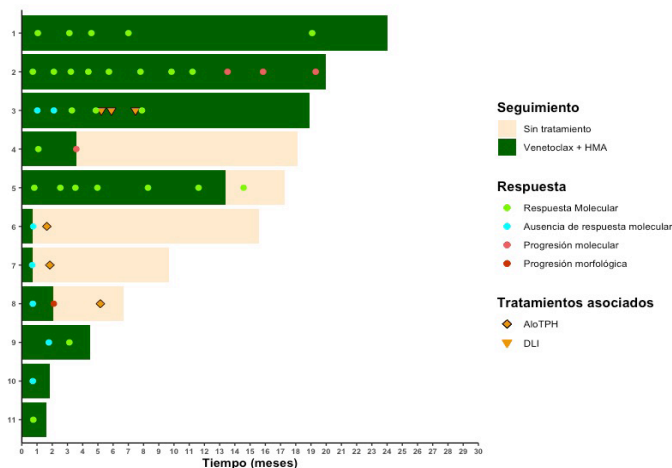
¹Hospital Clínic Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

Introducción: La persistencia o reaparición de la enfermedad residual medible (ERM) en puntos críticos del tratamiento (tto) de la LMA se asocia a un riesgo elevado de recaída y una menor supervivencia. Por otra parte, la intervención anticipada (*preemptive*) en el momento de persistencia/reaparición de ERM (ERM R/R) podría prevenir la recaída hematológica.

En este contexto, planteamos un estudio piloto de tto. anticipado con el esquema venetoclax (VEN) + hipometilantes (HMA) en pacientes con ERM R/R tras quimioterapia (QT) de consolidación según protocolo CETLAM-12 o tras trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos (aloTPH).

MÉTODOS: Estudio retrospectivo que incluye pacientes de un único centro (HCB) tratados desde 2020 con el esquema VEN + HMA por ERM R/R en puntos críticos pre-definidos. Para el análisis de la ERM se utilizó PCR de transcripción inversa (qRT-PCR) cuantitativa de *NPM1* y *CBFB::MYH11*, y citometría de flujo multiparamétrica (CFM) en el resto de casos, con una sensibilidad de 0.1% (ELN, Heuser M et al, Blood 2021). Se evaluó el gen de fusión *KMT2A-MLLT10* en una paciente, y, en otro paciente, se complementó el análisis de ERM mediante CFM con *droplet digital* PCR (ddPCR) utilizando una sonda específica de *IDH1* R132. Las dosis de tratamiento de VEN + HMA fueron las estándar utilizadas en el VIALE-A (DiNardo C, et al, N Engl J Med 2020).

Resultados: Se han tratado 11 pacientes por ERM R/R: 6 afectos de LMA con *NPM1* (LMA *NPM1*m) tras QT intensiva, 3 pacientes

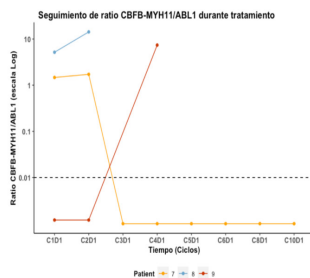
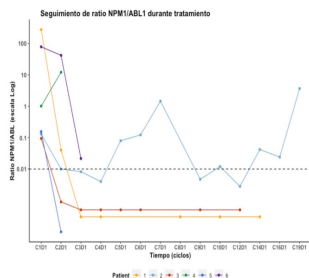


Conflicto de intereses:

MRA: Asesorías: Bristol Myers Squibb, Abbvie. Gastos de viajes, congresos: Gilead, Kyte, Abbvie, Janssen. Ponente: Gilead, Abbvie, JVC: Gastos de viajes y congreso: Abbvie, MLG: No refiere, CBA: No refiere, CDS: No refiere, ED: No refiere, GF: No refiere, CBA: Gastos de viajes y congreso: Gilead, Janssen, RLLG: No refiere, MOV: No refiere, GC: No refiere, BDM: consultoría/ponente o gastos congreso: Abbvie, Astellas, Jazz P, Novartis, Pfizer, Bristol-Celgene, CD: No refiere, FAF: No refiere, EJ consultoría: Abbvie, Astellas, Jazz P, Novartis, Pfizer, Celgene; becas de investigación: Novartis, Jazz P. Soporte económico proporcionado por Abbvie para implementación de programa de atención domiciliaria de venetoclax.

con LMA con *CBFB::MYH11*, una paciente con LMA con reordenamiento *KMT2A-MLLT10* tras aloTPH, y un paciente con LMA con cambios relacionados con mielodisplasia con alta carga ERM pre-alotPH. Se detallan las características en la tabla adjunta. De los 6 pacientes con LMA *NPM1*m, 5 lograron una respuesta que se mantiene con una duración >1 año en 3 de ellos, con recaída ERM en un paciente y aloTPH en el paciente no respondedor. Hasta la fecha, ninguno ha presentado recaída hematológica. De los 3 pacientes con LMA *CBFB::MYH11*, 1 paciente presenta una respuesta prolongada tras 21 ciclos de tto, mientras que los otros 2 pacientes no presentaron respuesta y han recibido aloTPH tras recaída hematológica (n = 1) o se encuentra pendiente del mismo en RC ERM persistente (n = 1). Finalmente, los otros 2 pacientes no presentaron respuesta y recibieron otra línea de tratamiento (FLAG-IDA + aloTPH y aloTPH, respectivamente). La respuesta de ERM se logró en los entre el 1º y 3º ciclo en 5/6 pacientes; en un único caso la mejor respuesta se observó en el 14º ciclo. La cinética de ERM durante el tratamiento se muestra en las figuras adjuntas.

Conclusiones: El régimen de VEN + HMA mostró potencial erradicador de ERM R/R en una proporción significativa de pacientes con LMA de riesgo ELN favorable, como LMA *NPM1*m. La duración de las respuestas y la eficacia de este régimen en otros subtipos deberán explorarse en el marco de estudios clínicos específicos.



Caso	Edad/sexo	Diagnóstico OMS	Régimen QT previo	Riesgo ELN	AlloTPH previo.	Marcador ERM	Co-mutaciones (NGS)	ERM pre (%)	Mejor respuesta EMR	Ciclos a mejor respuesta	Número de ciclos Ven/HMA	Tratamiento post Ven/HMA
1	74/F	LAM NPM1	CETLAM-12 Olutasenib (IDH1i)	Favorable	No	qRT-PCR NPM1	IDH1 SH2B3	2,51	RCMoI	2	19	No
2	76/M	LAM NPM1	CETLAM-12 (+ MIDO)	Favorable	No	qRT-PCR NPM1	DNMT3A NPM1 FLT3	0,3	RCMoI	14	18	No
3	61/M	LAM NPM1	CETLAM-12	Favorable	No	qRT-PCR NPM1	DNMT3A NPM1	0,0094	RCMoI	1	12	No
4	56/M	LMMC-2/LMA NPM1	CETLAM-12 (+ MIDO)	Favorable	No	qRT-PCR NPM1	TET2 NPM1 FLT3-ITD	1,01	NR	NA	1	AlloTPH secuencial
5	68/F	LAM NPM1	CETLAM-12 (+ MIDO)	Favorable	No	qRT-PCR NPM1	DNMT3A NPM1 FLT3-ITD	0,1551	RCMoI	1	2	No
6	80/F	LMANPM1mut	CETLAM-12. AZA (7 años).	Favorable	No	qRT-PCR NPM1	IDH1 NPM1 ASXL1	78,069	RP (ERM bajo nivel)	2	2	No
7	52/F	LMA inv(16)/CBF- b::MYH11 + BCR- ABL	I + C/HIDACX2 + Dasati- nib + AlloTPH. ILDx2. FLAG + TIT. DLX1. FLAG + GO + TIT + RDT	Favorable	SI	qRT-PCR CB- FB-MYH11	Sin mutaciones adicionales	1,47	RCMoI	3	21	ILD
8	59/M	LAM inv(16) / CBF::MYH11	CETLAM-12 (+ MIDO)	Favorable	No	qRT-PCR CB- FB-MYH11	FLT3-TKD KRAS	5,17	NR	NA	2	Pend AlloTPH secuencial
9	41/F	LMA inv(16) / CBFB/MYH11	CETLAM-12 (+ MIDO) IDA-FLAG + Alo-TPH. ARAC + GO	Favorable	SI	qRT-PCR CB- FB-MYH11	GATA2 CEBPA PHF6	Indetect- able	NR	NA	11	FLAG- venetoclax AlloTPH
10	49/F	LAM t(10;11) KMT2A::MLLT10	CETLAM-12 (+ MIDO) + Alo-TPH.	Desfavorable	SI	CFM + PCR KTM2A-MLLT10	KTM2A-MLLT10 KRAS	0,25	NR	NA	2	IDA-FLAG HIDACX1 AlloTPH
11	68/M	LAM con CRMD	CETLAM-12 (+ MIDO)	Intermedio	No	CFM + ddPCR IDH1	DNMT3 IDH1 UZAF1 TET2 CALR	2,5	NR	NA	1	AlloTPH

M: Masculino, F: Femenina, LAM: Leucemia mieloide aguda,, LAM CRMD: LAM con cambios relacionados con mielodisplasia, Mido: Midostaurina, HIDAC: Ara C a altas dosis, I + C: Idarubicina + citarabina, AZA: Azacitidina, AlloTPH: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ILD: Infusión de linfocitos del donante, IDA-FLAG: idarubicina - fludarabina y citarabina, GO: Gemtuzumab orgazinomicina, NGS: Next Generation Sequencing, ER:: enfermedad residual mesurable, RCMoI: Respuesta molecular, RP: Respuesta parcial, NR: No respuesta, estable, NA: No alcanzada

CO-038

LA UTILIZACIÓN DE CF-DNA COMO MATERIAL DE PARTIDA PARA LOS ESTUDIOS DE EMR POR NGS EN LMA MEJORA LA SENSIBILIDAD DEL MÉTODO CON RESPECTO A LAS CTC.

Álvarez Sánchez-Redondo, Noemí¹, Dorado, Sara², Martín, Alejandro; Rufián, Laura¹, Garrido, Vanesa¹, Giménez, Alicia¹, Moreno, Laura¹, Heredia, Yanira; Martínez-López, Joaquín³, Barrio, Santiago⁴, Ayala, Rosa³

¹1. Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i + 12), Unidad de Investigación Clínica en Tumores Hematológicos H120-CNIO, CIBERONC.; ²3. Departamento de Ciencia e Ingeniería Informática. Universidad Carlos III, Madrid. 4. Altum Sequencing Co., Madrid.; ³4. Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i + 12), Unidad de Investigación Clínica en Tumores Hematológicos H120-CNIO, CIBERONC. 2. Universidad Complutense de Madrid.; ⁴4. Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i + 12), Unidad de Investigación Clínica en Tumores Hematológicos H120-CNIO, CIBERONC. 4. Altum Sequencing Co., Madrid.

Introducción: La cuantificación de Enfermedad Mínima Residual (EMR) es un marcador relevante que permite detectar pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con alto riesgo de recaída. El método de referencia de EMR en LMA es la cuantificación de células tumorales de médula ósea (MO), y se está incorporando a los protocolos clínicos el estudio de células tumorales circulantes (CTC) en sangre periférica (SP). Sin embargo, el cfDNA como biomarcador de EMR no ha sido validado.

Objetivo: El propósito del estudio es evaluar el uso de cfDNA mediante NGS como nuevo método de cuantificación de EMR en LMA y comparar su aplicación con el uso de CTCs de SP en el seguimiento de la enfermedad.

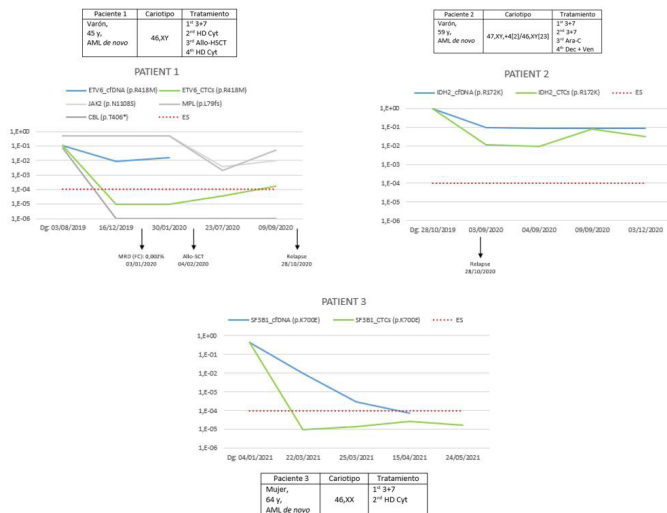
Métodos: Se han incluido 28 pacientes con LMA y analizado 96 muestras de seguimiento. El perfil mutacional de tres de los pacientes se definió mediante NGS al diagnóstico utilizando un panel de 42 genes implicados en patologías mieloides. Se seleccionaron las mutaciones somáticas y se realizó la cuantificación de EMR en biopsia líquida combinando células totales (WBC) y cfDNA. Ambas fracciones se diferenciaron informáticamente mediante la inclusión de marcajes moleculares en la primera amplificación por PCR. Se analizaron 18 muestras de seguimiento con un umbral de positividad de EMR de 1×10^{-4} (Onecha E et al. Haematologica 2019). Se utilizó una media de 66ng de cfDNA y 660ng de gDNA de WBC. Los resultados se compararon con los obtenidos por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) en MO.

Resultados: Paciente 1: se detectaron al diagnóstico cuatro variantes en los genes CBL (VAF = 7,4%), MPL (50%), JAK2 (51,5%) y ETV6 (10,6%) en MO. La variante asociada a leucemia que afecta a ETV6 se seleccionó como biomarcador de EMR y se detectó en cfDNA (0,86%) tras la consolidación 1. El resultado de EMR por CFM en MO fue también positivo (0,002%), siendo negativo en CTC-SP por NGS. Se realizó un seguimiento de las variantes no asociadas a la leucemia (JAK2, MPL, CBL). Dichas alteraciones mostraron niveles de VAF constantes en la remisión previa al trasplante. Tras el trasplante, la VAF de JAK2 y MPL se correlacionó con el quimerismo del donante estudiado por métodos convencionales. La VAF de CBL estuvo por debajo del umbral de sensibilidad (0,01%) durante todos los seguimientos. Este resultado indica que CBL se asoció con la leucemia, afectando a un subclon sensible al tratamiento.

Paciente 2: se detectaron variantes en los genes IDH2 (92%), RUNX1 (43%) y DNMT3A (49%) al diagnóstico. La mutación IDH2 fue seleccionada como biomarcador de EMR, con una VAF del 9,4% en recaída, correlacionándose con el recuento de blastos del 10% definido por CFM en MO. En este momento, la EMR-MO por CFM fue del 0,011%.

Paciente 3: las mutaciones SF3B1 (43%) y EPAS1 (49%) se detectaron mediante NGS en MO al diagnóstico. La variante asociada a la leucemia (SF3B1) se observó en el cfDNA (0,0003) en la primera muestra de seguimiento, siendo negativa en los siguientes puntos de seguimiento. La EMR por CTCs y CFM-MO también fueron negativas. Este paciente no ha recaído hasta la fecha (tiempo de seguimiento = 6 meses).

Conclusión: La cuantificación de EMR basada en el uso de cfDNA por NGS ofrece resultados prometedores y, en el futuro, podría ser una buena opción para el seguimiento de la enfermedad o la detección temprana de recaídas. En la reunión se presentarán los resultados de toda la serie.



CO-039

USO CONCOMITANTE DE MIDOSTAURIN Y PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL

López-Esteban, Miguel¹, Gómez Centurión, Ignacio¹, Conde Royo, Diego¹, Catala Bardisa, Eva¹, Font López, Patricia¹, Oarbeascoa Royuela, Gillen¹, Bailén Almorox, Rebeca¹, Fernández-Caldas González, Paula¹, Alarcón Tomás, Ana¹, Anguita Velasco, Javier¹, Díez Martín, José Luis¹, Kwon, Mi¹

¹HGU Gregorio Marañón

Introducción: Midostaurin aumenta la supervivencia en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación de FLT3. El metabolismo de este fármaco ocurre principalmente a través de las enzimas CYP3A4. Los azoles son inhibidores potentes de la familia CYP3A4. El posaconazol tiene indicación como profilaxis de la infección fúngica invasiva (IFI) en los pacientes con LMA en inducción. Por tanto, en este grupo de pacientes existen potenciales interacciones entre ambos tratamientos, aumentando los efectos adversos de midostaurin, aunque la evidencia disponible en la literatura es escasa.

Objetivos: Describir la experiencia de nuestro centro sobre el uso concomitante de midostaurin y profilaxis antifúngica en pacientes con LMA.

Métodos: De forma retrospectiva, se recopilaron datos de las historias clínicas de todos los pacientes tratados con midostaurin en nuestro centro desde 2017 hasta 2022.

Resultados: Entre 2017 y 2022, 20 pacientes con LMA con mutación en FLT3 recibieron tratamiento con midostaurin (según la clasificación WHO 2016: 8 LMA con mutación de NPM1, 8 LMA NOS, 2 leucemias agudas de linaje ambiguo, 1 LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, 1 mastocitosis sistémica con LMA asociada). Se administró midostaurin en un total de 43 ciclos.

De ellos, 10 pacientes (22 ciclos) recibieron profilaxis antifúngica con micafungina para evitar la interacción entre azoles y midostaurin. En este grupo se describieron 5 exantemas de origen farmacológico, 3 elevaciones de transaminasas y 1 parada cardiorrespiratoria sin relación con el fármaco. Cinco pacientes interrumpieron el tratamiento con midostaurin, 2 por intolerancia digestiva y 3 por hepatotoxicidad. Se identificó 1 IFI de brecha en este grupo.

Por otro lado, 10 pacientes (21 ciclos) recibieron profilaxis antifúngica con posaconazol de forma concomitante al tratamiento con midostaurin, optando por una estrategia de monitorización clínica, analítica y electrocardiográfica diaria. Seis pacientes sufrieron exantema farmacológico y 4 pacientes toxicidad hepática. Cuatro pacientes discontinuaron midostaurin (2 por intolerancia digestiva, 1 por hepatotoxicidad y 1 por falta de respuesta). No se describió ningún paciente con prolongación del intervalo QT ni fue necesaria la interrupción del tratamiento por esta causa. Se diagnosticaron 3 IFI de brecha.

En ninguno de los dos grupos apareció toxicidad pulmonar atribuible al tratamiento.

Estrategia	Profilaxis con micafungina										Profilaxis con posaconazol y monitorización									
N (ciclos)	10 (22)										10 (21)									
Diagnóstico	FM	NOS	NOS	NOS	NPM1	NPM1	NPM1	NPM1	NPM1	NPM1	CRMD	FM	Mast	NOS	NOS	NOS	NOS	NOS	NPM1	NPM1
Eventos cardíacos																				
Toxicidad pulmonar																				
Exantema cutáneo																				
Toxicidad hepática																				
Discontinuación																				
IFI																				

TABLA 1. Pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que recibieron midostaurin. En la columna de la izquierda, pacientes en estrategia de profilaxis con micafungina. En la columna de la derecha, pacientes con estrategia de profilaxis con posaconazol y monitorización clínica, analítica y electrocardiográfica. En rojo, eventos adversos durante el tratamiento con midostaurin. Discontinuación de midostaurin: en azul, a causa de toxicidad; en naranja, a causa de intolerancia oral; en amarillo, a causa de falta de respuesta. En verde, pacientes con diagnóstico de infección fúngica invasiva. CRMD: LMA con cambios relacionados con mielodisplasia. FM: LMA de fenotipo mixto. IFI: infección fúngica invasiva. Mast: mastocitosis sistémica con LMA asociada. N: número de pacientes. NOS: LMA not otherwise specified. NPM1: LMA con mutación de NPM1.

Discusión: Aunque el tamaño muestral es reducido, no hay diferencias en la frecuencia de efectos adversos entre el grupo tratado concomitantemente con azoles y en el que se evitó la combinación. Además, no se identificó ningún caso de prolongación de intervalo QT ni de toxicidad pulmonar, dos efectos que se han relacionado con el aumento de exposición a midostaurin. Sin embargo, sí se diagnosticaron IFI en ambos grupos, lo que pone de relieve la importancia de la profilaxis antifúngica en esta situación clínica.

Conclusión: La administración concomitante y monitorizada de midostaurin y posaconazol ha sido segura y no ha conducido a efectos adversos graves en nuestro centro.

CO-040

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE RNAm DE BCL2 EN MÉDULA ÓSEA AL DIAGNÓSTICO Y TRAS TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON LMA

Rodríguez Medina, Carlos¹, Florido Ortega, Yanira², Sanchez Sosa, Santiago¹, Bilbao Syero, Cristina², Santana, Guillermo¹, Santana Lopez, Gonzalo¹, Torres Ochando, Melissa¹, Gonzalez Pinedo, Leslie³, Veiga Vaz, Alvaro¹, Mezquita Romero, Lucía¹, Stuckey, Ruth⁴, Cionfrini, Antonia¹, Fiallo, Dolly⁴, Lemes Castellano, Angelina¹, Segura Díaz, Adrian¹, Perera Alvarez, Maria del Mar¹, Gomez Casares, María Teresa¹
¹HUGC Dr Negrín; ²HUGC Dr Negrón; ³HUGC Dr Negrín; ⁴HuGC Dr Negrín

Introducción: La Leucemia Mieloblástica aguda (LMA) son neoplasias mieloides caracterizadas por la proliferación y el bloque madurativo de progenitores. La apoptosis es una de las vías moleculares en los que la terapia dirigida antiBCL2 con fármacos como venetoclax ha tenido impacto.

Objetivos: Estudio de los cambios de expresión de BCL2 tras quimioterapia intensiva (QI) o con tratamiento dirigido (venetoclax) y del impacto en la probabilidad de supervivencia (SG) de estos cambios en pacientes con LMA.

Método: Estudio retrospectivo para medir niveles de expresión del RNAm BCL2 en médula ósea (MO) al diagnóstico en pacientes con LMA de novo sometidos a QI entre 2012 y 18 y tras recuperación de QI y en un segunda cohorte de pacientes no candidatas a QI tratados con azacitidina-venetoclax tanto en 1ª como 2ª línea.

El estudio se realizó en muestras de MO, mediante qPCR-RT, primers descritos en literatura y ABL gen control. Los datos clínicos se obtuvieron mediante revisión de historia. El análisis estadístico se realizó con SPSS 14.

Resultados: Se identificaron 130 pacientes < 70 años con LMA y QI (todos 7 + 3) con muestra de MO en la que se determinó nivel expresión de BCL2 y 13 pacientes no candidatos QI. La mediana de edad grupo QI fue 53 años (16-69) y para no QI 70 (46-89). La distribución por sexos fue 57% varones en grupo QI y 54% en no QI.

Distribución por riesgo según ELN2017 fue 23% favorable, 36% intermedio y 41% adverso (grupo QI)

Los niveles de expresión de RNAm BCL2 al diagnóstico para ambas cohortes y grupos genéticos se resumen en tabla 1 apreciándose solo tendencia a mayores niveles en pacientes con CG Adverso o con mutaciones IDH1/IDH2, aunque sin significación.

El descenso en el cambio de expresión de BCL2 tras primer ciclo de QI se estudió en 70 pac (54%QI) y en 7/13 de cohorte no QI (55%). Se observaron descensos significativos en todos los subgrupos pero mayo-

TABLA 1

Cohorte paciente con quimioterapia intensiva		Expresión BCL2 al momento del diagnóstico		Expresión BCL2 tras primer ciclo quimioterapia				
	n	Expresión BCL2 diagnóstico		N	Expresión BCL2 tras primer ciclo	Descenso relativo	P	
Cohorte entera	130	1.59 (1,4-1,79)		70	0.94 (0,75-1,13)	41%	<0,001 T Student	
CG Favorable	9	1.21 (0,76-1,67)	No ps	8	0.69 (0,27-1,11)	40%	0,06 U Mann	
CG Intermedio	93	1.56 (1,36-1,77)		52	1.03 (0,8-1,28)	37%	0,001 T Student	
CG Fav-inter	102	1.53 (1,34-1,72)		60	0.99 (0,76-1,21)	36%	<0,001 T Student	
CG Adverso	28	1,81 (1,18-2,44)		14	0,74 (0,42-1,1)	60%	0,005 U Mann	
	n	Positivo	Negativo					
NPM1	35 pos/94	1,45 (1,21-1,69)	1,65 (1,39-1,91)	P 0,25				
FLT3	28/103	1,55 (1,22-1,88)	1,6 (1,36-1,84)	P 0,5	24	1,07 (0,63-1,52)	26%	0,012 U Mann
IDH 1/2	8 pos /41 neg	2 (0,26-3,75)	1,46 (1,18-1,75)	P 0,23	6	0,58 (0,08-1,1)	74%	0,039 U Mann
NPM1 IDH1/2	43 pos/32neg	1,53 (1,2-1,87)	1,45 (1,12-1,79)	P >0,5	30	0,98 (0,62-1,34)	36%	0,025 T Student

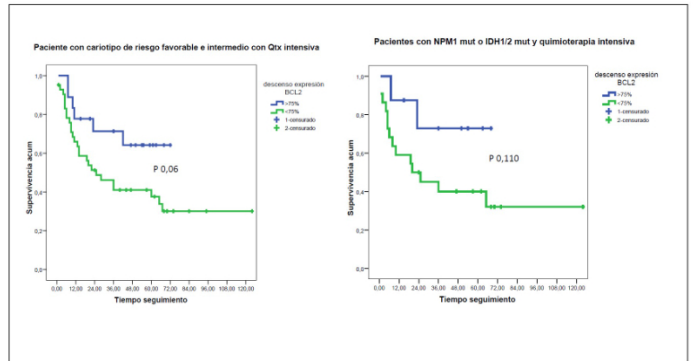
Cohorte paciente con tratamiento azacitidina y venetoclax					
	n	Expresión BCL2 diagnóstico		N	Expresión BCL2 tras primer ciclo
Cohorte entera	13	1,86 (0,42-3,3)		7	0,69 (0,32-1,05)
IDH1/2	8	2,48 (0,05-4,91)		5	0,82 (0,33-1,31)

Cohorte pacientes con quimioterapia intensiva. Estudio de supervivencia global

	n	Supervivencia Global en meses	
Cohorte entera	130	21 (9,7-32,2)	
CG Favorable	9	61 (31,9-90,2)	P 0,05
CG Intermedio	93	27 (8,5-45,5)	
CG Adverso	28	8 (5-10,9)	

Estudio de supervivencia global en meses según niveles de expresión tras primer ciclo de quimioterapia intensiva

	n	Descenso expresión >75% respecto Dx	Descenso expresión <75% respecto Dx	
Cohorte entera	74	44 (33,1-59,7)	22m (5,8-38,2)	P 0,2
Riesgo FAV-INT	60	NR	25 m (7,7-42,2)	P 0,06
Intermedio	52	NR	25m (12,1-37,8)	P 0,09
Adverso	14	7 m (0-16,6)	9 m (0-23,1)	P 0,25
NPM1	23	45m (27,4-62,7)	10 m (0-30,5)	P 0,2
FLT3	21	11m (0-20,5)	19m (0-40,6)	P >0,5
NPM1 IDH1/2	30	NR	20m (0-42,2)	P = 0,110



res en CG adverso (60% descenso) o mut IDH1/2 (74%) para QI y del 63% global en la cohorte de no QI, enriquecida en pac con mut IDH1/2 (8/13 pac)(tabla 1).

En SG no hubo diferencias según niveles al diagnóstico, pero si en aquellos con mayor descenso expresión tras 1º ciclo de QI (tabla 2). Se dividieron en dos grupos: descenso de expresión >75% vs descenso = 75%. El impacto en pac con CG intermedio o con mut IDH1/2 bordean la significación, pero con datos a largo plazo bastante sólidos a favor del mayor descenso(ver gráfico 1).

Limitaciones: Naturaleza retrospectiva. El escaso tamaño muestral ha impedido análisis por subgrupos y de supervivencia. Los datos de expresión de RNAm no pueden ser extrapolables a otras cohortes por carecer de puntos corte estandarizados

Conclusiones: Niveles de expresión BCL2 al diagnóstico no mostraron diferencias significativas en los distintos grupos, solo tendencia a ser mayores en CG adverso o mutación IDH1/IDH 2

Los cambios en niveles de expresión tras QI fueron significativos y más pronunciados en pacientes IDH1/IDH2

Pacientes con descenso en la expresión superior al 75% y cariotipo intermedio o mutaciones en NPM1 o IDH1, IDH2, mostraron una tendencia a mayor SG.

En no candidatos a QI, el uso de venetoclax se asoció a descensos significativos en expresión de BCL2 en especial en IDH1/IDH2

Los niveles de expresión de BCL2 pueden ser un biomarcador predictor de respuesta tanto a QI como con iBCL2.

CO-041

ESTUDIO DESCRIPTIVO Y SEGUIMIENTO DE EMR POR CMF Y RT-PCR EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CBF SEGÚN PROTOCOLO LMA CBF PETHEMA 2016/2019

Aparicio Pérez, Clara¹, González Teomiro, Ana Camila¹, Jiménez Nájara, Francisco¹, Olivares Pérez, Belén¹, Martín Calvo, Carmen¹, Sánchez García, Joaquín², Serrano López, Josefina²

¹Hospital Universitario Reina Sofía; ²Hospital Universitario Reina Sofía / Instituto Maimónides de investigación (IMIBIC)

Introducción: La LMA es una neoplasia clonal heterogénea. Solo dos alteraciones citogenéticas, además de t(15;17), se asocian a un pronóstico favorable: t(8;21) y la inv(16)/t(16;16). Ambos transcritos engloban genes que codifican heterodímeros del “core binding factor” (CBF) implicados en la transcripción nuclear y que pueden ser detectados por técnicas de RT-PCR.

La RT-PCR se emplea para la monitorización de enfermedad mínima residual (EMR), tanto en muestras de médula ósea (mo) como en sangre periférica (sp), por su mayor sensibilidad, comparado con la citometría de flujo (CMF). Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha presentan cierta heterogeneidad en sus resultados.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio descriptivo de los pacientes LMA CBF diagnosticados en nuestro centro y comparar el seguimiento EMR por CMF y RT-PCR en pacientes con LMA CBF según protocolo PETHEMA 2016/19.

Pacientes, material y métodos: Se incluyen 30 pacientes diagnosticados en HURS-Córdoba de LMA CBF entre dic 2004 y feb 2022 y tratados con los sucesivos esquemas de PETHEMA-LAM. Se recogen variables clínico-biológica, de tratamiento y seguimiento y se analizan en el programa estadístico SPSS v23.

Para el seguimiento de EMR se utiliza CMF en MO y determinación de los transcritos RUNX-RUNX1T1 y CBFβ-MYH 11 en SP o MO

Tabla 1: Características clínico-biológicas y tratamiento

Variable	Cohorte total (N = 30)
Edad (años)	
Mediana (rango)	48 (2-74)
Mayores 60 años (%)	
>60 años	10 (33,3)
≤60 años	20 (66,7)
Sexo (%)	
Femenino	15 (50)
Masculino	15 (50)
Diagnóstico (%)	
De novo	28 (23,5)
S-AML	3 (6,5)
Hiperleucocitosis (%)	
Sí	5 (16,6)
No	25 (83,4)
Subtipo FAB (%)	
M1	2 (6,6)
M2	15 (50)
M4	10 (33,4)
Displasia multilinea	3 (10)
Cariotipo diagnóstico (%)	
inv(16); t(16,16)	11 (36,6)
t(8;21)	19 (63,4)
Tratamiento intensivo	
Protocolos previos	22 (71)
2016	4 (12,9)
2019	5 (16,1)
Tipo respuesta inducción	
Remisión completa	23 (76,6)
Rci/RP	7 (23,4)
Trasplante	
Autólogo	6 (20)
Alogénico	9 (30)
EMR preTPH	
Negativa	9 (60)
Positiva	5 (33,4)
No disponible	1 (6,6)
Situación preTPH	
1ª remisión completa	10 (66,6)
2ª remisión completa	5 (33,4)

mediante RT-PCR en los pacientes diagnosticados a partir de 2016 y sujetos a dicho protocolo de seguimiento.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue 48 años, 11 presentaron t(16,16)/inv(16) y 19 t(8,21). Las variables clínico-biológicas y de tratamiento se recogen en la **Tabla 1**.

La mediana de seguimiento de la serie global fue 63 meses. La estimación de supervivencia global (SG) al final del seguimiento fue 73,4% con una estimación media 162,31 meses y con mediana de supervivencia no alcanzada (**Figura 1.A**).

El análisis de SG muestra mayor SG en los pacientes con inv (16) respecto t(8,21) (88,9% vs 65,4%)(**Figura 1.B**); en los que reciben gemtuzumab ozogamicin (GO) respecto protocolos previos (88,% vs 71,1%)(**Figura 1.C**) aunque sin alcanzar la significación estadística.

La supervivencia libre progresión (SLP) de la serie global al final del seguimiento fue 67% con una estimación media de 153,11 meses y mediana de supervivencia no alcanzada (**Figura 1.D**) con mayor SLP en los pacientes que reciben GO vs protocolos previos(85,7 vs 62,4%)(**Figura 1.E y F**) sin resultar estadísticamente significativo.

A partir del protocolo PETHEMA-2016 se comienza con seguimiento de EMR según RT-PCR en muestras pareadas de MO y SP; además de CMF en MO. Los resultados y evolución de estos pacientes aparecen reflejados en la **Figura 2**.

De estos 11 pacientes, 2 recayeron tras finalizar el tratamiento de consolidación ambos con RT-PCR positiva en SP tras la inducción y primera

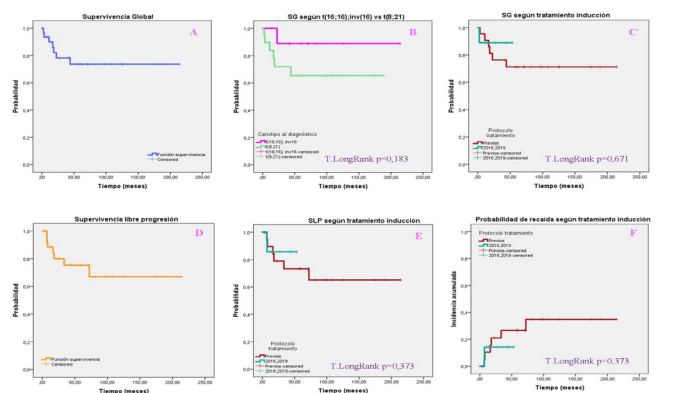


Figura 1. Análisis de supervivencia global (SG) en la serie global (A), según cariotipo diagnóstico (B) y tratamiento inducción (C) y supervivencia libre progresión (SLP) en serie global (D) y según tratamiento de inducción (E) y probabilidad de recaída (F)

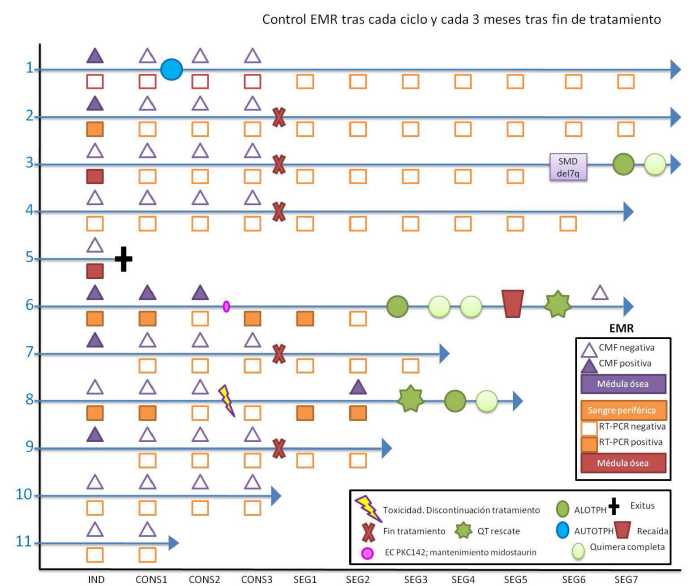


Figura 2: Seguimiento de EMR mediante CMF y RT-PCR en pacientes con LMA CBF según protocolo PETHEMA 2016/19

consolidación mientras que la CMF o RT-PCR positiva en MO no parece relacionarse con el riesgo de recaída.

Conclusiones: Nuestros resultados corroboran el mejor pronóstico de este subtipo de LMA con mayor SG y SLP.

En nuestra serie, se observa una mayor supervivencia en los pacientes tratados con los nuevos protocolos que incluyen GO, aunque no sea estadísticamente significativo, podría justificarse por el pequeño número de pacientes y el menor seguimiento en este grupo.

El seguimiento con RT-PCR en SP podría establecer mejor el riesgo de recaída tras la inducción y primera consolidación que la CMF o RT-PCR en MO aunque son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes que corroboren nuestros resultados.

CO-042

SEGURIDAD Y EFICACIA PRELIMINARES DE BGB-11417, UN INHIBIDOR POTENTE Y SELECTIVO DEL LINFOMA DE LINFOCITOS B 2 (BCL2), EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Shortt, Jake¹, Simon, Jose Antonio Perez², Montesinos, Pau³, Tan, Shuh Ying⁴, Cannell, Paul⁵, Ng, Teng Fong⁶, Fong, Chun Yew⁷, Ramanathan, Sundra⁸, Rajagopal, Rajeev⁹, Leitch, Sophie¹⁰, Gasiorowski, Robin¹¹, Grove, Carolyn¹², Lenton, Douglas¹³, Tan, Peter¹⁴, DiNardo, Courtney¹⁵, Cheng, Si¹⁶, Liu, Yuan¹⁶, Co, Melannie¹⁶, Chan, Wai Y.¹⁶, Simpson, David¹⁶, Wei, Andrew H.¹⁴

¹School of Clinical Sciences, Monash University and Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València, Spain; ⁴St Vincent's Hospital Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia; ⁵Fiona Stanley Hospital, Murdoch, Western Australia, Australia; ⁶Gold Coast University Hospital, Southport, Queensland, Australia; ⁷Austin Health, Heidelberg, Victoria, Australia; ⁸The Saint George Hospital-Kogarah, Kogarah, New South Wales, Australia; ⁹Middlemore Hospital, Auckland, New Zealand; ¹⁰North Shore Hospital, Auckland, New Zealand; ¹¹Concord Repatriation General Hospital, Concord West, New South Wales, Australia; ¹²Linear Clinical Research & Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, Western Australia, Australia; ¹³Orange Health Service (Central West Cancer Care Centre), Orange, New South Wales, Australia; ¹⁴One Clinical Research, Nedlands, Western Australia, Australia; ¹⁵University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ¹⁶BeiGene (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai, China and BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA

Introducción: BCL2, un regulador clave de la apoptosis, se expresa de forma anómala en muchas neoplasias malignas hematológicas. El inhibidor altamente selectivo de BCL2, BGB-11417, demostró una actividad antitumoral más potente que venetoclax en estudios preclínicos. Aquí se presentan los resultados preliminares de BGB-11417 + azacitidina en la LMA.

Métodos: BGB-11417-103 (NCT04771130) es un estudio en curso fase Ib/II, global, de escalado de dosis/expansión. Pacientes elegibles son aquellos con LMA sin tratamiento previo (ST) que no son aptos para quimioterapia de inducción intensiva o con LMA en recaída/refractoriedad al tratamiento (R/R) y que no han recibido tratamiento previo con azacitidina o inhibidores de BCL2. Los pacientes recibieron 40 mg (cohorte 1), 80 mg (cohorte 2) o 160 mg (cohorte 3) de BGB-11417 durante 10 días + azacitidina (75 mg/m²) durante 7 días. El ciclo 1 tuvo una fase de aumento de dosis gradual de BGB-11417 de 4 días. Se evaluaron la toxicidad limitante de la dosis (TLD) hasta el día 28 (no hematológica) y el día 42 (hematológica), los acontecimientos adversos (AA) surgidos durante el tratamiento y las respuestas según los criterios de la European LeukemiaNet de 2017.

Resultados: A fecha de 10 de enero de 2022, se habían incluido 27 pacientes (cohorte 1: n = 6; cohorte 2: n = 15; cohorte 3: n = 6). Después del corte de datos del 10 de enero de 2022, se han incluido 5 pacientes en 2 centros actualmente activos en España. En todos los pacientes, la mediana de edad fue de 80 años (ST: n = 18) y 70 años (R/R: n = 9) y el 44% presentaba cariotipo adverso. Con una mediana de seguimiento de 2,1 meses y una mediana de duración del tratamiento de 1,8 meses (intervalo 0,3 a 7,6), 2 de 23 pacientes evaluables presentaron TLD (neutropenia de grado 4 y trombocitopenia de grado 4, ambos en la cohorte 2) que no cumplieron los criterios de seguridad de interrupción. Un paciente de la cohorte 3 con enfermedad renal crónica presentó síndrome de lisis tumoral analítico asintomático que se resolvió en 4 días. Los AA no hematológicos más frecuentes fueron estreñimiento (37%) y reacción en el lugar de la inyección de azacitidina (33%). Los AA hematológicos de grado = 3 más frecuentes fueron neutropenia (44%), trombocitopenia (41%) y anemia (37%). Ningún paciente tuvo reducción

de dosis de BGB-11417. Diez pacientes interrumpieron el tratamiento debido a AA (n = 3), para someterse a trasplante (n = 3), a causa de la retirada (n = 2) o debido a la progresión de la enfermedad (n = 2). Las tasas de RC/RCh fueron del 56% (ST) y del 44% (R/R). La mediana del tiempo hasta la RC fue de 1,31 y 3,75 meses para la LMA ST y R/R, respectivamente. Siete de 9 RC tuvieron lugar al final del ciclo 1.

Conclusiones: Los datos preliminares indican que el tratamiento durante 10 días con BGB-11417 + azacitidina se toleró bien con una actividad prometedora en la LMA. La mayoría de los AA fueron de grado bajo en severidad. Se produjeron dos TLD en 3 niveles de dosis probados. BGB-11417 + azacitidina dio lugar a una mayoría de RC al final del ciclo 1 y se toleró bien en la LMA.

CO-043

TRASPLANTE ALOGÉNICO VERSUS MANTENIMIENTO CON MIDOSTAURIN VERSUS W&W EN LMA FLT3 MUTADO

De la Fuente, Adolfo¹, Diaz Beya, Marina², Beneit, Paola³, Fernandez Moreno, Ainhoa⁴, Arnan Sangerman, Montserrat⁵, Garrido, Ana⁶, Vives Polo, Susana⁷, Garcia Fortes, Maria⁸, Sampol Mayol, Antonia⁹, Labrador, Jorge¹⁰, Garcia Guinon, Antoni¹¹, Gil Cortes, Cristina¹², Bergua, Juan¹³, Olave, Mayte¹⁴, Amigo Lozano, Maria de la Luz¹⁵, Ortin Font, Xavier¹⁶, Vall Llovera, Ferran¹⁷, Pereiro Sanchez, Maria¹⁸, Diaz Lopez, Antonio¹⁹, Serrano, Josefina²⁰, Sayas Lloris, Maria Jose²¹, De Laiglesia Lorenzo, Almudena²², Bargay LLeonart, Joan²³, Estévez Fernández, Mónica¹⁹, Tormo, Mar²⁴

¹MD Anderson Cancer Center Madrid; ²H. U. Clinic IDIBAPS, Barcelona; ³H. U. San Juan de Alicante; ⁴H. Central de Asturias, Oviedo; ⁵ICO Hospitalet L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁶H. de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁷ICO H. Germans Trias i Pujol, Barcelona; ⁸H. Virgen de la Victoria, Málaga; ⁹H. U. Son Espases, Palma de Mallorca; ¹⁰H. U. de Burgos, Burgos; ¹¹H. U. Arnau de Vilanova, Lleida; ¹²H. U. General de Alicante, Alicante; ¹³H. U. San Pedro de Alcántara, Cáceres; ¹⁴H. U. Lozano Blesa, Zaragoza; ¹⁵H. U. Morales Meseguer, Murcia; ¹⁶H. U. Verge de la Cinta Instituto Perz Virgili, Tortosa; ¹⁷H.U. Mutua Terrassa, Barcelona; ¹⁸Complejo Hospitalario Universitario de Ourense - CHUO; ¹⁹Fundación MD Anderson Madrid; ²⁰H. U. Reina Sofía, Córdoba; ²¹H. U. Doctor Peset; ²²Hospital Universitario Puerta De Hierro Majadahonda Madrid; ²³Hospital Universitario Son Espases; ²⁴Clinico Universitario Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia

Introducción: La presencia de mutaciones FLT3-ITD en LMA se considera un factor de riesgo desfavorable (ELN2017, Dohner et al, Blood 2017) y el trasplante alogénico ha sido el estándar de tratamiento para estos pacientes durante décadas. Midostaurin (Midos) es un inhibidor de FLT3 tipo I de 1º generación aprobado en combinación con quimioterapia intensiva para el tratamiento de LMA FLT3 mutado, el ensayo RATIFY contemplaba realizar mantenimiento con Midos (M-Midos) pero no exploraba esta estrategia de forma aleatorizada (Stone et al, N Engl J Med 2017).

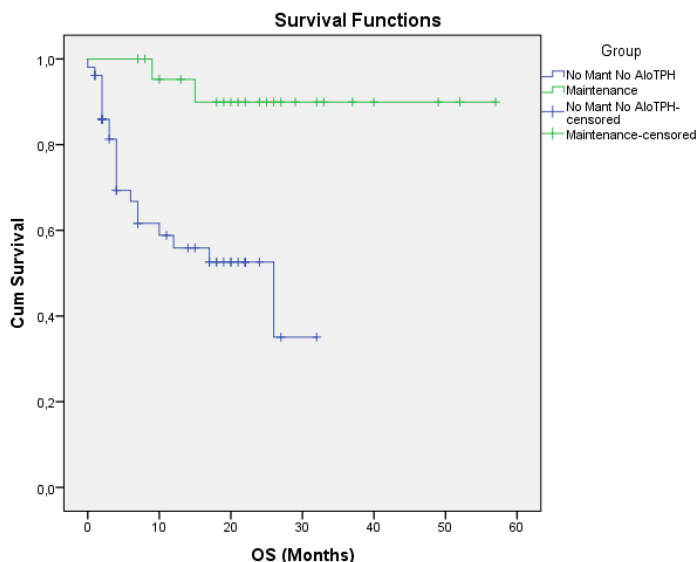
Objetivos: Los objetivos de este estudio son analizar la seguridad y efectividad del M-Midos en pacientes con LMA FLT3 mutado en práctica diaria, comparar trasplante alogénico vs M-Midos vs W&W y evaluar factores de riesgo.

Métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo multicéntrico (MDA-AML-2018-06) en 27 centros españoles, criterios de inclusión: Edad = 18 años, diagnóstico de LMA FLT3 mutado según criterios

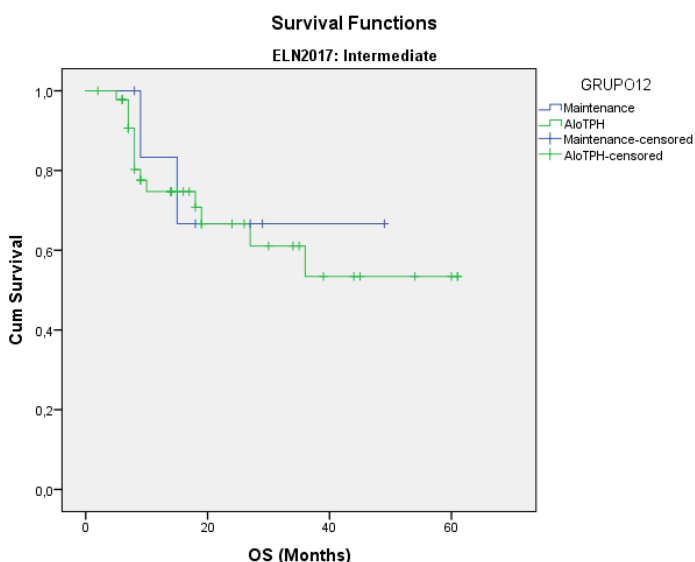
Table 1 Pacientes que alcanzaron RC tras Inducción1 y/o Inducción2

	Total n 144 (3p en tratamiento)		
	Maintenance	alloSCT	W&W
Total	24	76	41
Madian Age	61 (31–73)	51 (18–69)	56 (23–76)
ELN2017 Low	16	11	21
ELN2017 Int	7	45	16
ELN2017 High	0	16	3
Lost	1	4	1

ELN2017 low y ELN2017 Int: Mantenimiento vs W&W



ELN2017 Int: mantenimiento vs alloSCT



WHO y haber recibido tratamiento con Midos en combinación con quimioterapia intensiva entre junio de 2016 y diciembre de 2020. Analizamos respuestas según criterios ELN2017, seguridad según v4.0 de la escala CTCAE y SG mediante Kaplan-Meier. Análisis estadístico utilizando SPSS v 20.0.

Resultados: Un total de 175 (93M) han sido incluidos en este análisis, edad mediana 53 (18-73) años. Mediana SG no alcanzado, SG-24meses 68%. Del total 144 (81.4%) pacientes alcanzaron RC tras Inducción1/2, realizaron consolidación alloSCT 76p, M-Midos 24p y vigilancia W&W 41p (tabla 1).

Seguridad durante el mantenimiento un caso de alargamiento QT que precisó interrupción de Midos. No casos de neutropenia febril, no muertes relacionadas con M-Midos.

La clasificación ELN2017 permite identificar grupos con diferencias en SG en las tres estrategias, alloSCT, M-Midos y W&W.

En el grupo de pacientes ENL2017 de riesgo bajo e intermedio el M-Midos frente a W&W resulta en un beneficio significativo para SG (p0.001). En el grupo de pacientes ELN2017 intermedio M-Midos vs alloSCT no resulta en diferencias para SG.

Conclusiones: Este estudio confirma en practica diaria la seguridad del mantenimiento con Midos tras quimioterapia intensiva. Hemos observado un beneficio para SG al realizar mantenimiento Midos frente a W&W en los pacientes de riesgo ELN2017 bajo e intermedio.

CO-044

INFECCIONES DURANTE EL TRATAMIENTO DE VENETOCLAX E HIPOMETILANTES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Brillembourg Helena¹, Jiménez-Vicente Carlos¹, Martínez-Roca Alexandra², Bataller Alex¹, Castaño-Díez Sandra¹, Guijarro Francesca¹, Esteban Daniel¹, Cortés-Bullich Albert¹, Guinetti Katia¹, De Daniel Anna¹, Guardia Ares¹, Zugasti Inés¹, García-Vidal Carolina¹, Fernández-Avilés Francesc¹, Diaz-Beyá Marina¹, Puerta-Alcalde Pedro¹, Esteve Jordi¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

Introducción: El régimen de baja intensidad basado en la combinación de venetoclax (inhibidor de BCL-2) e hipometilantes (VEN + HMA) se ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea de los pacientes con LMA no elegibles para quimioterapia intensiva y en una opción frecuente de tratamiento de rescate. La toxicidad extrahematológica es inferior a la observada con quimioterapia intensiva, aunque la mielotoxicidad es muy frecuente en los primeros ciclos, por lo que la incidencia de infecciones es elevada en las primeras fases del tratamiento. Aquí, describimos la prevalencia de infecciones y su relación con las medidas profilácticas como prevención de su aparición en una serie de pacientes tratados con VEN + HMA en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Se han analizado de manera retrospectiva pacientes con diagnóstico de LMA que han recibido un mínimo de 1 ciclo completo de tratamiento con VEN asociado a un HMA (azacitidina o decitabina) desde marzo de 2019 hasta abril del 2022.

Consideramos como complicación infecciosa la fiebre asociada a: una neutropenia grado 4 (< 500 neutrófilos/mm³, neutropenia febril sin foco); infecciones bacterianas y virales documentadas (cultivos con aislamientos microbiológicos); infecciones fúngicas posibles, probables o documentadas (según las definiciones del consenso EORTC/MSGERC 2021).

Resultados: Se han analizado un total de 76 pacientes, de los cuales 28 (37%) recibieron VEN + HMA (n = 28) en primera línea y el resto

Tabla 1.

Características	Todos (N=76) (%)	LMA 1L (n=28) (36.8%)	LMA R/R (n=48) (63.1%)
Edad, mediana (rango)	71 (23-84)	74 (23-84)	69 (28-83)
Sexo			
Masculino	47 (61.8)	20 (71.5)	27 (56.3)
Femenino	29 (38.1)	8 (28.5)	21 (43.7)
Diagnóstico			
Leucemia mieloide aguda	74 (97.4)	28 (100)	46 (95.9)
Leucemia de linaje mixto T/mieloide	2 (2.6)	0 (0)	2 (4.2)
Riesgo genético según ELN2017 (solo diagnóstico de LMA)			
Favorable	14 (18.9)	2 (7.1)	12 (26.1)
Intermedio	11 (14.9)	3 (10.7)	8 (17.4)
Adverso	49 (66.2)	23 (82.2)	26 (61.5)
Número de líneas previas			
0	28 (36.8)	28 (100)	0 (0)
1	31 (40.8)	0 (0)	31 (64.6)
2	14 (18.4)	0 (0)	14 (29.2)
>2	3 (4)	0 (0)	3 (6.2)
Hipometilante previo, no. (%)	27 (35.5)	0 (0)	27 (56.3)
Hipometilante asociado a Ven, no. (%)			
Azacitidina	50 (65.8)	22 (78.6)	28 (58.3)
Decitabina	26 (34.2)	6 (21.4)	20 (41.7)
Número de ciclos completados, no. (%)			
1-2	38 (50)	11 (39.2)	37 (77.1)
3-4	38 (50)	17 (60.7)	11 (22.9)
Neutropenia durante el tratamiento, no. (%)			
Grado 3	7 (9.2)	5 (17.9)	2 (4.2)
Grado 4	66 (86.8)	21 (82.8)	45 (93.8)

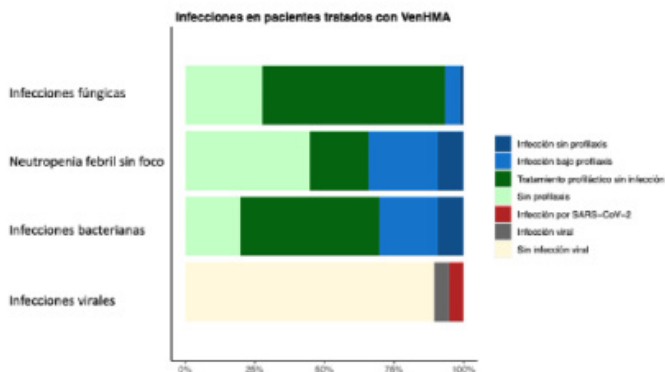
Tabla 2.

Complicaciones infecciosas durante los 4 primeros ciclos de tratamiento		Todos los pacientes, n = 76 (%)	
Neutropenia febril sin foco, no. (%)			
Ciclos 1-2	25 (32.9)		
Ciclos 3-4	0 (0)		
Mediana de ciclos hasta primera neutropenia febril(rango)	1 (1-2)		
Infecciones bacterianas, no. (%)		Ciclos 1-2	Ciclos 3-4
Cocos gram positivos, no. (%)			
<i>E. faecium</i>	4 (5.3)	0 (0)	0 (0)
<i>S. epidermidis</i>	4 (5.3)	0 (0)	0 (0)
<i>S. gallolyticus</i>	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
<i>Granulicatella spp.</i>	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
<i>Actinomyces spp.</i>	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
Bacilos gram negativos, no. (%)			
<i>E. coli</i>	4 (5.3)	0 (0)	0 (0)
<i>K. pneumoniae</i>	4 (5.3)	0 (0)	0 (0)
<i>multiresistente</i>	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)
<i>multiresistente</i>	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
<i>S. maltophilia</i>	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
<i>E. cloacae</i>	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
Bacilos gram positivos, no. (%)			
<i>B. cereus</i>	0 (0)	1 (1.3)	1 (1.3)
<i>C. difficile</i>	0 (0)	1 (1.3)	1 (1.3)
Profilaxis antibacteriana durante tto, no. (%)	53 (69.7)		
Mediana de ciclos hasta primera inf. bacteriana (rango)	1 (1-2)		

Continuación Tabla 2.

Infecciones virales, no. (%)	Ciclos 1-2	Ciclos 3-4	
COVID-19	2 (2.6)	2 (2.6)	
VHS-1	2 (2.6)	0 (0)	
Rinovirus	2 (2.6)	0 (0)	
Mediana de ciclos hasta primera inf. viral por paciente (rango)	1 (1-4)		
Infección fúngica, no. (%)			
<i>Aspergillus spp</i>	Posible: 1 (1.3)	Probable: 1 (1.3)	Confirmada: 0 (0)
<i>Candida spp.</i>	1 (1.3)		
<i>Mucormicosis (pulmonar)</i>	1 (1.3)		
<i>Fusarium spp.</i>	1 (1.3)		
Profilaxis antifúngica durante tto, no. (%)	55 (72.4)		
Mediana de ciclos hasta primer episodio de IFI (rango)	1 (1-2)		

Figura 1.



como tratamiento de rescate. Las características de la población analizada se describen en la tabla 1. Durante los dos primeros ciclos de tratamiento, hasta un 86.8% de los pacientes presentaron neutropenia grado 3 o 4 mantenida. El 70% de los pacientes recibieron profilaxis antibacteriana con una quinolona o cefalosporina y un 55% profilaxis antifúngica con azoles con cobertura frente *Aspergillus spp.* Un 57% de los pacientes presentaron alguna infección durante el tratamiento. De ellos, un 33% presentaron infecciones clasificadas como neutropenia febril sin foco, un 16% infecciones bacterianas con aislamientos de cocos gram positivos y un 16% con aislamientos de bacilos gram negativos (BGN), de los cuales sólo el 3.9% fueron por BGN multiresistentes. El 10.5% de los pacientes presentaron infecciones víricas documentadas, siendo 4 (5.3%) de ellas infecciones por SARS-CoV-2, falleciendo un 50% (2/4). Las 5 infecciones fúngicas observadas en 5 pacientes diferentes fueron: 2 aspergilosis (una posible y una probable), 1 mucormicosis pulmonar, 1 fusariosis confirmada histológicamente, causante del fallecimiento del paciente y 1 infección urinaria por *Candida spp.* Más de un 90% de las infecciones tuvieron lugar en los 2 primeros ciclos de tratamiento. El resto de los resultados observados se detallan en la tabla 2 y en la figura 1.

Conclusiones: La mayoría de infecciones observadas en los pacientes con LMA con el régimen de baja intensidad VEN + HMA son durante los 2 primeros ciclos de tratamiento, por lo que se deben optimizar las medidas profilácticas y realizar un seguimiento estrecho durante éste periodo de tiempo. La incidencia de infecciones fúngicas invasivas fue <10% y solo en un caso el paciente la infección fúngica fue la causa de fallecimiento.

CO-045

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN LMA Y SMD DE ALTO RIESGO EN LA ERA DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS.

Cantera Estefanía, Rodrigo¹, Colorado Araujo, María de las Mercedes¹, María del Mar, Hermosilla Fernández², Dios Loureiro, Ana³, Esteban Figuerola, Ada², Yañez San Segundo, Lucrecia¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ²Hospital San Pedro; ³Complejo Hospitalario de Pontevedra

Introducción y objetivos: Posaconazol está recomendado como profilaxis antifúngica (Px-AF) en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) tratados con quimioterapia intensiva (QT). Recientemente han aparecido terapias dirigidas como los inhibidores de FLT3 (iFLT3) y BCL2 (iBCL2) que interaccionan con posaconazol y pueden generar toxicidad. El propósito de este estudio es conocer el uso de Px-AF en pacientes con LMA/SMD de alto riesgo tratados con quimioterapia convencional y nuevas terapias, así como el desarrollo de efectos secundarios (duración de la neutropenia, cardiotoxicidad y hepatotoxicidad) e infecciones fúngicas.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en pacientes con LMA o SMD = 18 años que reciben QT estándar o QT o hipometilantes asociados a inhibidores FLT3/BCL-2 entre enero /2020 y diciembre/2021. Se excluyeron pacientes con trasplante alogénico previo o tratados con otros fármacos diana.

Resultados: La tabla 1 recoge las características de los 46 pacientes incluidos.

Se analizaron 81 ciclos (49 inducciones, 27 consolidaciones y 5 reinducciones) de los cuales 49 (60.4%) fueron sólo QT, 22 (27.2%) QT e iFLT3 y 10 iBCL-2 [5 (6.2%) con demetilantes, 3 (3.7%) con QT y 2 (2.5%) con QT + iFLT3]. La tasa de remisiones completas tras los ciclos fue 63.3% en QT sola, 95.5% en QT + iFLT3 y 40% en el grupo de iBCL-2 + (QT/demetilantes + /-iFLT3), p = 0.005.

La Px-AF fue diferente entre los tres grupos (p < 0.001). No se realizó en 29% de ciclos de QT, el 41% de ciclos de QT + iFLT3 y el 40% de ciclos con iBCL2. Posaconazol fue administrado en el 49% del grupo QT, en el 5% de ciclos con QT + iFLT3 y en el 20% del grupo de iBCL2. El 14% de ciclos de QT + iFLT3 y el 10% de ciclos con iBCL2 recibieron Px-AF con equinocandinas o anfotericina B (AmB-L), respectivamente

La mediana de duración de la neutropenia fue de 22 días, siendo superior para los pacientes que recibieron iBCL2 (47 días) en comparación con sólo QT (24 días) o QT + iFLT3 (29 días), p = 0.033.

La realización de ECG seriados fue mayor en el grupo de QT + iFLT3 (91%) frente a QT o iBCL2 (8.2% y 20.0%, respectivamente, p < 0.001). La incidencia de arritmia fue similar entre los pacientes tratados con QT (12%), QT + iFLT3 (9%) y iBCL-2 (10%).

No se encontraron diferencias significativas en las cifras máximas de GOT, GPT, FA y bilirrubina entre QT y fármacos diana.

Pacientes (n=46)	
Edad (mediana)	66.5 años
Sexo	
Hombres	29 (63%)
Mujeres	17 (37%)
Diagnóstico	
LMA	36 (78.3%)
SMD	10(21.7%)
Subtipo	
De novo	39 (84.8%)
Secundario	7 (15.2%)
Situación	
Nuevo diagnóstico	41 (89.1%)
Recaída/Refractario	5 (10.9%)
Ciclos (n=81)	
Tipo	
Inducción	49 (60.5%)
1ª Consolidación	18 (22.2%)
2ª Consolidación	7 (8.6%)
3ª Consolidación	2 (2.5%)
Reinducción	5 (6.2%)
Tratamiento	
QT	49 (60.4%)
QT + iFLT3	22 (27.2%)
QT + iBCL-2	3 (3.7%)
HipoMet + iBCL-2	5 (6.2%)
HipoMet + iBCL-2 + iFLT3	2 (2.5%)
Respuesta al ciclo	
RC	56 (69.1%)
RC con médula aplásica	4 (4.9%)
RP	9 (11.1%)
Refractario	8 (9.9%)
No evaluado	4 (4.9%)
Utilización de G-CSF	
Sí	25 (30.9%)
No	56 (69.1%)

Tabla 1: Características de los pacientes. LMA: leucemia mieloide aguda. SMD: síndrome mielodisplásico. QT: quimioterapia intensiva. iFLT3: inhibidor de FLT3. iBCL-2: inhibidor de BCL-2. RC: remisión completa. RP: remisión parcial.

	No profilaxis						Profilaxis							
	n	Inicio AF	Causa del inicio	Antifúngico	IFI	EORTC	Tratamiento	n	Cambio AF	Causa del cambio	Antifúngico	IFI	EORTC	Tratamiento
QT sola	14	11 (79%)	Fiebre: 10 Otras: 1	Posa: 10 Vor: 1	1	Posible	Anfo B	35	8 (23%)	Fiebre:4 Efecto 2ª: 3 Otras: 1	Anfo B 2 Posa 1 Vorico 1 EquinoC 4	3	Probada 1 Posible 2	Anfo B 2 Posa 1
QT+IFL3	9	7 (78%)	Fiebre: 7	Anfo B:1 Vor: 1 EquinoC: 5	1	Probable	Anfo B	13	3 (23%)	Fiebre: 2 Otras: 1	Anfo B 1 Vorico 1 EquinoC 1	2	Probable 2	Anfo B 1 Vor: 1
iBCL-2	4	1 (25%)	Fiebre: 1	EquinoC: 1	No	---	---	6	1 (17%)	IFI 1	Isavuco 1	1	Probable 1	Isavuco 1

El 79%, 78% y 25% de los ciclos con QT, QT + iFLT3 y iBCL-2 que no recibieron Px-AF precisaron posteriormente tratamiento antifúngico. El 23%, 23% y 17% de los ciclos con QT, QT + iFLT3 y iBCL-2 que sí recibieron Px-AF precisaron cambio del tratamiento antifúngico, mayoritariamente por fiebre. La incidencia de infección fúngica invasora probada o probable fue superior en el grupo de nuevas terapias (12.5%) comparado con el grupo de QT convencional (4.1%), p = 0.157. El antifúngico más utilizado tanto en el tratamiento empírico como en el dirigido fue AmB-L. La tabla 2 recoge todos los detalles.

Conclusión: Un alto porcentaje de pacientes tratados con nuevas terapias en LMA/SMD no reciben una profilaxis antifúngica adecuada lo que parece incrementar la incidencia de infección fúngica probada o probable en este grupo de pacientes. El estudio continúa activo por lo que se presentarán datos actualizados del mismo.

CO-046

INTEGRATED MULTIDIMENSIONAL FLOW CYTOMETRY AND NEXT-GENERATION SEQUENCING TO RECONSTRUCT EVOLUTIONARY PATTERNS FROM DYSPLASIA TO ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Simoes, Catia¹, Chillón, María-Carmen², Martínez-Cuadrón, David³, Calasanz, María-José⁴, Vidriales, María-Belen¹, Vazquez, Iria;Hernández-Ruano, Montserrat², Ariceta, Beñat¹, Aguirre-Ruiz, Paula;Ayala, Rosa², Martínez-López, Joaquín¹, Bergua, Juan-Miguel¹, Vives, Susana⁵, Perez-Simon, Jose A.⁵, Garcia-Fortes, María⁶, Bernal del Castillo, Teresa⁷, Colorado, Mercedes⁸, Olave, Maite⁹, Rodriguez, Juan¹⁰, Labrador, Jorge¹¹, Gonzalez, Marcos¹², San-Miguel, Jesus F.¹³, Sanz, Miguel Ángel¹⁴, Montesinos, Pau², Paiva, Bruno¹

¹Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, C-CUN, CIBER-ONC, Pamplona; ²Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, CIBER-ONC y Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca; ³Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, CIBER-ONC; ⁴4) CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, IdiSNA; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, IMAS12, CIBER-ONC, Madrid; ⁶Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁷Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ¹⁰Hospital Central de Asturias, SPA, IUOPA, Oviedo; ¹¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria; ¹²Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ¹³Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; ¹⁴Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Introduction: Newly-diagnosed AML patients may present dysplasia. If these residual, mature, dysplastic cells were generated before the differentiation blockage of blasts preceding leukemic transformation, it could be hypothesized that studying the genetic landscape of residual mature dysplastic cells and blasts could uncover the evolutionary process from dysplasia to AML.

Methods: Reconstruct clonal evolution from dysplasia to AML based on the analysis of bone marrow (BM) dysplastic cells and leukemic blasts using integrates multidimensional flow cytometry (MFC) immunophenotyping and sorting (FACS) with next-generation sequencing (NGS). Presence of dysplasia was investigated in 348 newly diagnosed AML patients, using MFC. Patient-specific phenotypes were leveraged to isolate 168 cell types from 38 AML were isolated at diagnosis and in complete response (CR) for deep targeted or whole-exome sequencing (WES). T cells were used as control.

Results: Mature, residual dysplastic cells were observed in 285/348 (82%) patients. Phenotypic abnormalities were more frequently noted in the neutrophil lineage (45%), followed by the monocytic (32%) and erythroid cells (23%).

Targeted sequencing of residual mature dysplastic cells and blasts uncovered three evolutionary patterns of leukemogenesis: 1) stable transition in patients displaying identical mutational landscapes in blasts and residual mature dysplastic cells (12/21); 2) branching evolution in cases where blasts originated from leukemic stem cells other than the ones driving dysplasia, due to mutations absent in blasts and present in residual dysplastic cells (4/21); and 3) clonal evolution in patients showing new mutations in blasts (5/21) (Fig. 1).

The increased sensitivity in detecting mutations granted by prior FACS urged to use the same experimental approach in ten patients achieving CR after induction, stratified according to undetectable vs persistent measurable residual disease (MRD) by MFC. Among patients with undetectable MRD, most mutations present at diagnosis became undetectable after induction. One exception was mutated DNMT3A in CD34 + HPC from patient #23 that could represent post-remission clonal hematopoiesis (CH), and in erythroid cells from patient #24 that could represent the expansion of hematopoietic populations unrelated to the AML founding clone after induction therapy (Fig. 2-A). Among

Figure 1

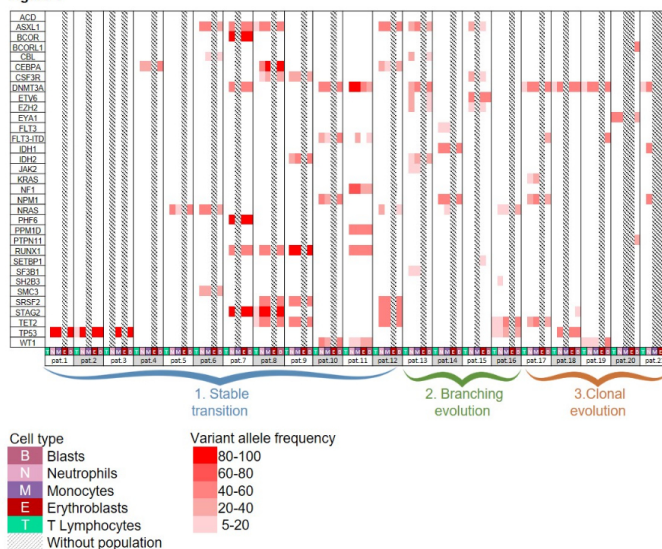


Figure 2

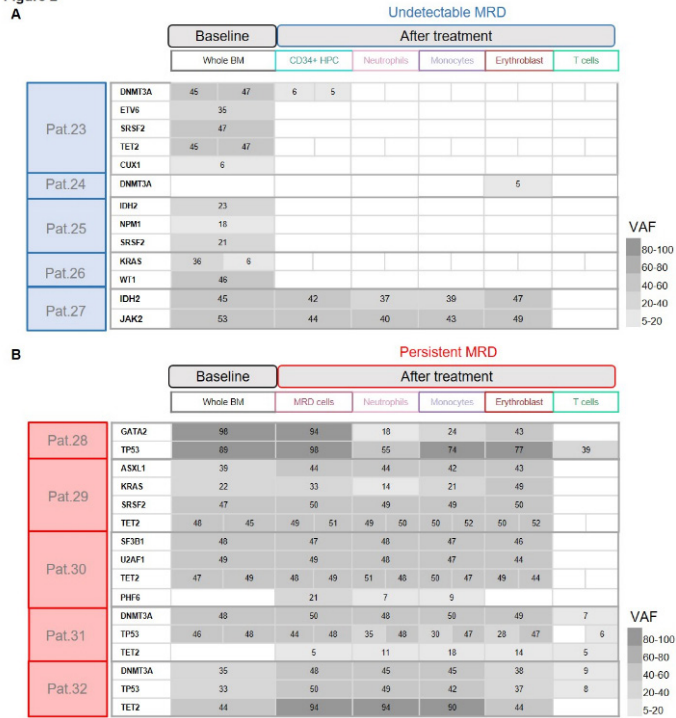
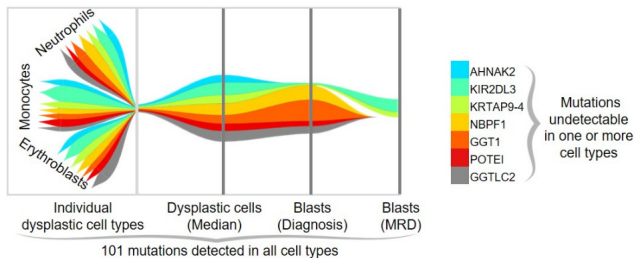


Figure 3



patients with persistent MRD, most mutations present at diagnosis were detected after induction, both in MRD and cells of the neutrophil, monocyte and erythroid lineages (Fig. 2-B). These results may reflect the inability of MFC to detect leukemic cells and their differentiated progeny in selected AML patients and explain the presence of dysplasia detectable by MFC during MRD assessment, particularly in patients with persistent MRD.

The WES unveiled a complex dynamic process of leukemogenesis, with the three evolutionary patterns being detectable. We found patients with mutations in residual dysplastic cells and blasts at diagnosis, but not in MRD cells; and patients showing mutations in residual dysplastic and MRD cells, but not in blasts at diagnosis (Fig. 3).

Conclusions: We uncovered the possibility to reconstruct leukemogenesis using techniques commonly available in clinical laboratories. The identification of genetic drivers of transformation and chemoresistance, could be clinically meaningful to develop treatment strategies aiming at the eradication of leukemic clones.

CO-047

CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES TRANSCRIPCIONALES ASOCIADAS A LA AGRESIVIDAD DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON LA MIELODISPLASIA

García-Olloqui, Paula¹, Berastegui, Nerea¹, Ainciburu, Marina¹, Serrano, Guillermo², Diaz-Mazkarian, Aintzane², Huerga, Sofia³, Alfonso-Pierola, Ana³, Vilas, Amaia¹, San Martin, Patxi¹, Jimenez, Tamara⁴, Molero, Antonieta⁵, Montoro, María Julia⁵, Ardaiz Labairu, M^a Angeles⁶, Quispe, Iván⁶, Redondo Izal, Ana Margarita⁶, Díez-Campelo, María⁴, Valcarcel, David⁵, Hernaez, Mikel², Ezponda, Teresa; Prosper, Felipe³

¹Área de Hemato-Oncología, CIMA Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, España.; ²Programa de Biología Computacional, CIMA Universidad de Navarra, Instituto de In-

vestigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), España.; ³Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España.; ⁴Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España.; ⁵Departamento de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.; ⁶Servicio Hematología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia heterogénea caracterizada por la proliferación monoclonal de progenitores inmaduros. Entre los casos de LMA, aquellos con cambios relacionados con la mielodisplasia (LMA-CRM) constituyen el 48% de los casos en adultos, y presentan una mayor resistencia a la quimioterapia y un peor pronóstico que las LMA sin CRM; sin embargo, hoy en día ambas se tratan con estrategias terapéuticas similares. La información sobre las diferencias moleculares entre estos subtipos es muy limitada. Por ello, nuestro objetivo principal es identificar los mecanismos diferenciales de regulación transcripcional que operan en la LMA-CRM y no-CRM, caracterizando aquellos que contribuyen específicamente a la patogénesis de LMA-CRM, con el fin de identificar nuevos tratamientos terapéuticos para este subtipo.

Métodos: Para la caracterización transcripcional, a partir de médula ósea se aislaron mediante FACS blastos de 11 pacientes con LMA-CRM y 7 con LMA no-CRM, así como LSCs (células madre leucémicas) de 5 pacientes con LMA-CRM y 4 de LMA no-CRM, y se analizaron mediante TRU-seq. Para la identificación de potenciales dianas terapéuticas, la lista de genes alterados específicamente en LMA-CRM se contrastó con los resultados de un ensayo de *screening* de CRISPR realizado en las líneas celulares MOLM13 y HL-60, y en el que se utilizaron dos lecturas biológicas distintas: proliferación/viabilidad y estado de diferenciación.

Resultados: Los resultados mostraron 379 genes diferencialmente expresados (DEGs) entre blastos de pacientes con LMA-CRM y con LMA no-CRM, con 158 sobreexpresados y 121 reprimidos en los casos de LMA-CRM. El análisis de LSCs mostró 809 genes sobreexpresados y 646 reprimidos en LMA-CRM en comparación con LMA no-CRM. Un análisis de ontología funcional (GO) sugirió como los blastos de LMA-CRM presentaban alteraciones en varias vías de señalización, tales como TNF, Wnt, NFkB o Notch, así como una respuesta diferente a hipoxia o adhesión. Curiosamente, el análisis GO en las LSCs sugirió que las LSCs de LMA-CRM presentan una actividad proliferativa y de reparación del ADN disminuida, junto con una expresión aumentada de genes asociados con la resistencia a medicamentos. Dicho perfil de expresión sugería que las LSCs de LMA-CRM presentan una mayor resistencia a la quimioterapia y mayor acumulación de lesiones en el ADN, lo que podría explicar el peor pronóstico de estos pacientes. Los resultados también indicaron un aumento de la señalización inflamatoria, con una respuesta aumentada a citoquinas, TNF o LPS en las LSCs de LMA-CRM. Finalmente, llevamos a cabo aproximaciones funcionales para determinar si la restauración de las alteraciones encontradas específicamente en LMA-CRM podría representar una buena estrategia terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad. Los genes candidatos se propusieron como aquellos sobreexpresados en LMA-CRM en comparación con LMA no-CRM, y que habían sido identificados también en el *screening* CRISPR como promotores de la proliferación/supervivencia o disruptores de la diferenciación mieloide. Entre esos genes encontramos factores como *JDP2* y *PLAGL2* que actualmente están siendo validados.

Conclusión: las células leucémicas de pacientes con LMA-CRM y LMA no-CRM presentan grandes diferencias transcripcionales, especialmente a nivel de las LSCs. Además, dichas alteraciones pueden contribuir al comportamiento agresivo de este tipo de LMA. Por otro lado, estudios funcionales de los genes candidatos específicamente sobreexpresados en LMA-CRM y que muestran funcionalidad en un *screening* de CRISPR pueden conducir a la identificación de posibles dianas terapéuticas que sean eficaces en la erradicación de este tipo de células leucémicas.

CO-048

ATENCIÓN DOMICILIARIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN PACIENTES NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA: DESDE EL TRATAMIENTO ACTIVO HASTA EL FINAL DE LA VIDA. EXPERIENCIA DE UNA UNIDAD DE HEMATOPLASIA RURAL.

Díaz Jordán, BL¹, Torcal Baz, M¹, Melero Cañadas, R¹, Valverde Templado, A¹, Marín Domínguez, E¹, Alcaide López de Lerma, T¹, Hueso Espinosa, J¹, Jiménez Megía, R¹, Montilla Quero, C¹

¹Hospital General de Valdepeñas

Introducción: Los pacientes ancianos diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica (LAM) son particularmente frágiles no sólo por el pronóstico (muchas veces infausto), sino por la toxicidad de los tratamientos y las comorbilidades existentes, a lo que se tienen que añadir el aislamiento de las poblaciones rurales. Toda esta suma impacta notablemente en la calidad de vida de los mismos. El objetivo de este estudio fue evaluar la viabilidad y los efectos potenciales de la atención domiciliar de los pacientes con LAM, tanto en la fase terminal de la enfermedad como durante la quimioterapia activa a través de nuestra unidad de hematopaliativos (conformada por especialistas en Hematología, Cuidados Paliativos, Enfermería domiciliar y de Hospital de Día y Psicología) pionera en nuestra comunidad.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico que analiza desde su creación en 01-2018 hasta 05-2022, un total de 14 pacientes diagnosticados de LAM no candidatos a tratamiento quimioterápico intensivo (independiente o no de recibir quimioterapia ajustada a comorbilidades o sólo medidas paliativas) que cumplían alguno de los criterios de inclusión (edad >70 años, ECOG >1, domicilio fuera del perímetro urbano). Se recogieron datos clínicos, analíticos y sociosanitarios.

Resultados: La mediana de edad fue de 83 años (intervalo: 71-92 años) con predominio de sexo femenino (64.3%) y con un estatus funcional alterado (50% ECOG: 2 puntos o superior). La mediana de distancia entre el domicilio y el centro hospitalario fue de 34 Km (intervalo: 1-49 Km). El 50% de la muestra (7 pacientes) ha recibido tratamiento quimioterápico ajustado (3 pacientes recibieron azacitidina en monoterapia, 4 pacientes recibieron azacitidina + venetoclax) de los cuales, al cierre del presente trabajo, han sobrevivido 4 pacientes (2 con azacitidina y 2 con azacitidina + venetoclax). La totalidad de la muestra precisó soporte transfusional con concentrados de hemáties (mediana 9 concentrados, intervalo: 1-45), el 71.4% precisó soporte con pooles de plaquetas y el 21.4% con plasma fresco. Las intervenciones de la unidad se realizaron tanto en el aspecto hospitalario (valoración hematológica, soporte transfusional, administración de tratamiento quimioterápico) como ambulatorio (valoración por especialistas en medicina paliativa, extracciones analíticas, control de síntomas, cura de heridas, apoyo psicosocial a pacientes y familiares). La totalidad de la muestra valoró positivamente el menor desplazamiento hospitalario, y más aún en tiempos de pandemia por COVID-19. La mediana de días entre el diagnóstico y fallecimiento fue de 40 días y de 8 días ingresados en el hospital. Sólo el 7.1% de la muestra necesitó reingreso hospitalario por otra causa que no sea la muerte. El 78.6% de la muestra (11 pacientes) ha fallecido, de los cuales la gran mayoría (10 paciente) ha sido en el hospital, todos por claudicación familiar.

Conclusión: La atención domiciliar integral por unidades multidisciplinarias de Hematología y Cuidados Paliativos en pacientes con LAM no candidatos a tratamiento quimioterápico intensivo en el medio rural es factible y tiene efectos positivos potenciales en términos de tasa de hospitalizaciones, aunque el alto porcentaje de fallecimientos hospitalarios por claudicación familiar es el principal reto a vencer, probablemente potenciado por la dispersión geográfica.

CO-049

ANÁLISIS DEL RIESGO DE REINGRESO POR NEUTROPENIA FEBRIL EN UN RÉGIMEN SEMIAMBULATORIO DE CONSOLIDACIÓN CON DOSIS INTERMEDIAS O ALTAS DE CITARABINA.

Jiménez Guerrero, P¹, De la Torre Corona, L¹, Verdugo Cabeza de Vaca, V¹, Rubio Sánchez, V¹

¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Introducción: La citarabina a dosis intermedias o altas en monoterapia o asociada a midostaurina o gemtuzumab ozogamicin (GO) constituye la piedra angular de la consolidación en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) candidatos a tratamiento intensivo.

En la práctica clínica es habitual mantener ingresado al paciente durante la consolidación hasta superar la fase de neutropenia por la intensidad de la misma aunque la duración es inferior al régimen de inducción clásico (3 + 7).

Método: Estudio retrospectivo. Período: 2014 a 2021. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMA que recibieron consolidación con dosis intermedias o altas de citarabina. Se analizaron variables demográficas y clínicas. Análisis estadístico descriptivo mediante SPSS vs25.

Resultados: Se diagnosticaron 40 pacientes de LMA no promielocítica, 14 (35%) de riesgo citogenético adverso, 11 (27.5%) intermedio y 15 (37.5%) favorable según la clasificación de la ELN. La mediana de edad fue de 55 años (15-75 años), 18 (45%) eran mujeres.

El 100% de los pacientes recibió 3 + 7 y alcanzaron respuesta completa, el 55.3% tenían EMR negativa. Posteriormente, se administró de uno a tres ciclos de citarabina (mediana 2) Recibieron 3gr/m²/12h × 3 días 22 pacientes (55%), 1.5gr/12h × 3 días 7 (17.5%) y 1gr/12h × 3 días 11 (27.5%), mayores de 60 años). En 4 (10%) se asoció midostaurina y 1 recibió GO. Presentaron fiebre relacionada con la administración de citarabina en al menos un ciclo 18/40 (45%) Fueron dados de alta con una mediana de 6 días de ingreso en cada ciclo, continuando seguimiento estrecho en consultas con dos o tres revisiones semanales, recibiendo profilaxis con quinolonas y G-CSF durante la neutropenia. El nadir de neutrófilos fue de 10x 10⁹/L tras ciclo 1 (C1) y ciclo 2 (C2) y 15 × 10⁹/L tras ciclo 3 (C3).

Se registraron 31 reingresos del total de 84 ciclos administrados (37%). Tras el C1 el 35% (14/40), tras C2 el 37,5% (12/32) y tras C3 el 41,6% (5/12). La causa del 93% (29/31) de los ingresos fue la neutropenia febril, todos en la fase de neutropenia profunda: 34% sin foco, 34% focalidad abdominal/perianal, 14% respiratorio y 10% bacteriemia relacionada con el catéter. La mediana de días desde el inicio del ciclo hasta el reingreso fue 14 en C1 y 13 en C2 y C3. Hubo 3 episodios de sepsis y uno de ellos (recibió GO) evolucionó a shock séptico. La tasa de mortalidad relacionada con la consolidación fue del 0%.

Conclusiones: En nuestra experiencia la administración de la consolidación basada en dosis intermedia o altas de citarabina en régimen de ingresado con alta precoz y seguimiento estrecho de forma ambulatoria con soporte de G-CSF durante la fase neutropenia es una estrategia segura.

CO-050

APLICACIÓN DEL MAPEO ÓPTICO GENÓMICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica B PARA LA DETECCIÓN DE LAS VARIANTES ESTRUCTURALES CROMOSÓMICAS

Avetisyan, G¹, Díaz-González, A¹, Llop, M¹, Barragán, E¹, Santiago, M¹, Cervera, J¹, Such, E¹

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Introducción: Las alteraciones citogenéticas tienen un gran impacto en el pronóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B). Sin embargo, la baja resolución de los cromosomas junto con la presencia de anomalías crípticas y la escasa proliferación de células neoplásicas en cultivo hace que esta información no esté disponible en un 15% de los pacientes.

Recientemente ha surgido la aplicación del Mapeo Óptico Genómico (OGM) que permite caracterizar alteraciones estructurales (SVs) y alteraciones en el número de copias (CNVs) en un solo flujo de trabajo. Estudios recientes han demostrado que la OGM mantiene una buena concordancia con las técnicas y que además permite detectar nuevas alteraciones crípticas.

El objetivo de este estudio es aplicar el OGM en 11 pacientes de nuestro centro con diagnóstico de LLA B y comparar sus resultados con las técnicas estándar de citogenética

Métodos: La cohorte actual está compuesta por 11 muestras prospectivas al diagnóstico recibidas en el Hospital La Fe, 6 adultos y 2 pediátricos, diagnosticados de LLA B. Todos ellos fueron estudiados mediante citogenética convencional que incluye el cariotipo y un panel multisonda de FISH que incluye sondas específicas para: *ETV6/RUNX1*, *KMT2A*, *BCR/ABL1*, *TCF3/PBX1*, *CRLF2/P2RY8*, *CSF1R*, *PDGFRB*, *ABL2* e *JAK2* (Custom chromoprobe multiprobe ALL, Cytocell).

El DNA de alto peso molecular para OGM se obtuvo de médula ósea (7 pacientes) o sangre periférica (1 paciente). Posteriormente se realizó un marcaje fluorescente al DNA con una enzima de restricción DLE-1. Este DNA marcado se carga en un chip Saphyr para su análisis. Posteriormente se realizó la interpretación de resultados mediante el programa Bionano Access (Bionano Genomics, Inc., San Diego, CA, USA). Además, se analizó la presencia de las alteraciones subcromosómicas conocidas más frecuentes en LLA (*SILT::TAL1*, *EBF1*, *IKZF1*, *CDKN-DA/B*, *PAX5*, *ETV6*, *BTG1*, *RB1*, *TP53*, *ERG* y la región *PAR1*).

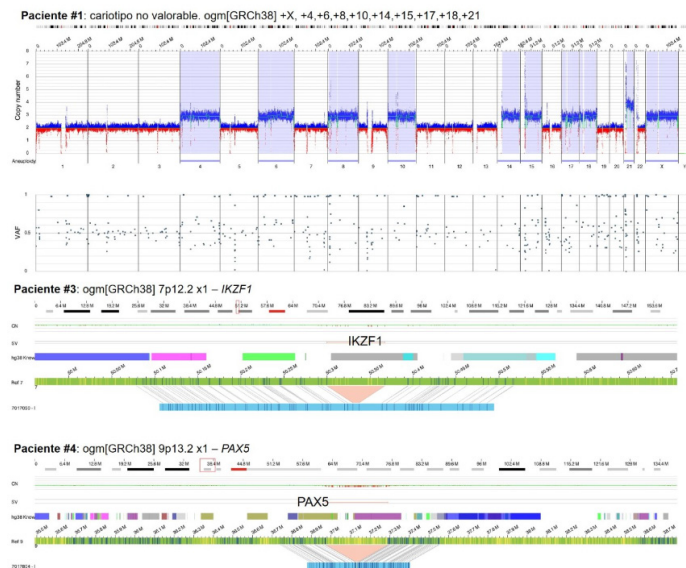
Resultados: Todas las muestras cumplieron con los estándares de calidad de la técnica y pudieron ser evaluados por OGM. En todos los pacientes se encontraron alteraciones citogenéticas. Los pacientes en edad pediátrica mostraron un cariotipo hiperdiploide que no se observó en el cariotipo. Tres de los 3 pacientes mostraron reordenamientos conocidos (*CRLF2*, *BCL2*, *BLC6* o *MYC*) que, a excepción de *CRLF2*, se detectaron mediante OGM. Además, se observa un paciente con un reordenamiento de *FLT3* que debe ser confirmado por RT-PCR. Todos los pacientes mostraron al menos una microdelección en las regiones conocidas en la LLA y otras, de las que, actualmente, no se conoce

Tabla 1. Comparación de resultados de diagnóstico citogenético convencional/FISH con resultados OGM.

Nº	Sexo	Edad	Tipo morfológico OGM	Alteraciones en el Cariotipo/OGM	OGM (GRCh38)	Gen fusión	ETV6/ALL1	MLL	MLL2	CBFB/Myb	BCR/ABL	ETV6	IKZF1	TP53	IKZF1	IKZF1
1	F	2	MO	No valorable por OGM (FISH) (CRF2p23(2)(3)(4)(5)(6)(10))	Hiperdiploidia +X,+4,+6,+8,+10,+14,+15,+17,+18,+21											
2	F	7	MO	46,XX	Hiperdiploidia +X,+4,+6,+8,+10,+14,+17,+21											
3	M	24	MO	rec(1)(p11) t(1;3)(p11;p10) (1;3)(p11;p10)	16q23.2q24.2x1											
4	F	26	MO	46,XX	5p14.3q1 13q12.2x1 5q13.2x1	FLT3-PAN3										
5	F	27	SP	46,XX	11p11.2(12.3)(14.3), 16p11.2(13.3)(14.3), 3q27.3q28.1, 4q11.2(11), 10p11.2(3)(4), 11p11.2(1), 18q21.2(1)	BCL6-LFP										
6	M	56	MO	47,XY,-2(19)	20p11.2x1											
7	F	63	MO	45,XX,del(5)(p12q11)(16)(4,X)(2)	20p11.2x1											
8	M	63	MO	46,XY,-7,-14,t(14;22)(p11;p11)	7p12.2(12.21.22), 14q22.3(11.22.22), 18p11.2(1.21.22), 19p11.2(1.21.22), 19p11.2(1.21.22), 19p11.2(1.21.22)	IGLJMYC y IGHMBCL2										

*PAR1 región incluye: SHOX, CRLF2, CSF2RA, IL3RA, PDRYB

Imagen 1: alteraciones a destacar.



su implicación clínica. En la tabla 1 se describe la comparación de los resultados del estudio citogenético convencional con los resultados obtenidos por OGM.

Conclusiones: La aplicación del OGM permite obtener la información del cariotipo en esta cohorte de pacientes superando las limitaciones de las técnicas convencionales. Estos resultados preliminares muestran que el OGM es una técnica de mayor resolución y que permite subsanar las limitaciones del cariotipo convencional.

CO-051

EPIGENOMIC REGULATION OF TUMOR SUPPRESSION IN T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Sinisa, Dovati¹, Yali, Ding¹, Bing, He², Dhimant, Desai¹, Arati, Sharma¹
¹Penn State University; ²Penn State University

Introduction: The *IKZF1* gene encodes IKAROS - a transcription factor that functions as a tumor suppressor in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). The mechanisms through which IKAROS regulates gene expression and cellular proliferation in T-ALL are unknown. Re-introduction of *IKZF1* into Ikaros-null T-ALL cells results in cessation of cellular proliferation and induction of T cell differentiation.

Methods: We used ATAC-seq and ChIP-seq of IKAROS, HDAC1, EZH2, and histone modification markers, coupled with RNA-seq to study dynamic effect of IKAROS in *IKZF1*-null T-ALL and at several time points following *IKZF1* re-introduction.

Results: Epigenomic analysis identified novel IKAROS functions in the epigenetic regulation of gene expression: IKAROS directly regulates *de novo* formation and depletion of enhancers; *de novo* formation of active enhancers and activation of poised enhancers; and IKAROS directly induces the formation of super-enhancers. Global analysis of chromatin accessibility revealed that IKAROS binding resulted in the opening of over

3400 previously-inaccessible chromatin sites. These data demonstrate that Ikaros has pioneer activity and triggers coordinated regulation of gene expression. T-ALL cells with deletion of both *IKZF1* alleles have severely impaired HDAC1 DNA occupancy and reduced H3K27me3 enrichment. Re-introduction of *IKZF1* resulted in the restoration of H3K27me3 facultative heterochromatin, along with HDAC1 DNA occupancy and EZH2 re-distribution. IKAROS regulates constitutive heterochromatin landscape and enhances H3K9me3 enrichment in pericentromeric loci.

Conclusions: In conclusion, our results establish that IKAROS' tumor suppressor function occurs via global regulation of chromatin accessibility, the enhancer and super-enhancer landscape, and global heterochromatin distribution. Results provide novel insight into epigenomic regulation of tumor suppression in T-ALL.

The authors declare that there is no conflict of interest.

CO-052

PRIMER ANÁLISIS PROVISIONAL DEL ESTUDIO ALPINE: RESULTADOS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO FASE III DE ZANUBRUTINIB FRENTE A IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA/LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (LLC/LCP) EN RECAÍDA O REFRACTARIA AL TRATAMIENTO (R/R)

Lopez Jimenez, Javier¹, Hillmen, Peter², Eichhorst, Barbara³, Brown, Jennifer R⁴, Lamanna, Nicole⁵, O'Brien, Susan⁶, Tam, Constantine S.⁷, Qiu, Lugu⁸, Kazmierczak, Maciej⁹, Zhou, Keshu¹⁰, Šimkovič¹¹, Martin¹², Mayer, Jiri¹³, Gillespie-Twardy, Amanda¹⁴, Shadman, Mazyar¹⁵, Ferrajoli, Alessandra¹⁶, Ganly, Peter S.¹⁷, Weinkove, Robert¹⁸, Wu, Kenneth¹⁸, Novotny, William¹⁹, Jurczak, Wojciech

¹Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain; ²St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom; ³Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁴Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ⁵Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, NY, USA; ⁶Chao Family Comprehensive Cancer Center, University of California, Irvine, CA, USA; ⁷Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia; ⁸Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin, China; ⁹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; ¹⁰Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, China; ¹¹4th Department of Internal Medicine - Hematology, University Hospital, Hradec Kralove, Czech Republic; ¹²Department of Internal Medicine-Hematology and Oncology, Masaryk University and University Hospital, Brno, Czech Republic; ¹³Blue Ridge Cancer Care, Roanoke, VA, USA; ¹⁴Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA; ¹⁵Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ¹⁶Department of Haematology, Christchurch Hospital, Christchurch, New Zealand; ¹⁷Wellington Blood and Cancer Centre, Capital and Coast District Health Board, Wellington, New Zealand; ¹⁸BeiGene (Beijing) Co, Ltd., Beijing, China and BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA, USA; ¹⁹Maria Sklodowska-Curie National Institute of Oncology, Krakow, Poland

Introducción: El tratamiento de LLC/LCP se ha transformado con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTKi) como ibrutinib. Zanubrutinib, un BTKi de nueva generación, se diseñó para maximizar la ocupación de la BTK y minimizar la toxicidad. ALPINE (NCT03734016) es un estudio fase III, global y aleatorizado de zanubrutinib frente a ibrutinib en pacientes con LLC/LCP R/R; se presenta aquí un análisis provisional programado realizado ~12 meses después de la inclusión de 415 pacientes.

Métodos: Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir zanubrutinib (160 mg dos veces al día) o ibrutinib (420 mg una vez al día); los factores de estratificación incluyeron la edad (TP53). El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) siguiendo las directrices del IWCLL de 2008 o los criterios de Lugano según la evaluación del investigador. La no inferioridad del cociente de respuesta de zanubrutinib a ibrutinib se evaluó con un margen de no inferioridad de 0,8558; si se demostraba la no inferioridad, la superioridad de zanubrutinib frente a ibrutinib en la TRG se analizaba.

Resultados: De los 415 pacientes incluidos entre el 5 de noviembre de 2018 y el 20 de diciembre de 2019 se incluyeron 30 en 10 centros diferentes de España. Las características iniciales de los grupos de zanubrutinib frente a ibrutinib fueron: edad = 65 años: 62,3% frente al 61,5%; sexo masculino: 68,6% frente al 75%; >3 tratamientos previos: 7,2% frente al 10,1%; del(17p): 11,6% frente al 12,5%; mutación de TP53 sin del(17p): 8,2% frente al 5,8%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la TRG fue del 78,3% frente al 62,5% para zanubrutinib frente a ibrutinib (P bilateral = 0,0006, a preespecificada = 0,0099). La

TRG fue mayor con zanubrutinib que con ibrutinib en los pacientes con del(11q) (83,6% frente a 69,1%) y del(17p) (83,3% frente a 53,8%); la supervivencia libre progresión general a los 12 meses (SLP; 94,9% frente a 84,0%) y la supervivencia global (97,0% frente a 92,7%) también fueron superiores con zanubrutinib. Significativamente menos pacientes tuvieron fibrilación/flutter auricular (FA) con zanubrutinib frente a ibrutinib (2,5% frente al 10,1%, *P* bilateral = 0,0014, a preespecificada = 0,0099). Zanubrutinib presentó tasas menores de hemorragia ma-

yor (2,9% frente al 3,9%), acontecimientos adversos que provocaron la interrupción (7,8% frente al 13,0%) y muerte (3,9% frente al 5,8%). Zanubrutinib presentó una tasa de neutropenia más elevada (28,4% frente al 21,7%), mientras que las infecciones de grado = 3 (12,7% frente al 17,9%) fueron menores.

Conclusiones: En este análisis provisional se demostró que zanubrutinib presentó una TRG superior, una mejora de la SLP y una menor tasa de FA en comparación con ibrutinib.

CO-053

IMPACTO DE LA INCORPORACIÓN DEL PERFIL DE NÚMERO DE COPIAS GÉNICAS MEDIANTE MLPA EN UNA SERIE RETROSPECTIVA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LAL-B DE RIESGO INTERMEDIO

Vázquez-Santisteban, A¹, Sarrate, E², Monter-Rovira, A¹, Isola, I³, Torredadell, M¹, Vicente, C³, Esperanza, E¹, Ruiz-Bocanegra, L³, Portillo, C¹, Cuatrecasas, E³, Andreu, S⁴, Faura, A⁵, Conde, N³, Rives, S⁴, Dapena, JL⁵, Vega, N¹, Camós, M³, Montesdeoca, S¹

¹Laboratori d'Hematologia, Servei Diagnòstic de Laboratori. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ²Jesuïtes Educació Escola del Clot; ³Grupo de leucemias y otras hemopatías pediátricas. Grupo de biología de tumores del desarrollo. Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁴Laboratori de Genètica - Citogenètica, Servei Diagnòstic de Laboratori. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁵Servei de Medicina Genètica i Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER)

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. En los últimos años se han incorporado a los protocolos vigentes criterios clínicos (edad, leu-

Tabla 1. Características de los pacientes de la serie (n = 53)

Edad al diagnóstico (años)	6,4 (1,1- 17,5)
Sexo	Mujer: 29 (54,7%) Hombre: 24 (45,2%)
Recuento leucocitario (x10 ⁹ /L)	41,3 (1- 511,7)
SNC*	SNC1: 37 (69,8%) SNC2: 2 (3,7%) SNC2t: 12 (22,6%) SNC3: 2 (3,7%)
Categoría genética	Alta hiperdiploidía: 20 (37,7%) ETV6::RUNX1: 8 (15,0%) TCF3::PBX1: 1 (1,8%) Hipodiploidía: 1 (1,8%) Reordenamiento <i>KMT2A</i> : 1 (1,8%) B-other: 22 (41,5%)

* SNC1: ausencia de blastos en LCR, SNC2: blastos en LCR con <5 leucocitos/μL, SNC2t: punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/ μL) o hemorrágica con blastos, SNC3: blastos en LCR con >5 leucocitos/ μL y/o afectación de pares craneales y/o masa tumoral en cerebro o meninges detectada por imagen

Tabla 2. Características de los pacientes de la categoría de riesgo intermedio (n = 24)*

Paciente	Edad	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	SNC	Categoría genética	erm TP1 (citometría de flujo)	perfil de cna (MLPA)	genes delecionados (mlpa)	erm TP2 (citometría de flujo)	categoría según a2G	CATEGORÍA SEGÚN SEHOP-PETHEMA 2013**
1	5	2,3	SNC2t	B-other	<0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	RI
2	3,2	8,7	1	ETV6::RUNX1	0,04%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-low	RE
3	9	107,4	SNC2t	B-other	<0,01%	CNA-PR	CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	RI
4	4	25,1	SNC2t	Alta hiperdiploidía	0,02%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	AR
5	1,2	80,2	SNC2t	TCF3::PBX1	<0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	RI
6	1,1	178,9	SNC2t	B-other	<0,01%	CNA-PR	CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	RI
7	2,1	2,4	1	B-other	0,02%	CNA-PR	CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	RI
8	3,1	8,4	1	B-other	0,2%	CNA-PR	IKZF1, ETV6	<0,01%	IR-high	RI > AR
9	2,6	6,5	1	Alta hiperdiploidía	<0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-low	RI > AR
10	5	10,9	1	B-other	<0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-low	RI
11	1,9	30,3	1	Alta hiperdiploidía	0,26%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	RI
12	14,8	2,8	1	B-other	0,12%	CNA-PR	IKZF1, PAX5, RB1, BTG1, CDKN2A	<0,01%	IR-high	RI
13	10,0	7,3	SNC2t	B-other	<0,01%	CNA-PR	PAX5, ETV6, CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	RI
14	7,0	119,0	SNC2t	B-other	0,50%	CNA-PR	CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	RI
15	1,6	255,8	SNC2t	B-other	<0,01%	CNA-PR	CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	RI
16	2,0	2,9	3	Alta hiperdiploidía	<0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	RI > AR
17	2,8	46,7	3	B-other	<0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	RI
18	4,5	5,9	1	ETV6::RUNX1	0,01%	CNA-PR	PAR1	<0,01%	IR-high	RE > RI
19	5,2	2,1	1	Alta hiperdiploidía	0,06%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	RE > RI
20	1,6	35,5	2	Alta hiperdiploidía	0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-low	RI > AR
21	9,8	29,8	SNC2t	Alta hiperdiploidía	<0,01%	CNA-GR	-	<0,01%	IR-high	RI
22	9,5	3,3	1	Alta hiperdiploidía	2,5%	CNA-PR	CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	RE > AR
23	3,5	1,0	SNC2t	Alta hiperdiploidía	<0,01%	CNA-PR	CDKN2A	<0,01%	IR-high	RE
24	17,0	57,6	1	Hipodiploidía	1%	CNA-PR	PAX5, RB1, CDKN2A, CDKN2B	<0,01%	IR-high	AR

* Se resaltan en negrita los motivos de inclusión en la categoría IR-high según los criterios del protocolo A2G.

** Según el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 se definen las categorías de: riesgo estándar (RE), riesgo intermedio (RI) y alto riesgo (AR).

Tabla 3. Genes delecionados mediante MLPA ordenados por frecuencia en el global de la serie (n = 53) y en el subgrupo de pacientes IR-high CNA-PR (n = 12)

Gen	frecuencia en la serie de LAL-b	frecuencia en el subgrupo ir-high y cna-pr
CDKN2A/B	16/53 (30,1%)	10/12 (83,3%)
ETV6	13/53 (24,5%)	2/12 (16,6%)
PAX5	9/53 (16,9%)	3/12 (25%)
IKZF1	7/53 (13,2%)	2/12 (16,6%)
BTG1	4/53 (7,5%)	1/12 (8,3%)
PAR1	3/53 (5,6%)	1/12 (8,3%)
RB1	3/53 (5,6%)	2/12 (16,6%)
EBF1	1/53 (1,8%)	-

cocitos, SNC) y biológicos (genética, incluyendo t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1, alta hiperdiploidía, t(1;19)(q23;p13)/TCF3::PBX1, reordenamientos de *KMT2A*, *iAMP21*, hipodiploidía y t(17;19)(q22;p13)/TCF3::HLF), junto con criterios de respuesta (día + 8, enfermedad residual medible (ERM) al día + 15, día + 33, post-IB) para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo. Sin embargo, en el grupo de pacientes de riesgo intermedio (IR) persisten casos en los que se desconoce la alteración genética subyacente (LAL-B *other*) y es necesaria la incorporación de estudios adicionales como el perfil de número de copias génicas (CNA, *copy number alterations*) mediante *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). Dicho perfil de CNAs fue descrito y validado por el grupo UKALL (Moorman et al, Blood 2014) y clasifica a los pacientes empleando el perfil de CNAs en bajo riesgo (CNA-GR, *good risk*) o alto riesgo (CNA-PR, *poor risk*). Será mandatorio en el próximo protocolo terapéutico ALLtogether (A2G) y permitirá, junto a otros parámetros como la genética, el SNC o la ERM, subclasificar a los pacientes de riesgo intermedio en dos nuevos subgrupos: IR-*low* e IR-*high*.

Objetivo: Estudiar a nivel retrospectivo el impacto de la incorporación del estudio de CNAs en un subgrupo de pacientes pediátricos con LAL-B IR y comparar la estratificación según el protocolo vigente (SEHOP-PETHEMA 2013) y el nuevo protocolo A2G.

Métodos: Se estudiaron 53 casos de LAL-B de nuestro hospital diagnosticados entre 2018 y 2021, con disponibilidad de datos del kit SALSA-P335-ALL-IKZF1 de MLPA (MRC Holland™) así como los datos clínico-biológicos requeridos en SEHOP-PETHEMA 2013 y A2G. Se excluyó a pacientes con síndrome de Down y LAL-B Ph + . Se definió como perfil de CNAs de bajo riesgo: 1) ausencia de deleciones de *IKZF1*, *CDKN2A/B*, *PAR1*, *BTG1*, *EBF1*, *PAX5*, *ETV6* o *RB1*; 2) deleciones aisladas de *ETV6*, *PAX5* o *BTG1*; 3) deleciones de *ETV6* con deleción adicional de *BTG1*, *PAX5* o *CDKN2A/B*.

Resultados: En la tabla 1 se resumen las características clínico-biológicas de la serie. De los 24 pacientes de IR según los criterios del protocolo A2G, 4 pacientes fueron al grupo IR-*low* y 20 pacientes al IR-*high*. Las características de los 24 pacientes del grupo IR-*high* se resumen en la tabla 2 y se resaltan en negrita los motivos de la inclusión en esa categoría: 10/20 (50%) presentaron SNC3, 10/20 (50%) presentaron = 0,01% ERM en el día + 33, 12/20 (60%) presentaron un perfil de CNA de alto riesgo y 6/20 (30%) presentaron leucocitos $\geq 50 \times 10^9/L$. En la tabla 3 se detalla la frecuencia de los genes delecionados en los 53 pacientes de la serie, con frecuencias similares a las publicadas por el grupo UKALL, y en el subgrupo de 12 pacientes IR-*high* y con CNA-PR.

Conclusiones: - Más de la mitad de los pacientes de IR presentó un perfil de CNAs de alto riesgo (CNA-PR) y la frecuencia de los genes delecionados se correlacionó con lo descrito previamente en las series de validación.

- La causa más frecuente de estratificación en el grupo IR-*high* de forma aislada fue la presencia de SNC2t.
- El MLPA es de fácil implantación en el laboratorio asistencial y aporta información biológica adicional en el subgrupo de pacientes IR.
- Será necesario un esfuerzo colaborativo prospectivo para validar el impacto pronóstico de las CNAs en el nuevo protocolo terapéutico.

CO-054

SEQUOIA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO FASE III DE ZANUBRUTINIB FRENTE A BENDAMUSTINA + RITUXIMAB (BR) EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÓCITICA CRÓNICA/LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (LLC/LCP) SIN TRATAMIENTO PREVIO

García-Marco, Jose A.¹, Giannopoulos, Krzysztof², Jurczak, Wojciech³, Šimkovič⁴, Martin⁵, Shadman, Mazzyar⁶, Österborg, Anders⁷, Laurenti, Luca⁸, Walker, Patricia⁹, Opat, Stephen¹⁰, Brown, Jennifer R.¹¹, Kahl, Brad S.¹², Ghia, Paolo¹³, Tian, Tian¹³, Zhou, Lei¹³, Marimpietri, Carol¹³, Paik, Jason C.¹³, Cohen, Aileen¹⁴, Robak, Tadeusz¹⁵, Hillmen, Peter¹⁶, Tam, Constantine S.

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; ²Experimental Hematology Department, Medical University of Lublin, Lublin, Poland; ³Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Krakow, Poland; ⁴Fourth Department of Internal Medicine - Haematology, University Hospital, Hradec Kralove, Czech Republic; ⁵Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA; ⁶Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁷Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli UCSC, Rome, Italy; ⁸Peninsula Private Hospital, Frankston, Victoria, Australia; ⁹Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ¹⁰Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ¹¹Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA; ¹²Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy; ¹³BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China and BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA; ¹⁴Medical University of Lodz, Lodz, Poland; ¹⁵St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom; ¹⁶Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia

Introducción: El inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (*Bruton tyrosine kinase*, BTK), zanubrutinib, se diseñó para tener una alta especificidad por BTK y una toxicidad mínima. SEQUOIA (NCT03336333) es un estudio fase III, global, abierto y aleatorizado en pacientes sin tratamiento previo con LLC/LCP sin del(17p) que no eran aptos para flutudabina/ciclofosfamida/rituximab.

Métodos: Los pacientes fueron aleatorizados para recibir zanubrutinib (160 mg dos veces al día) o bendamustina (días 1-2: 90 mg/m²) y rituximab (ciclo 1: 375 mg/m²; ciclos 2-6: 500 mg/m²); los factores de estratificación fueron edad (IGHV y región geográfica). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el comité de revisión independiente (CRI). Criterios de valoración secundarios incluyeron la SLP evaluada por el investigador (INV), tasa de respuesta global (TRG), supervivencia global (SG) y seguridad.

Resultados: Entre el 31 de octubre de 2017 y el 22 de julio de 2019 se incluyeron 479 pacientes (zanubrutinib: n = 241; BR: n = 238). Se incluyeron 17 pacientes en 9 centros diferentes de España. Las características basales del brazo de zanubrutinib frente al de BR fueron: mediana de edad, 70,0 años frente a 70,0 años; *IGHV* no mutado, 53,4% frente a 52,4%; del(11q), 17,8% frente a 19,3%. Con una mediana de seguimiento de 26,2 meses, la SLP se prolongó de forma significativa con zanubrutinib según el CRI (HR: 0,42; *P* bilateral < 0,0001) y el INV (HR: 0,42; *P* bilateral = 0,0001). El beneficio del tratamiento con zanubrutinib se produjo en todos los subgrupos, incluyendo la edad, estadio de Binet, enfermedad voluminosa, estado de del(11q) y *IGHV* sin mutación (HR 0,24; *P* bilateral < 0,0001), pero no *IGHV* mutado (HR 0,67; *P* bilateral = 0,1858). La SLP-CRI a los 24 meses para zanubrutinib frente a BR, fue del 85,5% frente al 69,5%; la TRG-CRI fue del 94,6% frente al 85,3%; la tasa de respuesta completa fue del 6,6% frente al 15,1%; la TRG-INV fue del 97,5% frente al 88,7%; y la SG a los 24 meses fue del 94,3% frente al 94,6%. Las tasas de acontecimientos adversos (AA) seleccionadas para zanubrutinib frente a BR fueron: fibrilación auricular (3,3% frente a 2,6%), sangrado (45,0% frente a 11,0%), hipertensión (14,2% frente a 10,6%), infección (62,1% frente a 55,9%) y neutropenia (15,8% frente a 56,8%). En los grupos de zanubrutinib frente a BR, 20 pacientes (8,3%) frente a 31 pacientes (13,7%), respectivamente, interrumpieron el tratamiento debido a los AA y 11 pacientes (4,6%) frente a 11 pacientes (4,8%), respectivamente, experimentaron AA que provocaron la muerte. No se produjeron muertes súbitas.

Conclusiones: el zanubrutinib mejoró significativamente la SLP-CRI en comparación con BR y se toleró bien, lo que respalda la posible utilidad del zanubrutinib en primera línea en la LLC/LCP sin tratamiento previo.

SEHH - SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

CO-055

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICA DE 162 PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR RECAÍDO EN LOS 24 MESES TRAS EL INICIO DE TRATAMIENTO CON QUIMIO-INMUNOTERAPIA (POD24)

Muntañola, Ana¹, Mozas, Pablo², Mercadal, Santiago³, Huguet, Maria⁴, Bobillo, Sabela⁵, Bastos-Oreiro, Mariana⁶, Jiménez-Ubieto, Ana⁷, Rovira, Jordina⁸, Rivero, Andrea², Tolosa, Carles¹, Luizaga, Luis¹, González de Villambrosia, Sonia⁹, Novelli, Silvana¹⁰, Salar, Antonio¹¹, Alonso-Álvarez, Sara¹², Magnano, Laura², Caballero, Dolores¹³, Sancho, Juan-Manuel⁴, López-Guillermo, Armando²

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa; ²Hospital Clínic Barcelona; ³Hospital Duran i Reynals-ICO Hospitalet; ⁴Hospital Germans Trias i Pujol-ICO Badalona; ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁶Hospital Universitario Gregorio Marañón; ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁸Hospital Joan XXIII-ICO Tarragona; ⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ¹⁰Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ¹¹Hospital del Mar; ¹²Hospital Universitario Central de Asturias; ¹³Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: Los pacientes con linfoma folicular (LF) presentan una supervivencia prolongada pero un curso clínico con recaídas sucesivas. Aquellos que progresan o recaen durante los 24 meses tras el tratamiento (POD24) se han identificado como un grupo de mal pronóstico. No obstante, se trata de un grupo heterogéneo en el que algunos casos presentan un pronóstico mejor. El objetivo de este estudio ha sido caracterizar la población POD24 e identificar los principales factores de progresión en el momento de la recaída.

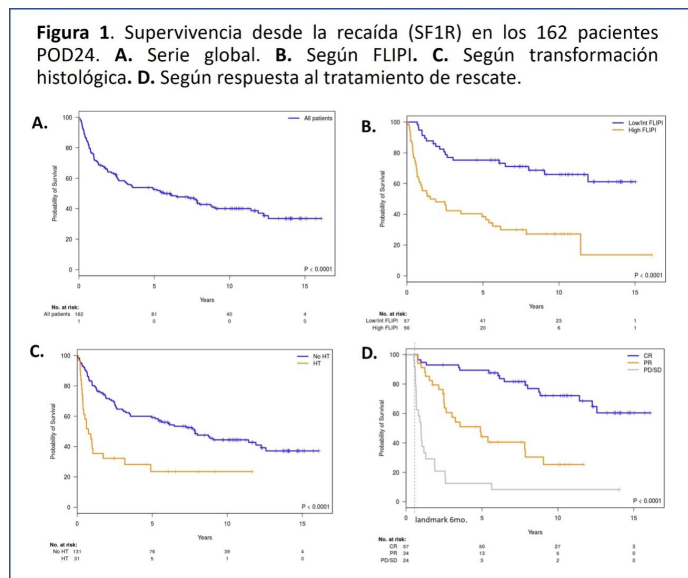
Pacientes y métodos: Partiendo de una cohorte de 1067 pacientes con LF grado 1-3A tratados con inmuno-quimioterapia (iQMT) en primera línea de hospitales del grupo GELTAMO, seleccionamos 162 pacientes POD24; 31 casos con transformación histológica (TH) en la 1ª recaída se incluyeron en el estudio. Los 905 restantes tratados con iQMT en 1ª línea (incluyendo una cohorte de 114 casos no-POD24, recaídos tras los 24 meses), así como la población general ajustada por sexo y edad, se utilizaron para comparar el pronóstico en términos de supervivencia.

Resultados: Las principales variables clínicas en la recaída de los 162 pacientes POD24 se detallan en la tabla. En resumen, presentaban estadio avanzado el 75%; infiltración medular el 26%; = 4 áreas nodales el 50%, LDH y β2-microglobulina elevadas el 40% y 37%, y un FLIPI de alto riesgo el 50%. El tratamiento de rescate fue iQMT en el 82% de casos (ESHAP 40% y análogos de las purinas 24%), con una tasa de respuestas del 73% (RC 44% y RP 29%), seguido de intensificación con un trasplante autólogo en 24 pacientes (15%). Tras una mediana de seguimiento de 11 años, 96 pacientes murieron, con una supervivencia desde la primera

Tabla 1. Características clínicas en el momento de la recaída, tratamiento de rescate y tasa de respuestas de los 162 pacientes POD24

Variables en la recaída del LF	N = 162 (%)
Edad mediana, (rango), años	59 (27-88)
Sexo femenino	80 (49)
Ann Arbor III-IV	94 / 125 (75)
Infiltración medular	26 / 101 (26)
Hb < 120 g/L	28 / 107 (26)
≥ 4 áreas nodales afectas	54 / 108 (50)
Enfermedad voluminosa (≥ 6cm)	17 / 123 (14)
LDH elevada	48 / 120 (40)
β2-microglobulina	35 / 95 (37)
FLIPI	
Bajo	27 / 113 (24)
Intermedio	30 / 113 (26)
Alto	56 / 113 (50)
FLIPI-2	
Bajo	21 / 79 (27)
Intermedio	38 / 79 (48)
Alto	20 / 79 (25)
PRIMA-IP	
Bajo	39 / 70 (56)
Intermedio	9 / 70 (13)
Alto	22 / 70 (31)
TH en 1ª recaída	31 (19)
Tratamiento de rescate, tasa de respuestas y supervivencia	
Tratamiento en 1ª recaída (n = 143)	
R-quimioterapia	118 (82%)
R-ESHAP	47
R-análogos purinas	28
R-Bendamustina	17
R-CHOP	11
R-GemOx	8
R-CVP/Clorambucil	7
Radioterapia	10 (8%)
Otros	9 (7%)
Tratamiento paliativo	5 (3%)
TASP en 1ª recaída	24 (15%)
Respuesta al tratamiento (n = 129)	
RC	57 (44%)
RP	37 (29%)
EE/EP	35 (27%)
Exitus	96 (59%)
Progresión del linfoma	63 (76%)
Neoplasia secundaria	9 (11%)
Infección	8 (9%)
Otras*	3 (4%)
Desconocida	13 (9%)

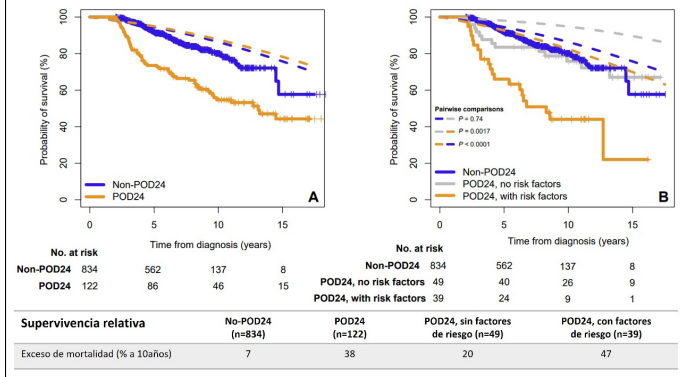
(* 1 miocarditis, 1 trasplante alogénico, 1 ictus isquémico)



recaída (SF1R) a los 10 años del 40% (IC 95%: 32-48). Las variables en la recaída asociadas a una peor SF1R fueron: edad >60 años (p < 0,001), LDH elevada (p < 0,001), Hb vs. 80%, p = 0,74). En todos los casos, los pacientes POD24 mostraban un mayor descenso de la supervivencia relativa respecto a la población general (Figura 2). Finalmente, al comparar los pacientes POD24 con la cohorte de 114 casos recaídos tardíos, éstos últimos eran mayores (67 vs. 59 años; p = 0,001) y habían recibido tratamientos de rescate menos intensivos. Aunque la SF1R a los 10 años fue similar en los dos grupos (p = 0,58), el exceso de mortalidad respecto a la población general fue mayor en la cohorte POD24 (37% vs. 29%).

Conclusiones: En este estudio se ha observado que un subgrupo de pacientes POD24, caracterizados por tener FLIPI de riesgo bajo/intermedio y sin TH en la recaída, tuvo una supervivencia similar al resto de LF, aunque con mayor incremento de la mortalidad respecto a la población general ajustada por sexo y edad.

Figura 2. Supervivencia global y supervivencia relativa. **A.** Pacientes no-POD24 vs. pacientes POD24. **B.** Pacientes no-POD24 vs pacientes POD24 sin factores de riesgo (no transformación histológica y FLIPI bajo/int) vs. POD24 con factores de riesgo.



podría atribuirse a un aumento de la tasa de apoptosis inducida por el fármaco ($p < 0,0001$), como determinamos por tinción con anexina y análisis de células en fase subG0.

Con respecto al perfil de ciclo celular, vimos una menor tasa de arresto en fase G2/mitosis en las células *SAMHD1*^{KO} tras tratamiento con fludarabina y tras irradiación ($p < 0,0001$), lo que podría indicar que la deficiencia en *SAMHD1* dificulta la detención del ciclo celular para reparar el daño inducido en el ADN. En relación con esto, observamos una ligera infraexpresión en los niveles de fosforilación de ATM y de ATR, proteínas implicadas en el *checkpoint* de fase G2/mitosis, en las células *SAMHD1*^{KO} tras inducir daño en el ADN con etopósido. Además, comprobamos que la eficiencia de reparación de daño en el ADN por recombinación homóloga en las células *SAMHD1*^{KO} es menor que en las *SAMHD1*^{WT} ($p < 0,05$).

Conclusiones: 1. Las células con *SAMHD1* mutado son más sensibles a fludarabina debido a un aumento de la apoptosis. 2. Las mutaciones en *SAMHD1* afectan a la reparación y a la señalización de daño en el ADN, lo que podría aumentar la inestabilidad genómica en los pacientes con este gen mutado.

CO-056

IMPACTO DE LAS MUTACIONES EN SAMHD1 EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Rodríguez Sánchez, A¹, Quijada Álamo, M¹, Rodríguez Vicente, AE¹, Pérez Carretero, C¹, Herrero, AB², Martín Martín, MA¹, Simón Muñoz, AM¹, Rodríguez Iglesias, I¹, González Briones, S¹, Miguel García, C¹, Santos Mínguez, S¹, Olazabal, J³, Galende del Canto, J⁴, Vargas Pabón, M⁵, Dávila, J⁶, Hernández, JÁ⁷, González Gascón y Marín, I⁷, Benito Sánchez, R¹, Hernández Rivas, JM¹, Hernández Sánchez, M⁸

¹Centro de Investigación del Cáncer, IBMCC (CSIC-Universidad de Salamanca), Genética molecular en oncohematología, IBSAL, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.; ²Unidad de Medicina Molecular, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario, Burgos, España.; ⁴Servicio de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España.; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Jarrío, Asturias, España.; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sónsoles, Ávila, España.; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.; ⁸Centro de Investigación del Cáncer, IBMCC (CSIC-Universidad de Salamanca), Genética molecular en oncohematología, IBSAL, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España/ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Introducción: En la leucemia linfática crónica (LLC) existe un numeroso grupo de genes que mutan en bajas incidencias (<5% pacientes). El impacto de las mutaciones en muchos de ellos apenas ha sido caracterizado hasta la fecha. Este el caso de *SAMHD1*, gen codificante para una desoxirribonucleótido trifosfohidrolasa que se ha relacionado con la estabilidad genómica. Su frecuencia mutacional varía entre el 2-11% en los enfermos de LLC, siendo más recurrente en recaídas a quimioterapia, por lo que las mutaciones en este gen podrían jugar un papel importante en la patogénesis de la LLC.

Objetivo: Analizar las mutaciones en *SAMHD1* en una cohorte de pacientes de LLC y determinar sus implicaciones en la patobiología y en la respuesta a tratamiento *in vitro* en células de LLC.

Métodos: Análisis mediante secuenciación masiva (NGS) de 322 pacientes de LLC en un panel personalizado de 54 genes relacionados con LLC. Las muestras fueran analizadas en el diagnóstico o antes de tratamiento. Para los estudios *in vitro* generamos líneas celulares de LLC (PGA-1) con mutaciones truncadores en *SAMHD1* (*SAMHD1*^{KO}) mediante el sistema de edición genómica CRISPR/Cas9. Con este modelo realizamos ensayos de apoptosis, ciclo celular y proliferación en comparación con células sin mutación (*SAMHD1*^{WT}). Asimismo, evaluamos el impacto de estas mutaciones en la sensibilidad a diferentes fármacos inductores de apoptosis, así como en la respuesta a daño en el ADN.

Resultados: Detectamos 4/322 pacientes con *SAMHD1* mutado (1,2%) en nuestra cohorte. Las mutaciones encontradas fueron *missense* (p.Y155C, p.G458A, p.R366H, p.R339H) y *nonsense* (p.R145X). Cabe destacar que todas las mutaciones *missense* fueron dañinas según predictores proteicos.

En los estudios *in vitro*, observamos un aumento significativo de la sensibilidad de las células *SAMHD1*^{KO} a fludarabina ($p < 0,0001$), apreciando un descenso significativo en el valor de la IC50 de 2,4 μ M en las células *SAMHD1*^{KO} a 9,8 μ M en *SAMHD1*^{WT}. Esta mayor sensibilidad

CO-057

IDENTIFICACIÓN DE VULNERABILIDADES TERAPÉUTICAS DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON DEL(11Q) MEDIANTE UNA APROXIMACIÓN MULTIÓMICA

Quijada Álamo, Miguel¹, Corchete Sánchez, Luis Antonio¹, Pérez Carretero, Claudia¹, Rodríguez Sánchez, Alberto¹, Lumberras González, Eva¹, Miguel García, Cristina¹, Santos Mínguez, Sandra¹, Rodríguez Iglesias, Irene¹, González Briones, Sara¹, Ramos, M Ángeles¹, Hernández, M Ángeles¹, Aguilar, Carlos², García de Coca, Alfonso³, Vidal Manceño, María Jesús⁴, Benito, Rocío¹, Rassenti, Laura Z⁵, Chia, Emanuela M⁵, Kipps, Thomas J⁵, Close, Viola⁶, Mertens, Daniel⁶, Rodríguez Vicente, Ana E¹, Hernández Rivas, Jesús María¹

¹Universidad de Salamanca, IBSAL, IBMCC, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer, Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.; ²Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España.; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico, Valladolid, España.; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, España.; ⁵Center for Novel Therapeutics, University of California, San Diego, La Jolla, CA, 92037, USA; ⁶Department of Internal Medicine III, University Hospital Ulm, Ulm, Germany

Introducción: La pérdida de 11q22.3 -del(11q)- confiere un pronóstico desfavorable a los pacientes de leucemia linfática crónica (LLC) tratados con quimioterapia. Sin embargo, el significado pronóstico de esta alteración citogenética en el contexto de tratamiento con nuevos fármacos dirigidos, como los inhibidores de la señalización del BCR (B-cell-receptor), ha sido mucho menos estudiado. Un análisis integrado de los ensayos clínicos fase III RESONATE, RESONATE-2 y HELIOS ha sugerido que los pacientes con del(11q) tratados con el inhibidor de BTK ibrutinib presentan un pronóstico más favorable que el resto de subgrupos citogenéticos, aunque se desconoce la base biológica subyacente a esta respuesta diferencial. Además, el impacto de del(11q) en la respuesta al tratamiento con otros fármacos dirigidos es desconocido.

Objetivo: Caracterizar la respuesta de la LLC con del(11q) al tratamiento con fármacos dirigidos mediante una integración de datos transcriptómicos, proteómicos, fosfo-proteómicos y de *screening* de fármacos *ex vivo*.

Métodos: Se realizó un *screening ex vivo* de respuesta a fármacos dirigidos en una cohorte de 70 LLCs ($n = 30$ del(11q)) en ausencia o presencia del microambiente tumoral, emulado mediante co-cultivo con células estromales (HS-5 + CpG + IL2). En paralelo, se empleó el sistema de edición genómica CRISPR/Cas9 para generar líneas celulares derivadas de LLC (HG3) con del(11q) ($n = 12$; 6 del(11q)), que se caracterizaron mediante RNA-seq y espectrometría de masas (*label-free*-LC/MS) para determinar el transcriptoma, proteoma y fosfo-proteoma, respectivamente, asociado a del(11q). Los resultados se validaron con datos de RNA-seq del consorcio ICGC ($n = 211$; 26 del(11q)) y en extractos proteicos de pacientes ($n = 24$; 12 del(11q)).

Resultados: El *screening ex vivo* de respuesta a fármacos confirmó que los casos con del(11q) presentaban una mayor sensibilidad a ibrutinib en presencia del microambiente tumoral ($P = 0.002$). Además, estos pacientes mostraron una mayor susceptibilidad al inhibidor de BTK de segunda generación acalabrutinib ($P = 0.04$). Cabe destacar que los pacientes con del(11q) tenían una sensibilidad selectiva a la inhibición dual de PI3K ϵ /d con duvelisib ($P = 0.016$), mientras que no se observaron diferencias significativas en el tratamiento con el inhibidor de PI3Kd

idelalisib ni con el inhibidor de BCL2 venetoclax. Adicionalmente, detectamos una susceptibilidad de las células con del(11q) a la inhibición de mTOR mediante everolimus ($P = 0.014$).

El análisis multiómico reveló que las líneas celulares con del(11q) generadas mediante CRISPR/Cas9 presentaban una desregulación de la señalización del BCR a todos los niveles (RNA, proteína y fosforilación; $FDR < 0.05$). Concretamente, detectamos un incremento significativo en la expresión genes relacionados con esta vía como ZAP70, CXCR4 o PIK3CG (PI3K ζ) ($FDR < 0.001$), tanto en líneas celulares como en pacientes, resultando en un aumento en los niveles de proteína y su correspondiente fosforilación. Sorprendentemente, identificamos un conjunto de proteínas implicadas de forma directa en la señalización del BCR (BTK,PLCG2,BLNK) que mostraban una mayor fosforilación basal ($P < 0.01$) en las células con del(11q) sin implicar cambios en su expresión génica o proteica. Asimismo, también detectamos este patrón de cambios fosfo-proteómicos en componentes del complejo mTOR (RICTOR,mTOR) ($P < 0.001$), lo que sugiere una mayor activación y dependencia de estas rutas celulares en las células de LLC con del(11q).

Conclusiones: Las células de LLC con del(11q) presentan un aumento de la señalización del BCR que las hace especialmente sensibles a la inhibición de BTK con ibrutinib o acalabrutinib. Además, mediante el uso de multiómica hemos descrito nuevas dependencias de la LLC con del(11q) a PI3K ζ o mTOR, identificando una vulnerabilidad terapéutica a duvelisib o everolimus en este subgrupo de pacientes.

Financiación: PI21/00983;FEHH-(MQÁ).

CO-058

ACALABRUTINIB ± OBINUTUZUMAB VS OBINUTUZUMAB + CLORAMBUCILO EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE NUEVO DIAGNÓSTICO: SEGUIMIENTO DE 5 AÑOS DE ELEVATE-TN

Yáñez, Lucrecia¹, Sharman, Jeff P.², Egyed, Miklos³, Jurczak, Wojciech⁴, Skarbnik, Alan⁵, Kamdar, Manali⁶, Munir, Talha⁷, Fogliatto, Laura Maria⁸, Herishanu, Yair⁹, Banerji, Versha¹⁰, Follows, George¹¹, Walker, Patricia¹², Karlsson, Karin¹³, Ghia, Paolo¹⁴, Janssens, Ann¹⁵, Ferrant, Emmanuelle¹⁶, Munugalavada, Veerendra¹⁷, Yu, Ting¹⁷, Wang, Min Hui¹⁷, Woyach, Jennifer A.¹⁸

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ²Willamette Valley Cancer Institute and Research Center, Eugene, OR, EEUU; ³Somogy County Mór Kaposi General Hospital, Kaposvár, Hungría; ⁴Maria Sklowska-Curie National Research Institute of Oncology, Krakow, Polonia; ⁵Novant Health Cancer Institute, Charlotte, NC, EEUU; ⁶University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO, EEUU; ⁷Hematología, Haematological Malignancy Diagnostic Service (HMDS), St. James's Institute of Oncology, Leeds, Reino Unido; ⁸Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil; ⁹Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ¹⁰Departamento de Medicina Interna, Bioquímica & Genética Médica, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba and CancerCare Manitoba, Winnipeg, Canada; ¹¹Departamento de Hematología, Addenbrooke's Hospital NHS Trust, Cambridge, Reino Unido; ¹²Peninsula Health and Peninsula Private Hospital, Frankston, Melbourne, Australia; ¹³Skåne University Hospital, Lund, Suecia; ¹⁴Università Vita-Salute San Raffaele y IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; ¹⁵University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica; ¹⁶Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Service d'Hématologie Clinique, Pierre-Bénite, Francia; ¹⁷AstraZeneca, South San Francisco, CA, EEUU; ¹⁸The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, EEUU

Introducción: Para ELEVATE-TN (NCT02475681), se ha reportado previamente (con una mediana de seguimiento de 28,3 y 46,9 meses) una mayor eficacia de acalabrutinib (A) ± obinutuzumab (O) vs O + clorambucilo (Clb) en pacientes (pts) con leucemia linfocítica crónica (LLC) de nuevo diagnóstico. Se anuncian ahora los resultados del ELEVATE-TN con una actualización a 5 años.

Métodos: Los pts fueron aleatorizados a A + O, A u O + Clb. Los pts que progresaron con O + Clb podían cambiar a monoterapia con A. Se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia global (SG) y la seguridad según investigador (INV).

Resultados: Participaron un total de 535 pts (A + O, n = 179; A, n = 179; O + Clb, n = 177) con una mediana de edad de 70 años. Tras una mediana de 58,2 meses de seguimiento (rango, 0,0-72,0; corte de datos, 1 de octubre de 2021), no se ha alcanzado (NA) la mediana de SLP (hazard ratio [HR]: 0,11) para A + O y A (HR: 0,21) vs 27,8 meses para O + Clb (ambos $P < 0,0001$). Las tasas estimadas de SLP a

Tabla: Exposición al Tratamiento y AAETs

Mediana de la exposición al tratamiento (meses)	A + O (n = 178)		A (n = 179)		O + Clb (n = 169)	
	Cualquier grado	≥3	Cualquier grado	≥3	Cualquier grado	≥3
AAETs comunes (≥30% de los pts), n (%)						
Diarrea	77 (43,3)	10 (5,6)	76 (42,5)	1 (0,6)	36 (21,3)	3 (1,8)
Dolor de cabeza	72 (40,4)	2 (1,1)	70 (39,1)	2 (1,1)	20 (11,8)	0
Artralgia	60 (33,7)	4 (2,2)	47 (26,3)	2 (1,1)	10 (5,9)	2 (1,2)
Neutropenia	60 (33,7)	55 (30,9)	22 (12,3)	20 (11,2)	77 (45,6)	71 (42,0)
Nauseas	44 (24,7)	0	44 (24,6)	0	53 (31,4)	0
Reacción a la infusión	26 (14,6)	5 (2,8)	1 (0,6)	0	69 (40,8)	10 (5,9)
Selección de AAs de interés, n (%)						
Hemorragia	88 (49,4)	8 (4,5)	78 (43,6)	6 (3,4)	20 (11,8)	0
Hipertensión	17 (9,6)	8 (4,5)	16 (8,9)	7 (3,9)	6 (3,6)	5 (3,0)
Fibrilación auricular	11 (6,2)	2 (1,1)	13 (7,3)	2 (1,1)	1 (0,6)	0

AA ET (emergente durante el tratamiento): periodo desde la primera dosis hasta 30 días tras la última dosis o comienzo de nueva terapia contra el cáncer, lo que ocurriera primero.

60 meses fueron 84% (A + O), 72% (A) y 21% (O + Clb). La mediana de SG fue NA en cualquier brazo de tratamiento y significativamente más larga en el brazo de A + O vs O + Clb (HR: 0,55; $P = 0,0474$); las tasas estimadas de SG a 60 meses fueron 90% (A + O), 84% (A) y 82% (O + Clb). La TRG fue significativamente mayor con A + O (96%; IC 95% 92-98) y A (90%; 85-94) vs O + Clb (83%; 77-88; $P < 0,0001$ [A + O], $P = 0,0499$ [A]). Las tasas de respuesta completa (RC)/RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) fueron mayores con A + O (29%/3%) vs O + Clb (13%/1%); 13%/1% tenían RC/RCi con A; la RC aumentó desde el análisis intermedio (anteriormente 21% [A + O] y 7% [A]). Los acontecimientos adversos (AAs) y la exposición al tratamiento se muestran en la Tabla. El tratamiento continúa en el 65% (A + O) y el 60% (A) de los pts; los motivos más comunes para la interrupción del tratamiento fueron AAs (17% [A + O], 16% [A], 14% [O + Clb]) y progresión de la enfermedad (6%, 10%, 2%, respectivamente). El cambio de O + Clb a A ocurrió en 72 (41%) pacientes; el 25% de estos pts discontinuaron A (10% debido a AAs y 11% debido a progresión de la enfermedad).

Conclusiones: Tras un seguimiento de 5 años, se mantuvo la eficacia y seguridad de A + O y de A en monoterapia, con una SG significativamente más larga en el brazo A + O en comparación con O + Clb.

CO-059

DEFINIENDO LA POBLACIÓN LINFOCITARIA T EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Mora, Alba¹, Jara, Paola¹, Argüello, Miguel¹, Albiol, Nil¹, Sierra, Gil¹, Moga, M Esther¹, Moreno, Carol¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo de células B en el que la supervivencia de la célula leucémica está íntimamente relacionada con su interacción con el microambiente tumoral. Aunque se ha descrito la existencia de alteraciones de las células T en pacientes con LLC, su papel como soporte o como herramienta de control del clon leucémico continúa siendo desconocido. Estudios recientes sugieren que los inhibidores de vías de señalización de células B utilizados para el tratamiento de la LLC, como el inhibidor de la Tirosina Kinasa de Bruton Ibrutinib, podrían actuar como inmunomoduladores y restaurar el sistema inmunológico de estos pacientes, al menos de forma parcial. El objetivo de este trabajo es caracterizar el estado de diferenciación y la capacidad de activación *in vitro* de las células T en diferentes estadios de la LLC (estable o en progresión) y analizar los cambios inducidos por Ibrutinib en estas células, en pacientes en respuesta clínica al tratamiento.

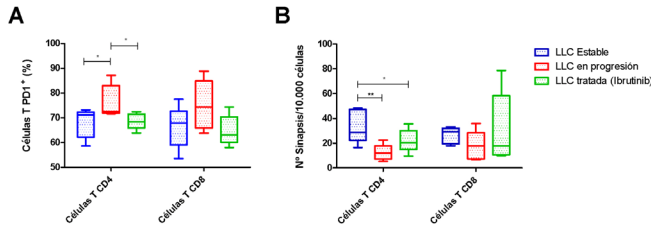


FIGURA 1. Sinapsis inmunológica en LLC. Células CD3 + CD4 + y CD3 + CD8 + que expresan PD1 (A) y establecen sinapsis inmunológicas tras el cocultivo in vitro con células B de LLC autólogas (B) en pacientes con LLC estable (N = 5), LLC en progresión (N = 5) y con LLC tratados con Ibrutinib y en respuesta clínica (N = 5) mediante citometría de flujo.

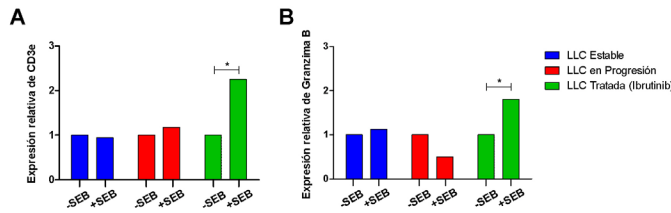


FIGURA 2. Activación funcional de células T en LLC. Expresión relativa de la proteína CD3e del TCR (A) y Granzima B intracelular (B) en células T cocultivadas in vitro con células B de LLC autólogas tras exposición a +/-Staphylococcal Enterotoxin B (SEB) en pacientes con LLC estable (N = 3), LLC en progresión (N = 3) y con LLC tratados con Ibrutinib y en respuesta clínica (N = 3) mediante Western Blot.

Métodos: Las poblaciones de células T fueron analizadas a partir de sangre periférica mediante citometría de flujo multiparamétrica en pacientes con LLC; estable (n = 10), en progresión (n = 10) y en respuesta clínica al tratamiento con Ibrutinib en monoterapia fuera de ensayo clínico (n = 10) [mediana de tiempo de tratamiento 2.06 años (0.69-4.37)]. Los valores de donantes sanos fueron utilizados como referencia. Además se analizó la capacidad de establecer sinapsis inmunológicas mediante el cocultivo de células B de LLC estimuladas y células T autólogas mediante citometría de flujo y Western Blot (CD3e y Granzima B).

Resultados: En nuestro estudio observamos un incremento del ratio CD4+:CD8+ con una predominancia de células Th1, reducción de células Treg y expansión de células CD8+ de memoria efectora en pacientes con LLC estable y en progresión. Sin embargo, los pacientes con LLC en progresión presentaron menor proporción de células CD8+ de memoria efectora diferenciada (TEMRA CD45RA+) comparados con los pacientes con LLC estable (5.60% vs.12.30%, p = 0.05). En cambio, los pacientes tratados con Ibrutinib mostraron una disminución del ratio CD4+:CD8+ y un aumento del ratio Th1:Th2, con una marcada polarización de las células T CD4+ hacia Th1, mientras que la población de células TEMRA mostró una normalización.

El tratamiento con Ibrutinib disminuyó de forma significativa el porcentaje de células que expresaban PD1, principalmente en células CD4+ en comparación con los pacientes con LLC en progresión (Fig 1A). Esta observación se correlacionó con una recuperación parcial de la capacidad sináptica de las células CD4+ (Fig 1B) y una activación de la célula T a través del incremento de expresión de la proteína CD3e del TCR y de la Granzima B (Fig 2).

Conclusiones: En conclusión, nuestros resultados confirman que en los pacientes con LLC existe un desbalance inmunológico que afecta a las subpoblaciones de células T (ej. CD4+:CD8+ ratio, Tregs, TEMRA,) y conlleva un estado anérgico que se vuelve más evidente conforme la enfermedad avanza. El tratamiento con Ibrutinib podría contribuir a recuperar esta disfunción, no solo controlando las células leucémicas si no también promoviendo las respuestas antitumorales mediadas por una polarización Th1, la restauración de las interacciones entre células B y células T CD4+ y la actividad citotóxica de las células T CD8+ mediante la producción de moléculas como Granzima B.

CO-060

RIESGO DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN EL SEGUIMIENTO DE UNA COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES CON LLC

Domínguez-García, Juan José¹, Frances Alexandre, Irene¹, Gea Peña, Ana¹, Tobalina García, Ana¹, Fernández-Luis, Sara¹, Yáñez San Segundo, Lucrecia¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: Secundariamente a la edad y alteración inmune característica de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y sus variantes, linfocitosis B monoclonal (LBM) y linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), está descrito en la literatura que estos pacientes tienen una incidencia del 10-20% de segundas neoplasias (SN). El objetivo de este estudio es analizar en una cohorte histórica de pacientes con LLC/LBM/LLCP la incidencia de SN, sus características y los factores asociados a la aparición de las mismas.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente 837 pacientes diagnosticados en nuestro centro entre 1980 y 2020. Se incluyeron datos demográficos, hábitos tóxicos, fecha de diagnóstico de la enfermedad tomada como inicio del seguimiento, líneas de tratamiento de la LLC y sus fechas, la fecha y origen de SN.

Resultados: La tabla 1 resume las características de los pacientes y los tratamientos recibidos.

Doscientos cincuenta y tres pacientes (30,2%) presentaron una SN: 76 (30%) previa al diagnóstico de LLC/LBM/LLCP, 176 (69,6%) durante su seguimiento y 5 (0,4%) de forma sincrónica con la LLC/LBM/LLCP (leucemia aguda mieloide, n = 2; carcinoma de pulmón, n = 1; cáncer gástrico, n = 1 y linfoma B difuso de células grandes, n = 1). En los pacientes diagnosticados posteriormente a la LLC/LBM/LLCP la mediana de tiempo hasta la aparición de SN fue de 5 años (RIC: 1-9).

Ciento sesenta pacientes (90,9%) presentaron una neoplasia, 15 pacientes (8,5%) dos neoplasias y 1 paciente (0,6%) tres neoplasias. Las neoplasias más frecuentes fueron las cutáneas no melanoma (21%) y de pulmón (13%). La distribución de las neoplasias se recoge en el gráfico 1.

En el análisis univariante, los pacientes varones (p = 0,002) y de mayor edad (p = 0,030) presentaron mayor incidencia acumulada de SN (IASN). Aunque no fueron significativos, se observó también una mayor IASN en los fumadores (p = 0,052), y en aquellos tratados con ibrutinib (p = 0,083) o CHOP (p = 0,062). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la IASN en los bebedores, ni en

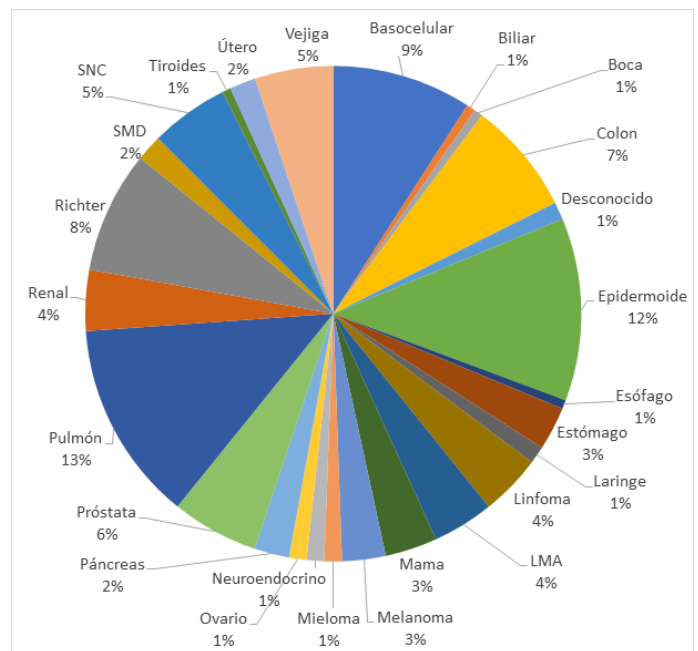


Gráfico 1. Distribución de las diferentes segundas neoplasias encontradas.

Tabla 1. Características demográficas y de tratamientos de los pacientes analizados.

VARIABLES	MUESTRA (n = 837)			
Edad (años) al inicio seguimiento, mediana (RIC)	72 (63–79)			
Sexo, n (%)	331 (39,6%)			
Diagnóstico				
LLC	790 (94,4%)			
LBM	19 (2,3%)			
LLCP	28 (3,4%)			
Mediana de años de seguimiento (RIC, rango)	6 (3–10, 0–25)			
Pacientes tratados, n (%)	386 (46,1%)			
Tratados con 1 línea	203 (52,6%)			
Tratados con 2 líneas	77 (20,0%)			
Tratados con 3 líneas	65 (16,8%)			
Tratados con 4 o más líneas	41 (9,5%)			
Mediana de meses hasta inicio tratamiento (RIC)	9 (0–36)			
TRATAMIENTOS RECIBIDOS				
Tipo de tratamiento, n (%)	1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª o más línea
iBTK	2 (0,8%)	13 (16,9%)	12 (17,9%)	6 (14,3%)
Bendamustina (B, BR)	9 (4,7%)	9 (11,5%)	7 (10,4%)	3 (6,7%)
CHOP y similares	15 (7,3%)	7 (9,3%)	10 (16,0%)	3 (7,9%)
Clorambucilo (Cl, ClbR, ClbObi)	106 (52,1%)	11 (14,8%)	5 (7,6%)	3 (6,3%)
Fludarabina (F, FC, FCR)	38 (18,9%)	18 (23,0%)	10 (15,1%)	3 (6,3%)
Venetoclax (Ven, VenR, VenObi)	2 (0,8%)	1 (1,1%)	4 (6,6%)	3 (7,9%)
Otros†	31 (15,5%)	18 (23,5%)	17 (26,4%)	21 (50,8%)

RIC: Rango intercuartílico; iBTK: inhibidores de la tirosin-kinasa de Bruton; †: Incluye tratamiento con idelalisib, ABVD, DaraKd, “3 + 7” con idarubicina y citarabina, rituximab (R) en monoterapia.

aquellos con tratamiento previo o exposición a fludarabina, clorambucilo ni venetoclax.

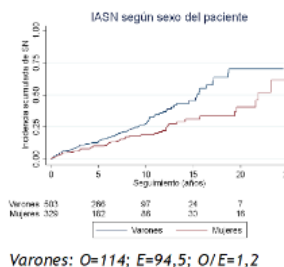
En el análisis multivariante con aquellos factores con $p < 0,200$ se mantuvo la significación estadística de la edad ($p = 0,003$), el sexo masculino ($p = 0,034$) y la exposición a CHOP previo ($p = 0,016$) de manera que el riesgo de SN se incrementaba por 1,5 veces en varones (IC95% HR 1,1-2,2), por 1,02 por cada año cumplido al inicio del seguimiento (IC95% HR 1,01-1,04) y por 1,9 en los pacientes que habían recibido CHOP o similares (IC95% HR 1,1-3,3). Las curvas de IASN se exponen en el gráfico 2.

No se observaron diferencias en la supervivencia global entre los pacientes diagnosticados de SN y aquellos que no la presentaron (HR 1,04; $p = 0,685$).

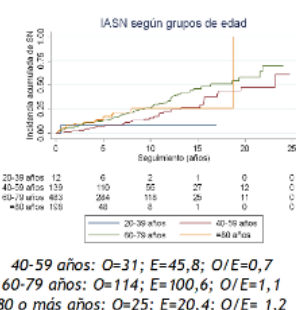
Conclusiones: La incidencia de SN en nuestra cohorte de LLC/LBM/LLCP estudiada fue del 30,2% y no afectó a la supervivencia global de la cohorte. Lo más habitual es que el diagnóstico de la SN se realice durante el seguimiento de la LLC/LBM/LLCP. Las neoplasias más frecuentes son las cutáneas no melanoma y pulmonares. La edad y el sexo masculino son los principales factores de riesgo. En un análisis posterior se evaluará si existen diferencias en el diagnóstico de SN entre la década más reciente y las anteriores, el impacto de las nuevas terapias en la LLC y el desarrollo de SN y el papel del microambiente tumoral.



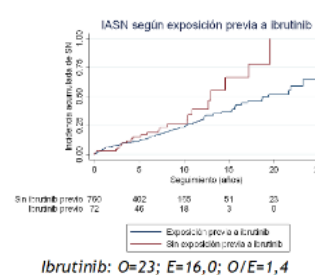
IASN según sexo



IASN según grupos de edad



IASN según exposición a Ibrutinib



IASN según exposición a CHOP

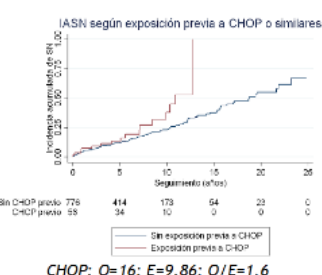


Gráfico2. Incidencia acumulada de segunda neoplasia (IASN) y tasa de incidencia en toda la cohorte e IASN en función de distintas variables analizadas.

O: Eventos observados; E: Eventos esperados; O/E: Ratio de eventos observados/esperados

CO-061

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, PRONÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO EN VIDA REAL DE 181 PACIENTES CON LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA (LZME): EXPERIENCIA PROSPECTIVA DEL GRUPO GELTAMO

Villalobos Prego, MT¹, Muntañola Prat, A¹, González-Villambrosia, S², Fernández, MJ³, Jiménez-Ubieto, A⁴, Bastidas, G⁵, Córdoba Mascuñano, R⁶, Infante, MS⁷, Vidal Manceñido, MJ⁸, Díaz Gálvez, FJ⁹, Baile, M¹⁰, Bastos-Oreiro, M¹¹, Panizo Santos, C¹², Sancho Cía, JM¹³, Navarro, B¹⁴, García Cerecedo, T¹⁵, Escoda Teigell, L¹⁶, Abrisqueta, P¹⁷, Terol Castera, MJ¹⁸, De Campo, R¹⁹, López-Guillermo, A²⁰, Salar Silvestre, A²¹, Montalbán, C²²

¹Hospital Universitari Mutua Terrassa; ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ³Hospital Universitario Tenerife; ⁴Hospital 12 de Octubre; ⁵Hospital Sagrat Cor Barcelona; ⁶Fundación Jiménez Díaz; ⁷Hospital Infanta Leonor; ⁸Hospital de León; ⁹Hospital Universitario de Burgos; ¹⁰Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL; ¹¹Hospital Gregorio Marañón; ¹²Clínica Universitaria de Navarra; ¹³Hospital Germans Trias i Pujol - ICO Badalona; ¹⁴Hospital Puerta de Hierro; ¹⁵Hospital Arnau de Vilanova; ¹⁶Hospital Joan XXIII - ICO Tarragona; ¹⁷Hospital Vall d'Hebron; ¹⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia; ¹⁹Hospital Son Llàtzer; ²⁰Hospital Clínic de Barcelona; ²¹Hospital del Mar; ²²MD Anderson Cancer Center Madrid

Introducción: El LZME es un linfoma poco frecuente sin criterios de consenso para el inicio del tratamiento. En 2014 el grupo GELTAMO

estableció una guía clínica asistencial (GEL-LZME-2014-14), para facilitar el abordaje terapéutico de estos pacientes. En dicha guía se contemplaban varias estrategias de manejo: observación (W&W), rituximab o rituximab-quimioterapia (R-QMT), según el grupo de riesgo HPLL del paciente. El objetivo del estudio fue analizar el manejo y pronóstico del LZME en vida real y valorar si el tratamiento adaptado al score HPLLs/LZME es eficaz.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional de pacientes diagnosticados de LZME entre 2014 y 2019 incluidos prospectiva y consecutivamente en el registro RELINF por centros españoles de GELTAMO. Se recogieron datos clínicos al diagnóstico, el índice pronóstico HPLLs/ABC, el tratamiento, respuesta y evolución. Se evaluó la supervivencia específica por linfoma (SEL) y las tasas de respuesta según el tratamiento recibido. También se analizó la supervivencia libre de evento compuesto (EC), que se definió como la muerte, la transformación

histológica, la recidiva/ progresión bajo tratamiento y la necesidad de tratamiento bajo la observación. La transformación se consideró como un evento tiempo-dependiente.

Resultados: Se incluyeron 181 pacientes (84V/97M; edad mediana 71 años) de 22 centros. Las principales características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Se realizó esplenectomía en 17 casos (9%). El 57% de los pacientes siguieron la recomendación de las Guías al diagnóstico. En la tabla 2 se detallan los tratamientos; 77 pacientes (45%) recibieron alguna terapia mientras que 96 (55%) se mantuvieron en W&W (Tabla 2). La tasa global de respuestas fue mayor en el brazo de R-QMT y en el de Rituximab comparado con la esplenectomía ($p < 0,001$), sin diferencias significativas entre Rituximab y R-QMT. Con una mediana de seguimiento de 41,2 meses, 32 pacientes (18%) murieron, 13 por progresión o consecuencias del tratamiento. La SEL a 5 años (5a-SEL) de toda la serie fue de 93% (Figura 1A). Excluyendo el grupo C, por bajo número de casos y eventos, los pacientes del grupo A tuvieron una 5a-SEL del 98%, significativamente mayor que la del grupo B (87%) ($p = 0,048$). No hubo diferencias en la 5a-SEL según el tratamiento recibido en la serie global ($p = 0,68$) (Figura 1B), ni al analizar los grupos A y B por separado. La supervivencia libre de EC a los 5 años (5a-SLEC) en la serie global fue del 46% (Figura 1C). Analizando el EC según Score, hubo diferencias significativas en cuanto a la 5a-SLEC entre los scores A y B (Figura 1D). Al comparar la SEL y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes tratados con Rituximab o R-QMT al diagnóstico o bien tras el período de W&W, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Los pacientes con score C presentaron mayor riesgo de transformación histológica que el resto (TH a 5 años: 1,3%, 6,6% y 36% para scores A, B y C, respectivamente; $p < 0,001$). La TH se relacionó con supervivencia global significativamente inferior (Cox-tiempo dependiente: HR 7.816, IC95% 3,179-19,217; $p < 0,001$).

Conclusiones: Este estudio refleja el manejo en vida real de pacientes con LZME diagnosticados en España. Nuestros resultados apoyan la recomendación de las Guías de que hay un subgrupo de pacientes que no precisa tratamiento inmediatamente tras el diagnóstico y que la demora en el inicio del mismo no tiene impacto en la SEL ni en la SLP.

Variable al diagnóstico	Serie global N=181 n (%)	Score A N=79 n (%)	Score B N=91 n (%)	Score C N=11 n (%)	P=
Edad, años					
Mediana [rango]	71 [41-93]	72 [48-91]	70 [41-93]	65 [51-82]	
≥65	129 (71)	58 (73.4)	64 (70.3)	7 (63.6)	0.767
Sexo, femenino	97 (54)	34 (43)	56 (61.5)	7 (63.6)	0.043
Síntomas B	43 (24)	6 (7.6)	30 (33)	7 (63.6)	<0.001
Linfocitosis ≥5x 10⁹/L	81 (45)	37 (46.8)	42 (46.2)	2 (18.2)	0.177
ECOG ≥ 2	18 (10)	3 (3.8)	14 (15.4)	1 (9.1)	0.043
PET inicial	31 (17)	8 (10.1)	18 (19.8)	5 (45.5)	0.009
Componente monoclonal	48 (28)	17 (21.5)	30 (33)	1 (9.1)	0.1
Esplenomegalia	138 (79)	52 (65.8)	75 (82.4)	11 (100)	0.003
VHC positivo	8 (4.4)	3 (3.8)	5 (5.5)	-	0.664
Tratamiento VHC	5 (62.5)	2 (66.7)	3 (60)	-	
Enfermedad autoinmune	23 (13)	8 (10.1)	12 (13.2)	3 (27.3)	0.273

Tabla 1: Características iniciales de la población

Manejo al diagnóstico	Serie global N=173* n(%)	Score A N=77 n(%)	Score B N=87 n(%)	Score C N=9 n(%)
Observación (W&W)	96 (55)	63 (87)*	33 (38)	-
Tratamiento	77 (45)	14 (18)	54 (62)	9 (100)
Rituximab	42 (54)	7 (50)	33 (61)*	2 (22)
R-QMT	19 (25)	2 (14)	14 (26)	3 (33)*
Esplenectomía	14 (18)	5 (36)	5 (9)	4 (45)
Tratamiento paliativo	2 (3)	-	2 (4)	-

Tabla 2: Distribución de pacientes según tratamiento al diagnóstico y Score ABC
*Excluidos 3 pacientes con transformación inicial y 5 tratados para el virus de hepatitis C
*Pacientes que han seguido el Score HPLLs/ABC

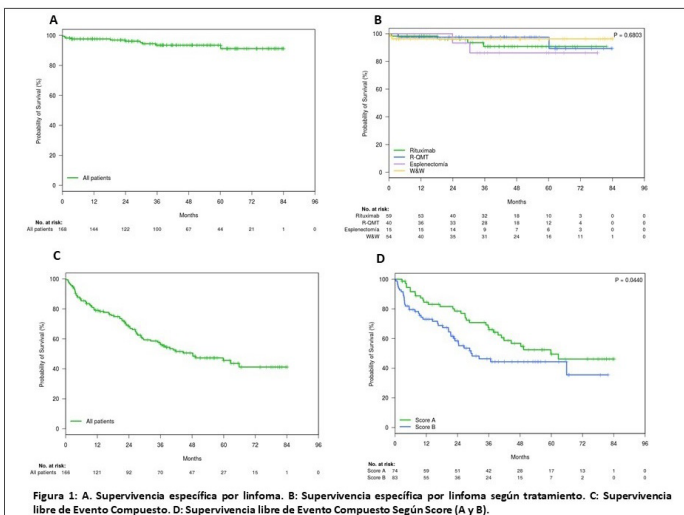


Figura 1: A. Supervivencia específica por linfoma. B. Supervivencia específica por linfoma según tratamiento. C. Supervivencia libre de Evento Compuesto. D. Supervivencia libre de Evento Compuesto Según Score (A y B).

CO-062

CARACTERIZACIÓN DEL REORDENAMIENTO, ESTADO MUTACIONAL Y ESTEREOTIPO DEL IGHV EN PACIENTES CON LLC DIAGNOSTICADOS EN HOSPITALES CANARIOS.

Suarez Cabrera, A¹, Perera Alvarez, MA¹, Fiallo Suarez, DV¹, Florido Ortega, Y¹, Lemes Castellano, A¹, Losada, MC², Iraheta, S³, Afonso, V⁴, Tapia, M⁵, Luzardo Henriquez, H¹, De la Nuez, H¹, Stuckey, R¹, Gomez Casares, MT¹, Bilbao Sieyro, C¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ²Complejo Hospitalario Universitario Insular- Materno Infantil; ³Hospital Universitario de Canarias; ⁴Hospital Doctor José Molina Orosia de Lanzarote; ⁵Hospital General de La Palma

Introducción: El estado mutacional del IGHV es un factor pronóstico bien establecido en la leucemia linfática crónica (LLC). Recientemente se ha reconocido también su valor predictivo de respuesta a tratamiento. Además se ha descrito que en un 13% de las LLCs el IGHV reordenado codifica para un BcR IG perteneciente a algún estereotipo principal, siendo esto determinante en algunos casos en el curso clínico de la enfermedad.

Objetivos: Conocer los reordenamientos IGHVDJ, su distribución, caracterización de estereotipos y asociación con el estado mutacional en una serie de 332 LLCs procedentes de diversos hospitales canarios analizadas de manera consecutiva.

Métodos: El análisis molecular del IGHV de los pacientes se realizó de manera consecutiva desde junio de 2017 hasta la actualidad a partir de DNA en primera instancia y en cDNA cuando el estudio en DNA no resultó informativo. Se siguieron las recomendaciones actuales del grupo ERIC tanto en el análisis, que se llevó a cabo por secuenciación Sanger con los primers *leader*, como en la caracterización de la homología y los estereotipos.

Resultados y discusión: De acuerdo con lo descrito en el mayor estudio europeo (Agathangelidis et al. 2021) observamos una predominancia (60.9%) de casos con un estado IGHV mutado (IGHV-M, 201/332) frente al 39.45% de los casos no mutados (IGHV-U). Si bien en el estudio europeo la predominancia fue más ligera (54% vs. 46%). Dentro de los casos IGHV-M, el 4.81% (16/332) del total fue *borderline* (homología entre el 97-97.9%).

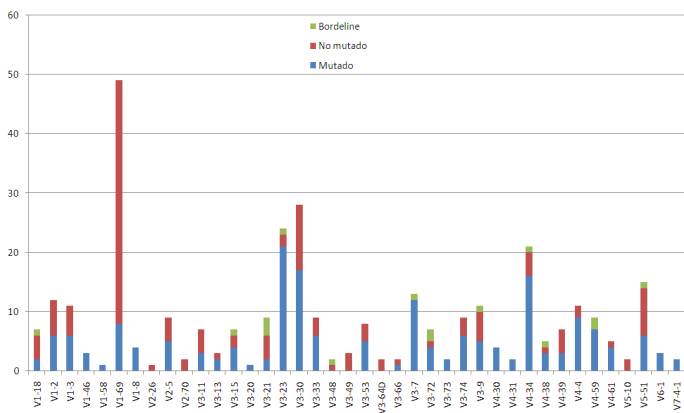
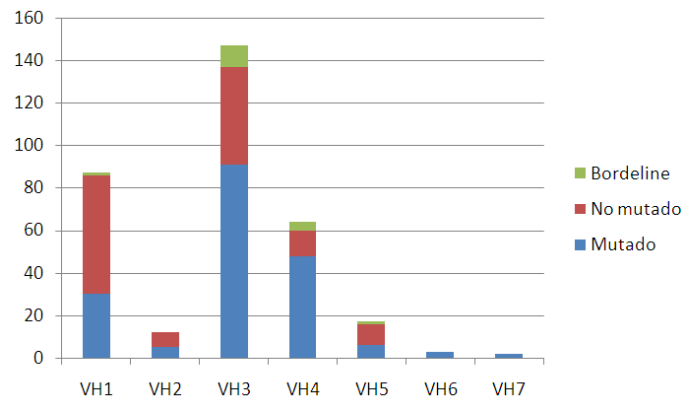


Figura 1. Distribución de las familias (A) y subfamilias IGHV (B) en función al estado mutacional.

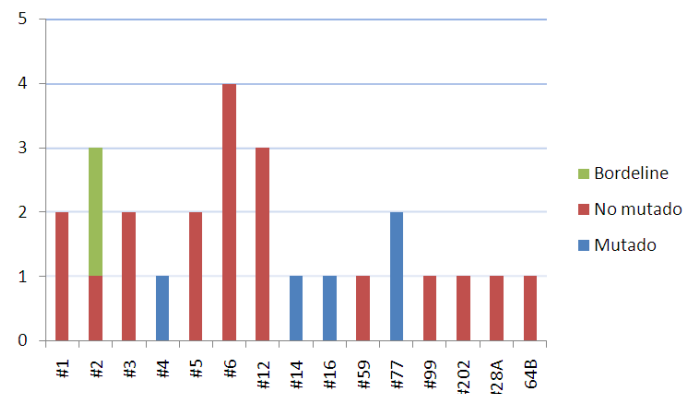


Figura 2. Distribución de los principales estereotipos en función al estado mutacional.

En concordancia con lo publicado, las familias más recurrentes por orden fueron VH3>VH1>VH4, siendo prevalente el IGHV-U en VH1 (64.36%) y VH5 (58.8%), y el IGHV-M en el resto de las familias (Figura 1A). El estado mutacional *borderline* presentó mayor incidencia en la familia VH3 (3% de los VH3). En cuanto a la distribución de las subfamilias, la más frecuente fue la IGHV1-69 en la que la mayoría de los casos fueron IGHV-U (83.7%, 41/49) (Figura 1B), seguida de V3-30>V3-23>V4-34. Respecto a esto último, el orden de distribución es algo diferente al reportado en la población europea (V4-34>V3-23>V3.30 = V3-7).

En cuanto al análisis de los estereotipos, en nuestra serie sólo un 7,8% (26/332) de los casos perteneció a uno de los principales 19 estereotipos descritos, mientras que en la serie europea lo fue un 13.5%. El orden de frecuencia en la serie total fue #6 (1.20%)> #12 (0.9%) = #2 (0.9%); sin embargo, en la serie europea la distribución fue #2 (2.5%)> #1 (2.1%)> #4 (0.9%)> #148B (0.5%). En consonancia con lo publicado, el 73% (19/26) de los casos pertenecientes a estereotipos eran IGHV-U y los dos

casos *borderline* eran #2.

Conclusiones: En general nuestra serie de pacientes con LLC muestra bastantes similitudes con la amplia serie europea, si bien, existe alguna diferencia en cuanto a distribución de las subfamilias VH, la pertenencia a estereotipos (que es inferior a la descrita) y su orden de incidencia. Una de las diferencias más notables es la baja presencia del agresivo #2 en nuestra serie (sólo 0.9%). En este sentido, la frecuencia de casos pertenecientes a la familia V3-21 es menor que el descrito (2.7 vs. 5% respectivamente), así como la incidencia del #2 dentro de dicha familia (nuestra: 30% vs. descrita: 58%). Estas diferencias podrían ser una característica de la población Canaria o el reflejo de las limitaciones derivadas del tamaño muestral dada la baja incidencia de los estereotipos.

CO-063

LA INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA GAMMA-SECRETASA REVIERTE LAS ALTERACIONES EN EL CICLO CELULAR EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA MUTADA PARA NOTCH1

Carrillo Tornel, Salvador¹, Hurtado López, Ana María¹, Chen-Liang, Tzu Hua¹, Puiggros, Anna², Gómez, Andrea², Cuenca-Zamora, Ernesto José¹, García-Malo, María Dolores¹, Ortuño, Francisco José¹, Lozano, María Luisa¹, Espinet, Blanca², Jerez, Andrés¹

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

Introducción: En estudios preliminares, mostramos que los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) y mutaciones en *NOTCH1* (*NOTCH1*^{MUT}) muestran un perfil específico en la expresión de los genes reguladores del ciclo celular, asociado a un mayor porcentaje de células tumorales activas a lo largo del mismo. Estas características podrían relacionarse con la mayor agresividad y peor respuesta al tratamiento estándar de este subtipo genómico de LLC. El objetivo de este trabajo consistió en explorar *in vitro* la respuesta al uso de un inhibidor de la gamma-secretasa, responsable del corte proteolítico que libera el dominio funcional de NOTCH1 (ICN-NOTCH1), y la respuesta al uso de moléculas frente a las ciclinas alteradas (CDK4/6).

Métodos: A partir de una serie de 378 casos caracterizados por NGS, identificamos 37 pacientes portadores de una variante adquirida en *NOTCH1*. En 8 de estos casos disponíamos de células primarias inmunoseleccionadas, que cultivamos con IL-4 y CD40L para someterlas posteriormente a ensayos de ciclo celular y viabilidad, comparando con 11 casos *NOTCH1* *wild type* (*NOTCH1*^{WT}). En estos ensayos se empleó un inhibidor selectivo de la enzima gamma-secretasa (nirogacestat), y un inhibidor de CDK4/6 (palbociclib). A su vez, se evaluaron los efectos a nivel proteico del uso de estos inhibidores mediante *western blot*.

Resultados: Los experimentos del ciclo celular mediante citometría de flujo (8 pacientes *NOTCH1*^{MUT} y 11 casos *NOTCH1*^{WT}) mostraron una mayor proporción de células en fase de síntesis (S) de manera significativa en los casos *NOTCH1*^{MUT} (MUT-18% vs. WT-2,6%, p <0,001) (Figura 1). Este perfil "proliferativo" de las células *NOTCH1*^{MUT} se logró revertir mediante el uso del inhibidor nirogacestat a dosis de 1 y 10 μM produciéndose un descenso significativo del porcentaje de células en fase S, acompañado de un incremento de las mismas en la fase G0-G1 (p < 0,01; p < 0,001, respectivamente) (Figura 2A). Utilizando un inhibidor farmacológico dirigido frente a CDK4/6 (palbociclib) a dosis de 1 y 10 μM (6 *NOTCH1*^{MUT} y 8 *NOTCH1*^{WT}), también se observó un descenso significativo del porcentaje de células en fase S, junto a

FIGURA 1. Análisis por citometría de flujo de las distintas fases del ciclo celular. Comparación de 8 casos con mutaciones clonales en NOTCH1 frente a 11 casos wild type. Las gráficas a), b), c) y d) representan las diferencias en el porcentaje de células en fase G₀-G₁, S, G₂-M y porcentaje de células no detenidas en fases tempranas del ciclo, respectivamente. El panel e) ilustra la distribución de las fases en cada uno de los casos del estudio, gráfica superior (mutados), gráfica inferior (wild type). * p <0,05; **** p <0,0001

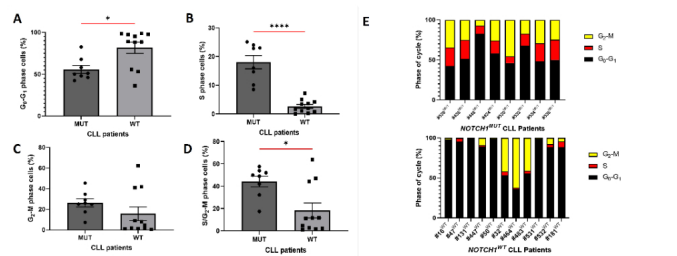


FIGURA 2. Análisis por citometría de flujo de las distintas fases del ciclo celular y de la viabilidad celular. El panel a), inhibición del dominio intracelular de NOTCH1 mediante el empleo del inhibidor de la gamma-secretasa, nirogostatal. El panel c), inhibición de CDK4/6, mediante el fármaco palbociclib. En ambos casos las dosis empleadas de los fármacos son de 1 y 10 μ M tanto en células NOTCH1^{WT} como *wild type*. Los paneles b) y d) muestran el análisis densitométrico del dominio intracelular de NOTCH1 (ICN-NOTCH1), y de la proteína CDK4, respectivamente, en 3 pacientes NOTCH1^{MUT} y 2 NOTCH1^{WT}. GSI, gamma-secretase inhibitor, según sus siglas en inglés; W/O, without, según sus siglas en inglés. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

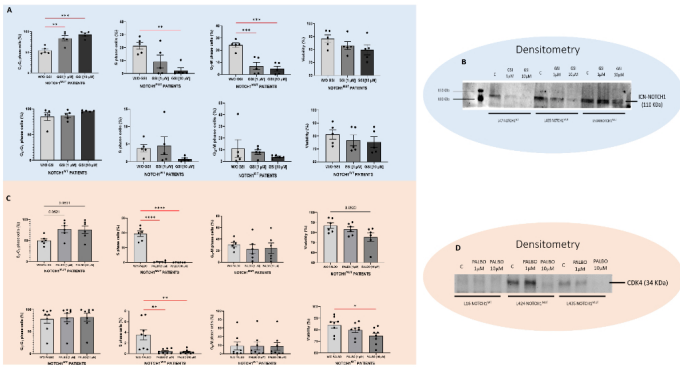
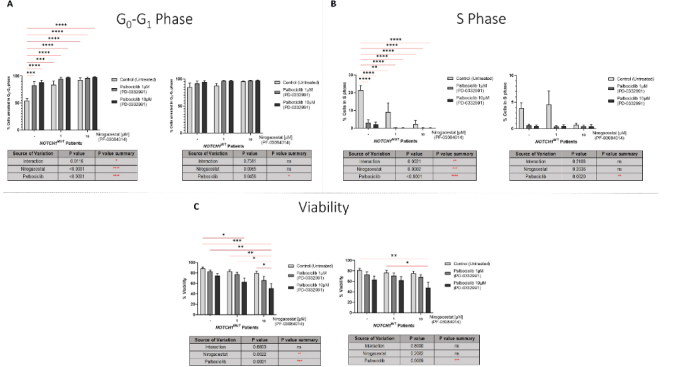


FIGURA 3. Análisis por citometría de flujo de las distintas fases del ciclo celular tras el ensayo de combinación farmacológica (palbociclib y nirogostatal). Comparación de 5 casos con mutaciones clonales en NOTCH1 frente a 5 casos *wild type*. Los paneles a) y b), representa las diferencias en el porcentaje de células en fase G₀-G₁ y S tras la administración de ambos fármacos a dosis de 1 y 10 μ M, tanto de forma individual como en combinación. El panel c), representa la viabilidad celular en las mismas condiciones de exposición a ambos inhibidores. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.



un arresto celular en fase G₀-G₁ ($p < 0,001$; $p = 0,05$, respectivamente) (Figura 2C). La respuesta al uso de ambos fármacos fue dosis dependiente tanto al analizar el ciclo celular como la viabilidad. Mediante *western blot* validamos que el uso de cada uno de los inhibidores repercutía en una disminución a nivel proteico de sus dianas (NOTCH1 y CDK4/6) (Figura 2B, 2D). Finalmente, investigamos si el uso combinado de ambos inhibidores mostraba un acción sinérgica. Sin embargo, los efectos tanto a nivel de ciclo celular como de viabilidad no se mostraron superiores que a los encontrados en los ensayos de las moléculas por separado (Figura 3).

Conclusiones: La inhibición aguas arriba de la vía de señalización de NOTCH1 en casos mutados consiguió revertir las alteraciones en el ciclo celular encontradas en este subtipo genómico de LLC. Este efecto lo observamos también inhibiendo, aguas abajo, CDK4/6, lo que apoya el papel fundamental de la vía NOTCH1 en el ciclo celular y en la sobreexpresión de estas ciclinas efectoras. Ambas estrategias emergen como potencial tratamiento en el subgrupo de pacientes con LLC y NOTCH1^{MUT}.

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

Financiación: GLD17/00232 (GILEAD Sciences Inc.)

CO-064

EL SCREENING A ESCALA GENÓMICA MEDIANTE CRISPR/CAS9 COMO HERRAMIENTA DE ESTUDIO DE RESISTENCIAS Y VULNERABILIDADES TERAPÉUTICAS A INHIBIDORES DE PI3K EN LLC

Pérez Carretero, Claudia¹, Quijada Álamo, Miguel¹, Sanz, David José¹, Villaverde, Ángela¹, Rodríguez Sánchez, Alberto¹, González Briones, Sara¹, Rodríguez Iglesias, Irene¹, Santos Minguez, Sandra¹, Miguel García, Cristina¹, Pujante Fernández, Sandra¹, Corral, Filomena¹, Hernández Sánchez, María², Hernández Rivas, Jesús María¹, Rodríguez Vicente, Ana Eugenia¹

¹Universidad de Salamanca, IBSAL, IBMCC- Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC). Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Introducción: En los últimos años, el tratamiento de la LLC ha evolucionado hacia terapias dirigidas, mejorando la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la aparición de resistencias constituye uno de los mayores retos en la actualidad. Hasta la fecha, no existen estudios sobre los mecanismos de resistencia a los inhibidores de PI3K (PI3Ki) en LLC, y en concreto, a duvelisib (un inhibidor de segunda generación dirigido a las isoformas PI3Kd/ε), por lo que realizamos un *screening* a escala genómica que nos permitiera identificar los genes responsables de las resistencias a este fármaco, así como nuevas dianas terapéuticas.

Métodos: Para el estudio se seleccionó la línea celular HG3 como modelo de LLC debido a su sensibilidad a inhibidores de PI3K (IC₅₀ duvelisib = 0.5uM). En el *screening* genómico se utilizó una librería de 75000 guías de ARN (BRUNELLO, Addgene) para generar mutaciones *knock-out* en 19000 genes diferentes (4 sgRNAs/gen). Las células se trataron con duvelisib durante 18 días y las mutaciones que conferían resistencia al tratamiento se identificaron mediante NGS en la plataforma Nextseq (Illumina). El análisis de los resultados se realizó con la herramienta MAGeCK (v0.5.5), y las bases de datos GOBP, REACTOME y COMPLEX para el estudio de enriquecimiento de rutas biológicas.

Resultados: Las mutaciones de pérdida de función de los genes *TSC1*, *TSC2*, *ZCH312A*, *FIBP*, *CDK5*, *CLSTN2*, *COX18* y *FGF1* conferían una ventaja proliferativa durante la presión selectiva de duvelisib. Además, la pérdida de función en genes como *MAP2K7* y *PTEN*, previamente relacionados con resistencias a PI3Ki de primera generación (idelalisib), también se asoció a una mayor resistencia ($p = 0.0017$; FDR = 0.1 y $p = 0.0019$; FDR = 0.1, respectivamente).

El análisis de enriquecimiento de rutas biológicas (Figura 1) identificó de manera significativa a) la regulación negativa de mTOR, actuando el complejo TSC1-TSC2 como supresor tumoral en esta vía ($-\log_{10}FDR = 1.5$), b) la deadenilación del mRNA (mecanismo en el que está implicado *ZCH312A*, el cual interviene en el mRNA *decay* de genes inflamatorios como la IL-6) ($-\log_{10}FDR = 1.1$) y c) el ensamblaje del complejo IV de la cadena respiratoria, donde interviene *COX18* ($-\log$

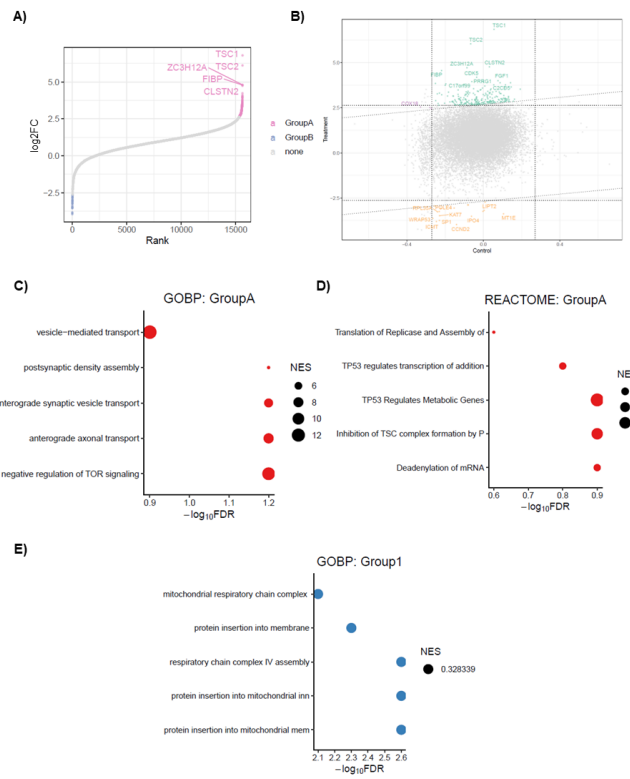


Figura 1. Enriquecimiento de genes y rutas biológicas en el screening tras tratamiento con duvelisib. A) Ranking de genes basados en el score de sobre-representación en la librería tras el tratamiento con duvelisib. B) Nine-square plot donde se representa el log₂FC de los genes en el grupo tratado (y) y el control (x) a día 18 con respecto al tiempo 0. C), D) y E) Análisis de enriquecimiento de rutas biológicas en las bases GOBP y REACTOME.

10FDR = 2.6). Nuestros resultados indican que las alteraciones en estas rutas podrían estar implicadas en la adquisición de resistencias a PI3Ki en LLC, y abren la puerta a nuevos tratamientos que permitan superarlas, como los inhibidores de mTOR (mTORi).

Para validar los resultados del estudio, hemos generado líneas resistentes a duvelisib tratando las células HG3 con concentraciones crecientes de fármaco, consiguiendo aumentar el IC50 hasta 5uM. Actualmente estamos realizando estudios de RNAseq y de respuesta a mTORi para su estudio como nueva aproximación terapéutica en LLC.

Conclusión: El *screening* a escala genómica mediante CRISPR/Cas9 ha permitido identificar alteraciones que podrían estar relacionadas con la aparición de resistencias a los PI3Ki en LLC, sugiriendo además nuevas dianas terapéuticas como la vía de mTOR.

Financiación: PI18/01500; PI21/00983; FI19/00191 (CPC); FEHH (MQA)

Conflictos de interés: no

CO-065

EL ESTUDIO EN PARALELO DE CULTIVOS DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL CON TPA E IL2 + DSP30 ES LA MEJOR ESTRATEGIA PARA EL ANÁLISIS DEL CARIOTIPO EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Kamaso Navarro, Joanna¹, Puiggros, Anna¹, Salido, Marta¹, Melero, Carme¹, Rodríguez-Rivera, María¹, Gimeno, Eva², Martínez, Laia³, Arenillas, Leonor¹, Calvo, Xavier¹, Abella, Eugenia², Ramos-Campoy, Silvia¹, Ferrer, Ana¹, Espinet, Blanca¹

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; ²Servei d'Hematologia Clínica, Hospital del Mar, Barcelona; ³Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus

Introducción: En los últimos años, se ha evidenciado la importancia del análisis citogenético en la leucemia linfática crónica (LLC) para la identificación del cariotipo complejo (CK, = 3 alteraciones en un mismo clon). Éste se ha postulado como un biomarcador pronóstico y potencialmente predictivo, incluso con los nuevos inhibidores de BTK y BCL2 (González-Gascón y cols, 2021). La citogenética convencional (CC) está limitada por la baja tasa mitótica de los linfocitos B empleando mitógenos convencionales. No obstante, se ha demostrado que la combinación de IL2 y DSP30 incrementa la proliferación de estas células (Haferlach y col, 2007). Recientemente, el grupo ERIC (*European*

Research Initiative on CLL) ha publicado las recomendaciones europeas donde se sugiere realizar dos cultivos paralelos, uno con TPA y otro con IL2 + DSP30 (Baliakas y cols, 2022). Los objetivos del estudio fueron: (i) Evaluar el rendimiento de los cultivos de CC con IL2 + DSP30 respecto a TPA en una serie de pacientes con LLC; (ii) Comparar la tasa de detección de CK por ambos métodos; (iii) Evaluar el impacto del estado de la enfermedad en el resultado de CC con ambos mitógenos.

Métodos: Se analizaron 233 pacientes diagnosticados de LLC o linfocitosis B monoclonal (LBM) de tipo LLC (Tabla 1). En cada paciente se realizaron dos cultivos paralelos de sangre periférica, con TPA e IL2 + DSP30 respectivamente. Se comparó el rendimiento de cada cultivo (% casos analizables, número de alteraciones, detección de CK y número de metafases alteradas). Se compararon los resultados según el estado de la enfermedad en el momento del estudio citogenético: estable (n = 192) vs progresión (n = 41). Se evaluó el impacto de la detección de CK en el tiempo al primer tratamiento (TPT) para ambos cultivos.

Resultados: Se identificó un cariotipo alterado en un 42% de los cultivos con TPA (n = 98) y un 51% de IL2 + DSP30 (n = 118). Sin embargo, en 10 (4%) y 30 (13%) pacientes solo se detectaron alteraciones por TPA o IL2 + DSP30, respectivamente (detección global de alteraciones: 55%, 128/233). En aquellos pacientes que presentaron anomalías en ambos cultivos (n = 88), el uso de IL2 + DSP30 obtuvo un mejor rendimiento (más metafases alteradas y/o más alteraciones citogenéticas) en el 72% de casos (Figura 1). La detección de CK fue similar para TPA e IL2 + DSP30 (11% vs 12%, respectivamente), identificándose únicamente 21/31 (68%) en CK en ambos cultivos. Las principales discrepancias fueron la obtención de un resultado normal o sin metafases en el otro cultivo (2/4 y 5/6 CK en TPA e IL2 + DSP30, respectivamente). Según el estado de la enfermedad, los pacientes estables presentaron una concordancia entre cultivos similar a aquellos en progresión (índice κ : 0,652 y 0,639, respectivamente). Asimismo, en los pacientes en progresión se identificó una tasa de alteraciones significativamente superior (52% [99/192] vs 71% [29/41], p = 0,04) y una mayor frecuencia de CK (7% [14/192] vs 41% [17/41], p < 0,001). En ambos cultivos el grupo con CK se asoció a un TPT más corto (mediana: 9 meses, p < 0,001) (Figura 2).

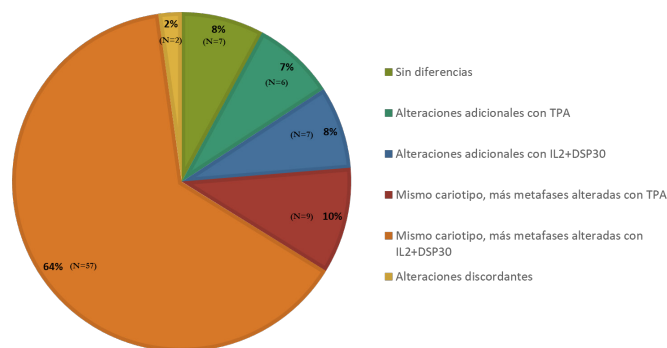


Figura 1. Comparación de los resultados obtenidos en el cultivo de TPA y IL2 + DSP30 en los casos con cariotipo alterado por ambos métodos (N = 88).

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los pacientes con LLC.

Género	
Hombres	92/233 (39,5%)
Edad mediana al diagnóstico	70 años [37-99]
Estadios al diagnóstico	
LBM	70/233 (30%)
LLC	163/233 (70%)
Binet A	139/163 (85%)
Binet B/C	24/163(15%)
Alteraciones genómicas	
del(13)(q14)	115/200 (49%)
Trisomía 12	30/200 (13%)
del(11)(q22q23)	18/198 (8%)
del(17)(p13)	17/181 (7%)
Mutación TP53	12/123 (5%)
IGHV no mutado	55/121 (24%)
Mediana de seguimiento	26,9 meses [0-72]
Tiempo desde el diagnóstico al estudio citogenético	3 meses [0-393]
Tratamiento	
Pacientes tratados	61/233(26%)
Mediana de tiempo al primer tratamiento	34 meses [0-399]
Estado del paciente al estudio citogenético	
Enfermedad estable	192/233 (82%)
Enfermedad en progresión	41/233 (18%)

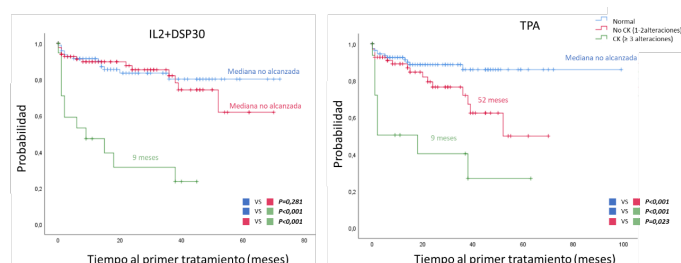


Figura 2. Gráficos Kaplan-Meier del tiempo al primer tratamiento (TPT) en cultivos con TPA e IL2 + DSP30 en pacientes con cariotipo normal, con 1-2 alteraciones citogenéticas o con cariotipo complejo.

Conclusiones: 1. El estudio paralelo de cultivos de CC con TPA e IL2 + DSP30 como mitógenos mejora la detección global de alteraciones cromosómicas y de CK en LLC; 2. La concordancia entre cultivos citogenéticos no se ve influenciada por el estado de la enfermedad del paciente; 3. Los pacientes con CK presentan un TPT más corto independientemente del tipo de mitógeno utilizado.

Agradecimientos: GLD17/00282, PI21/00022

CO-066

VALIDATION AND FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF GWAS-IDENTIFIED VARIANTS FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A CRUCIAL STUDY

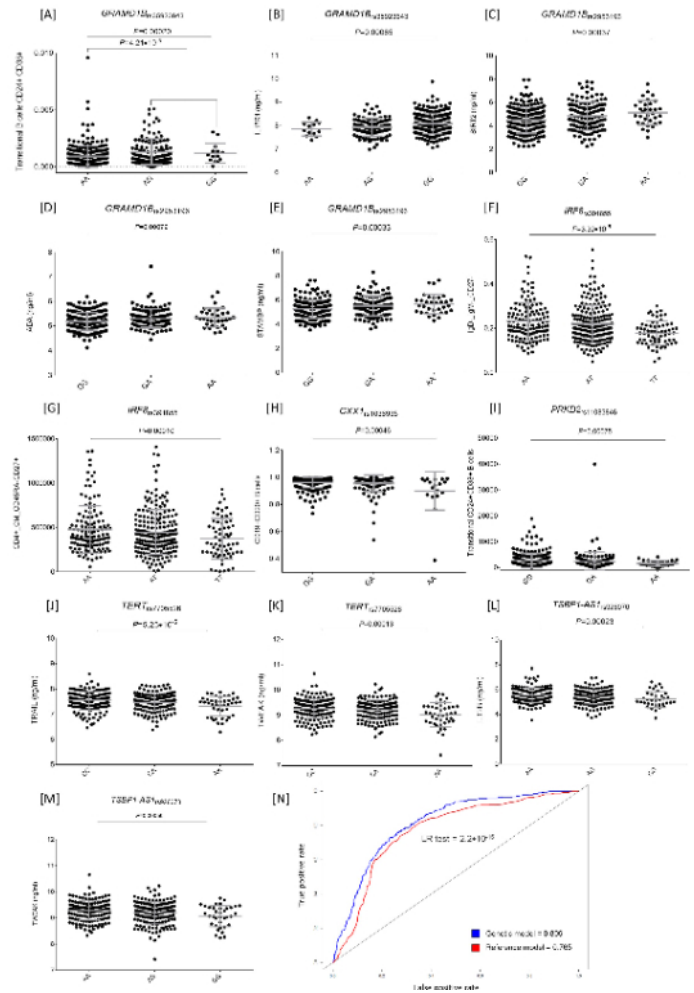
Cabrera Serrano, Antonio José¹, Sánchez Maldonado, José Manuel¹, García Martín, Paloma², Benavente, Yolanda³, Macaudo, Angelica⁴, Hernández Mohedo, Francisca⁵, González Sierra, Pedro⁵, Espinet, Blanca⁶, Rodríguez Sevilla, Juan José⁶, Blanco, Gonzalo⁶, Giaccherini, Matteo⁷, Puiggrós, Anna María⁶, López Nevot, Miguel Ángel⁵, Chen-Liang, Tzu⁸, Gámez, Irene⁸, Moreno, Víctor³, Marcos Graguera, Rafael⁹, García Álvarez, María¹⁰, Llorca, Javier¹¹, Jerez, Andrés⁸, Casabonne, Delphine³, Alcoceba, Miguel¹⁰, San José, Silvia³, Jurado, Manuel⁵, Sainz, Juan¹²

¹GENYO. Center for Genomics and Oncological Research; ²4. Hospital Campus de la Salud; ³Catalan Institute of Oncology; ⁴German Cancer Research Center; ⁵Virgen de las Nieves University Hospital; ⁶Hospital del Mar; ⁷University of Pisa; ⁸Morales Meseguer University Hospital; ⁹University of Girona; ¹⁰University Hospital of Salamanca; ¹¹University of Cantabria; ¹²Universidad de Granada

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common form of leukemia among adults with an average incidence of ~4.7 per 100.000 subjects. It accounts for ~1.2% of all cancers and it is usually diagnosed in the elderly with a median age at diagnosis of ~70 years. Despite the advent of new treatments, CLL remains an incurable disease with an extremely heterogeneous clinical course that often depends on the clinical stage and on the presence of stable genetic lesions and/or recurrent point mutations in specific genes.

Although genome-wide approaches have paved the way to identify susceptibility loci for CLL, it becomes also evident that GWAS-identified variants explain only small proportion of the susceptibility to disease. In addition, identification of genetic variants requires both validation in independent cohorts and functional characterization, which are need before they can be proposed to be used in a clinical setting. Considering this background, we decided to conduct a comprehensive study to validate and functionally characterize the association of 41 genome-wide association study (GWAS)-identified variants for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in a cohort of 1158 CLL patients and 1947 healthy controls ascertained through the CRuCIAL consortium. Finally, we evaluated whether GWAS-identified variants for CLL correlated with production of 9 cytokines after *in vitro* stimulation of peripheral mononuclear cells from 408 healthy subjects with LPS, PHA, Pam3Cys, CpG and *B. burgdorferi* and *E. coli*. We also tested the correlation between selected SNPs and circulating concentrations of 108 serum and plasmatic inflammatory proteins, 7 plasma steroid hormones and absolute numbers of 91 blood-derived immune cell populations.

The meta-analysis of the CRuCIAL data with those from previous GWAS confirmed the association of 31 variants within the *AC107990.1/NFE2L3P1*, *ACOXL*, *ASCL2/C11orf21*, *BCL2*, *C11orf21/SPAN32*, *CASP8*, *CXXC1*, *CFLAR*, *DMRTA1*, *EOMES*, *FAS*, *GPR37*, *GRAMD1B*, *ILRUN*, *IRF4*, *IRF8*, *MDS2*, *MYNN*, *OAS3*, *ODF3B*, *OPRM1*, *PCAT29*, *POT1*, *POU5F1P2/ODF1*, *PRKD2*, *QPC-TRNU6-1116P*, *RHO*, *TERC*, *TERT* and *TMPRSS5/DRD2* loci ($P < 5.5 \cdot 10^{-8}$ and $P_{Het} > 0.01$). The strongest association was found for two variants within the *GRAMD1B* locus ($P = 2.76 \cdot 10^{-55}$ and $1.45 \cdot 10^{-19}$). Interestingly, carriers of the *GRAMD1B*rs35923643G allele had increased numbers of transitional CD24⁺CD38⁺ B-cells ($P = 4.25 \cdot 10^{-5}$) and IL18R1 circulating concentrations ($P = 0.00085$) whereas carriers of the *GRAMD1B*rs2953196G allele had decreased blood concentrations of SIRT2, STAMBP and ADA proteins ($P = 0.00037$, 0.0003 and 0.00078 , respectively). Additionally, we found that SNPs within the *IRF8*, *CXXC1*, *PRKD2*, *ILRUN* and *POU5F1P2/ODF1* genes correlated with absolute numbers of specific subsets of Treg, B- and T-cell populations ($P = 0.00075$) and that *TERT*rs7705526 and *TSBP1-AS1*rs926072 variants correlated with circulating concentrations of TWEAK, TRAIL and IL12B ($P = 0.0005$). Finally, we also observed that the addition of 16 variants to a demographic model or their combination into weighted and unweighted PRSs significantly improved the prediction of CLL risk (AUC = 0.809 vs AUC = 0.765; PLRtest = $2.2 \cdot 10^{-16}$ and ORWS = 10.45,



$P = 2.00 \cdot 10^{-27}$ and ORUWS = 6.81, $P = 2.00 \cdot 10^{-21}$; highest vs. lowest quintile).

In conclusion, we confirmed the association of 31 GWAS-identified loci with the risk of developing CLL that might be used to predict disease onset and suggest a functional role for the *GRAMD1B*, *IRF8*, *CXXC1*, *PRKD2*, *ILRUN*, *POU5F1P2/ODF1*, *TERT* and *TSBP1-AS1* variants in the modulation of Treg, B- and T-cell differentiation and proliferation, as well as B- and T-cell-mediated immune responses and cell survival.

CO-067

EFICACIA A LARGO PLAZO DE REGÍMENES CON ACALABRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y CARACTERÍSTICAS GENÓMICAS DE ALTO RIESGO: ANÁLISIS COMBINADO DE ENSAYOS CLÍNICOS

De la Serna, Javier¹, Davids, Matthew S.², Sharman, Jeff P.³, Ghia, Paolo⁴, Woyach, Jennifer A.⁵, Jurczak, Wojciech⁶, Siddiqi, Tanya⁷, Miranda, Paulo⁸, Shahkarami, Mina⁹, Yu, Ting⁹, Emeribe, Ugochinyere⁸, Byrd, John C.¹⁰

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ²Departamento de Oncología Médica, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, EEUU; ³Willamette Valley Cancer Institute and Research Center, Eugene, Oregon, EEUU; ⁴Università Vita-Salute San Raffaele y IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; ⁵The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, EEUU; ⁶Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Krakow, Polonia; ⁷City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, California, EEUU; ⁸AstraZeneca, Gaithersburg, Maryland, EEUU; ⁹AstraZeneca, South San Francisco, California, EEUU; ¹⁰Departamento de Medicina Interna, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, EEUU

Introducción: Los pacientes (pts) con leucemia linfocítica crónica (LLC) con características genómicas de mayor riesgo tienen una respuesta deficiente a la quimioinmunoterapia. Además, aquellos con del(17p) obtienen una respuesta de corta duración con venetoclax + obinutuzu-

Conclusiones: Los resultados muestran el beneficio a largo plazo de los regímenes con A en pts con LLC con características genómicas de alto riesgo, en cualquier línea de tratamiento.

CO-068

SÍNDROME DE RICHTER: COMBINACIONES CON VENETOCLAY Y DEMOSTRACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLONAL, EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Conde Royo, Diego¹, Osorio Prendes, Santiago¹, Gómez-Centurión, Ignacio¹, Ortuzar, Ariana¹, Oarbeascoa, Gillen¹, Bailén, Rebeca¹, Fernández-Caldas, Paula¹, Chicano, María¹, Muñiz, Paula¹, Alarcón, Ana¹, Catalá, Eva¹, Bastos-Oreiro, Mariana¹, Anguita, Javier¹, Martínez Laperche, Carolina¹, Kwon, Mi¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

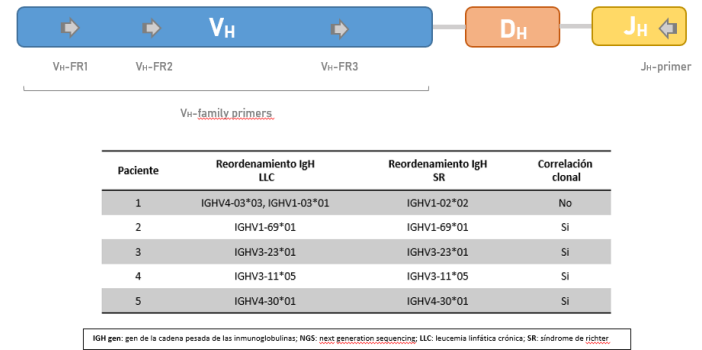


Figura 1. Análisis de los reordenamientos del gen IGH mediante NGS (LymphoTrack®, MiSeq®)

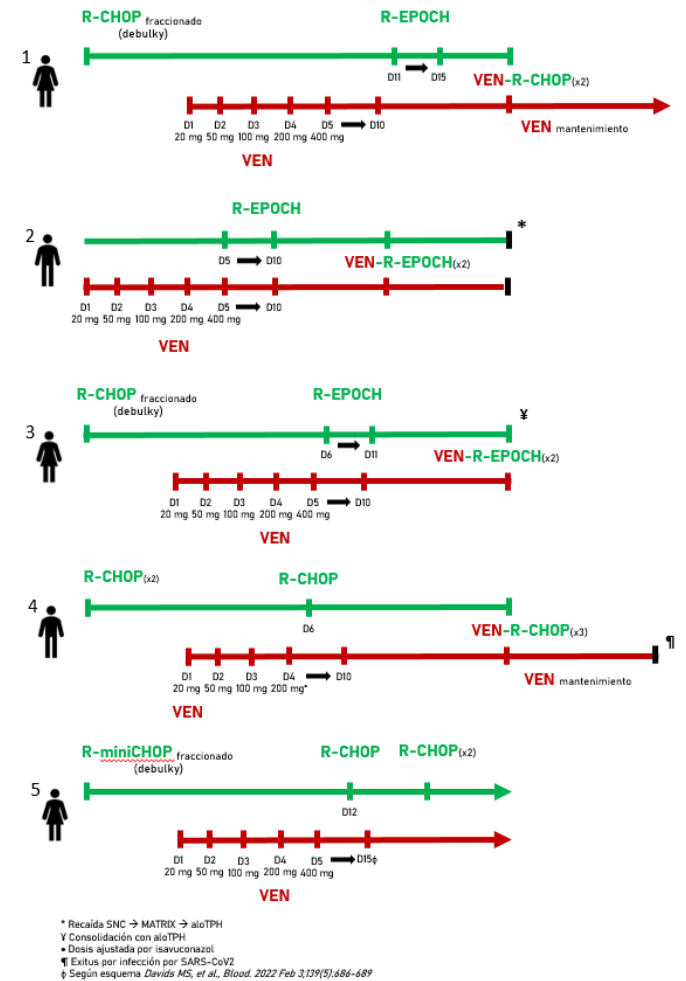


Figura 2. Esquema de administración de la combinación Venetoclax-inmunopoliquimioterapia

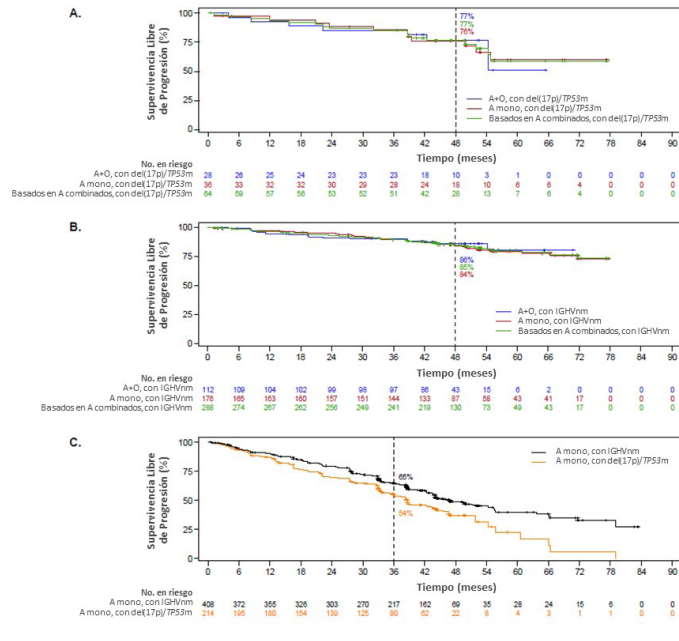


Figura 1. SLP en LLC 1L con del(17p)/TP53m por régimen de tratamiento con A (A); LLC 1L con IGHVnm por régimen de tratamiento con A (B); y LLC R/R con del(17p)/TP53m o IGHVnm con A en monoterapia (C).

mab (O). Los nuevos agentes como los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, incluyendo el altamente selectivo acalabrutinib (A), son los tratamientos de elección en esta población.

Objetivos: Evaluar la eficacia a largo plazo de los regímenes con A en pts con LLC de nuevo diagnóstico (1L) o recaída/refractaria (R/R) y características genómicas de alto riesgo.

Métodos: Se analizaron pts con características genómicas de alto riesgo tratados con A de 3 ensayos clínicos (EC) en LLC 1L (ELEVATE-TN, CL-001 [cohorte-1L], CL-003) y 3 EC en LLC R/R (ASCEND, ELEVATE-RR, CL-001 [cohorte-R/R]). Se definió alto riesgo como del(17p) y/o mutación TP53 [del(17p)/TP53m], IGHV no mutado (IGHVnm) o cariotipo complejo (CC, = 3 anomalías cromosómicas). Los análisis de eficacia (supervivencia libre de progresión [SLP], supervivencia global [SG], tasas de respuesta) se centran en del(17p)/TP53m e IGHVnm; los de seguridad incluyen también CC.

Resultados: Se incluyeron 801 pts (313 1L; 488 R/R, mediana de 2 líneas previas de tratamiento [rango 1-10]); 64 (20%) de 1L y 219 (45%) de R/R tenían del(17p)/TP53m, de los cuales, 44 (69%) y 170 (78%) también tenían IGHVnm. Un total de 288 (92%) de 1L y 425 (87%) en R/R tenían IGHVnm; 47 (15%) y 160 (33%) CC. La mediana de edad fue 68 (1L) y 66 (R/R) años. La tasa de respuesta global (TRG) en pts de 1L fue 91% (n = 58/64; respuesta completa [RC]: 20% [n = 13/64]) con del(17p)/TP53m y 96% (n = 276/288; RC 16% [n = 47/288] con IGHVnm. Con mediana de seguimiento de 47,3 meses (rango 1,0-82,0), no se alcanzó (NA) la mediana de SLP en pts 1L con del(17p)/TP53m; tasas de SLP a 48 meses sugieren eficacia similar con A y A + O en pts 1L con del(17p)/TP53m (76% y 77%, respectivamente) (Fig. 1A). Mediana de SLP NA en pts 1L con IGHVnm con regímenes con A; tasas de SLP a 48 meses con A y A + O fueron 84% y 86%, respectivamente (Fig. 1B). Mediana de SG NA con regímenes con A; tasas de SG a 48 meses fueron similares para A y A + O en pts con del(17p)/TP53m (89% para ambos) e IGHVnm (92% y 95%).

En pts con LLC R/R (A en monoterapia), la TRG fue 86% (n = 184/214; RC 5% [n = 11/214]) con del(17p)/TP53m y 87% (n = 356/408; RC 7% [n = 29/408]) con IGHVnm. Con mediana de seguimiento de 44,0 meses (rango 0-88,0), las medianas de SLP fueron 38,6 y 46,9 meses y tasas de SLP a 36 meses 54% y 65% en pts con del(17p)/TP53m e IGHVnm, respectivamente (Fig. 1C). La mediana de SG fue 60,6 meses en pts con del(17p)/TP53m y NA en IGHVnm; tasas de SG a 36 meses fueron 73% y 82% respectivamente.

Entre pts de alto riesgo, la incidencia de acontecimientos adversos (AA) de grado = 3 relacionados con el tratamiento fueron 30% (1L) y 35% (R/R). Las discontinuaciones por AA relacionados con el tratamiento supusieron 4% (1L) y 6% (R/R); 60% (1L) y 27% (R/R) seguían en tratamiento al corte de datos.

Introducción: El tratamiento del síndrome de Richter (SR), la transformación a un linfoma de alto grado desde una leucemia linfática crónica (LLC), es una necesidad clínica no cubierta. Presenta un pronóstico desalentador, con medianas de supervivencia global (SG) de 3-6 meses. Confirmar la relación clonal entre el SR y la LLC (80% de los SR) requiere del estudio de los reordenamientos de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgHV-D-J), confirmando así dicho pronóstico. Los esquemas de tratamiento habituales (R-CHOP, R-EPOCH) presentan tasas de respuesta completa (RC) que no superan el 20%. Venetoclax (VEN) en combinación con R-EPOCH ha revolucionado el manejo de estos pacientes¹.

Método: estudio retrospectivo unicéntrico descriptivo que incluyó pacientes diagnosticados de LLC con transformación a SR tratados con VEN asociado a esquemas de inmuno-poliqumioterapia (IPQT). Se incluyeron 5 pacientes desde mayo 2021 a febrero 2022. El objetivo del presente estudio es reportar la experiencia en cuanto a seguridad y tasas de respuesta en esta población.

Resultados: la Tabla 1 recoge las características de los pacientes. La mediana de edad al diagnóstico del SR fue 66 años (56-71). La mediana de tiempo del diagnóstico de LLC hasta la transformación a SR fue de 84,16 meses (84-122), encontrándose 3/5 pacientes bajo

tratamiento con ibrutinib. El análisis del estado mutacional de IgHV-D-J, mediante NGS, estableció la relación clonal con la LLC previa en 4/5 pacientes (Figura 1). La Figura 2 recoge el modo de administración de la combinación VEN-IPQT. La administración de VEN no se asoció con el desarrollo de SLT. En cuanto a las tasas de respuesta: 3/5 alcanzaron remisión completa (RC) y 2/5 una respuesta parcial. Los dos pacientes candidatos a trasplante alogénico de médula ósea (aloTPH) lo recibieron, uno de ellos tras una recaída en el sistema nervioso central (SNC) rescatada con esquema MATRIX. Con una mediana de seguimiento de 11,7 meses (9,24-16,56) 3/5 pacientes están vivos: uno completando VEN-R-CHOP, otro con VEN de mantenimiento y el último en RC tras aloTPH; de los fallecidos uno de los pacientes trasplantados con una recaída precoz en SNC y otro por una infección por SARS-CoV2 (estando en RC con VEN de mantenimiento).

Conclusión: según nuestra experiencia, el uso de VEN en el tratamiento del SR resulta seguro y mejora los resultados de los abordajes terapéuticos previos. Establecer la relación clonal con la LLC previa es necesario para conocer el verdadero pronóstico de estos pacientes y poder optimizar así su tratamiento.

Bibliografía: 1. Davids MS, et al. Blood. 2022 Feb 3;139(5):686-689

Tabla 1. Características de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
LLC					
Edad diagnóstico	58	45	37	68	66
Estadio Rai/Binet/CLL-IPI	0 / A / 2	III / B / 3	I / B / 2	II / A / 4	0 / A / ND
IgHV al diagnóstico	No mutada	No mutada	No mutada	No mutada	No mutada
Del17p/TP53 ^{mut}	Neg/Neg	Neg/Neg	Neg/Neg	Neg/Neg	Neg/Neg
Otras alteraciones citogenéticas	+ 12	+ 12	Del13q	+ 12	Del13q
Nº líneas	0	4	2	2	3
Tratamientos	NA	FCR (x3) Ibrutinib	FCR Ibrutinib	Bendamustina-R Ibrutinib	FCR Clorambucilo Ciclofosfamida
SR					
Edad diagnóstico	65	56	44	71	83
Histología	LBDCG (CG)	LBDCG (CG)	LBDCG (ABC)	LBDCG (ABC)	LBDCG (ND)
IHQ C-MYC /BCL2/BCL6	Pos / Pos / Pos	Neg / Pos / Pos	Pos / Pos / Pos	Pos / Pos / Neg	Neg / Pos / Neg
FISH C-MYC /BCL2/BCL6	Neg / Neg / Neg	Neg / Neg / ND	Neg / Neg / Neg	Neg / Neg / Neg	Neg / Neg / Neg
Del17p/TP53 ^{mut}	Neg/Neg	Neg/Neg	Pos/Pos	Neg/Neg	Pos/Neg
Otras alteraciones citogenéticas	+ 12	NO	Cariotipo complejo	Cariotipo complejo	Cariotipo complejo
Ki-67 (%)	90	70	80	80	70
Esatio Ann-Arbor	IV	IV	IV	IV	IV
IPI	3	2	3	3	5
Tratamiento 1ª línea	R-CHOPx1, VEN-R-EPOCHx1 VEN-R-CHOPx2	VEN-R-EPOCHx3	R-CHOPx1, VEN-R-EPOCHx3	R-CHOPx2, VEN-R-CHOPx4	R-CHOPx3 VEN-R-CHOPx1
Tratamiento mantenimiento VEN	SI	NA	NO	SI	NA
Tratamiento 2ª línea	NA	MATRIX	NA	NA	NA
Consolidación aloTPH	NO	SI	SI	NO	NA

LLC: leucemia linfática crónica; SR: síndrome de richter; Neg: negativo; Pos: positivo; FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; R: rituximab; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; CG: fenotipo centrogerminal; ABC: fenotipo activado IHQ: inmunohistoquímica; ND: no disponible; VEN: venetoclax; NA: no aplica; aloTPH: trasplante alogénico de médula ósea

CO-069

LINFOMA FOLICULAR GRADO 3A, ¿SE COMPORTA COMO UN BAJO GRADO?

Zamanillo Herreros, Irene¹, Poza Santaella, María¹, Íñiguez García, Rodrigo¹, Barrio, Santiago¹, Sarandeses, Pilar¹, Martín, Alejandro¹, Rodríguez Izquierdo, Antonia¹, Baumann, Tycho¹, Grande, Carlos², Rufian, Laura¹, Martínez-López, Joaquín¹, Jiménez Ubieta, Ana¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Clínica Universitaria de Navarra

Introducción: El linfoma folicular grado 3A (LF G3A) es una entidad no bien caracterizada en cuanto a comportamiento, supervivencia y manejo clínico óptimo, ya que algunos estudios han descrito un comportamiento más agresivo que el linfoma folicular de bajo grado (LF G1-2).

El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas y evolución de pacientes con LF 3A, en comparación con pacientes con LF G1-2.

Métodos: Estudio retrospectivo de una cohorte de 241 pacientes con LF de nuevo diagnóstico entre los años 2006 y 2020. Se excluyeron pacientes sin información sobre el grado histológico (10), pacientes con LFG g3B (18) y aquellos con una única área extranodal afectada (13). Finalmente se incluyeron 200 pacientes. Se utilizó SPSS® para los análisis estadísticos. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test de chi cuadrado y los análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y el log-rank test.

Resultados: De los 200 pacientes incluidos 173 (86.5%) fueron LF G1-2 y 27 (13.5%) LF 3A. La mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años y similar en ambos grupos. El 52% fueron mujeres.

En general, las características al diagnóstico no mostraron diferencias según el grado histológico: estadio de Ann Arbor, infiltración de médula ósea, afectación extranodal o masa bulky. Sin embargo, los pacientes con LF 3A presentaron con mayor frecuencia LDH elevada al diagnóstico (27 vs 52%; p = 0.027) y síntomas B (25 vs 61%; p = 0.001). El 27.5% de los pacientes con LF G1-2 presentó un FLIPI-2 de alto riesgo vs un 45% en los pacientes con LF G3A, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.1).

157 pacientes requirieron tratamiento a lo largo del seguimiento (80% con LF G1-2 y 89% con LF G3A; p = 0.26). La inmunoterapia fue el tratamiento de primera línea más utilizado, principalmente R-CHOP (59.2%) y R-bendamustina (24.8%). El 67.5% de los pacientes alcanzaron respuesta completa y el 87% al menos respuesta parcial, con una proporción similar en ambos grupos.

Hubo un 40% de recaídas, sin diferencias en porcentaje de recaídas (35.5% en LF G1-2 vs 42.3% en LF G3A) o en POD24 según el grado histológico. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP estimada a los 3 años del 68% en LF G1-2 y 62% en LF G3A; p = 0.75) (Figura 1a) o supervivencia global (SG estimada a los 5 años 91% en LF G1-2 vs 95% en LF G3A; p = 0.38) (Figura 1b), con una mediana de seguimiento de 58 meses. Cabe destacar que los pacientes con LF G3A alcanzaron una meseta en SLP, sin evidenciarse recaídas más allá de los 6 años.

21 pacientes sufrieron una transformación a alto grado y 14 desarrollaron una segunda neoplasia durante el seguimiento. 35 pacientes fallecieron, 13 debido a progresión de la enfermedad de base y 27 por causas no relacionadas con el linfoma. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad en ambos grupos.

Conclusiones: El LF 3A presenta en general características y evolución similar al LF de bajo grado. Sin embargo, puede acompañarse de algunos datos de mayor agresividad, como mayor frecuencia de LDH elevada al diagnóstico o síntomas B. Nuestros resultados en cuanto a SLP y SG fueron similares en ambos grupos, aunque los pacientes con LF G3A presentaron una meseta sin recaídas más allá de los 6 años. Estos hallazgos deberían confirmarse con mayor tamaño muestral y estudios prospectivos.

SEHH - BANCO DE SANGRE Y PRÁCTICAL TRANSFUSIONAL

CO-070

INCIDENCIA DE DONACIONES POSITIVAS PARA MARCADORES INFECCIOSOS EN UNA REGION EN LA ÚLTIMA DÉCADA, PERFIL DEL DONANTE Y ESTUDIO "LOOK-BACK" DE LOS DONANTES SEROCONVERTIDOS

Nicolás Sandoval, Ana¹, García de San Pedro, Isabel², Antón Maldonado, Cristina¹, Pagan Ortiz, Jorge², Soler Espejo, Eva¹, Zazo Luengo, Beatriz Ángela¹, Aroca Valverde, Cristina³, Labbadia, Francesca⁴, Candela García, María José², Vicente Martínez, Vicente¹, Lozano Almela, María Luisa¹, Ferrer Marín, Francisca²

¹Hospital Morales Meseguer; ²Centro Regional de Hemodonación; ³Centro Regional de Hemodonación; ⁴Centro Regional de Hemodonación

Introducción: La transfusión de hemocomponentes es un procedimiento de la práctica clínica habitual, sin embargo, no exento de riesgos. A pesar de la mejora en las técnicas de cribado para los agentes infecciosos transmisibles por la sangre, existe un riesgo residual que es mayor para los agentes infecciosos más prevalentes en la población general. En donantes seroconvertidos, un riguroso sistema de trazabilidad que permita la investigación retrospectiva ("estudio Look-Back") de la última donación negativa es fundamental.

Objetivo: 1) Investigar, en donantes de sangre total y/o aféresis (2010-2019), la tasa de donaciones positivas (TDP) para hepatitis B/C (VHB, VHC), VIH y Sífilis, y compararla con la del resto de España. **2)** Evaluar, dentro del total de donantes con serología positiva a los agentes infecciosos previamente mencionados, la TDP entre donantes nuevos y repetidores. **3)** En donantes seroconvertidos, estudiar el destino final de los componentes de su última donación negativa; y analizar las consecuencias de dicha transfusión sobre los receptores.

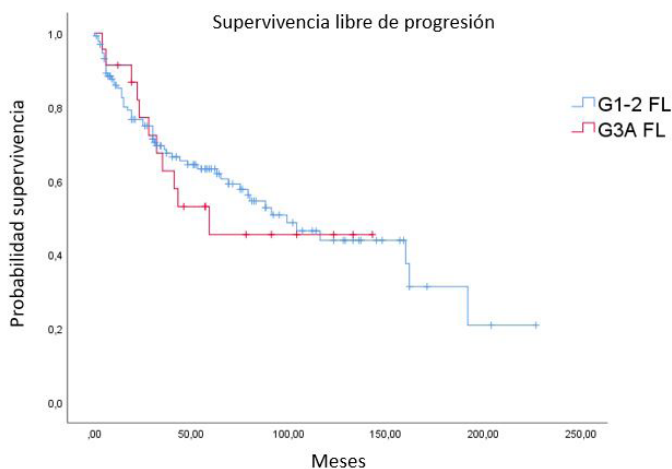


Figura1a. Supervivencia Libre de Peogresión tras la primera línea de tratamiento(n = 152).

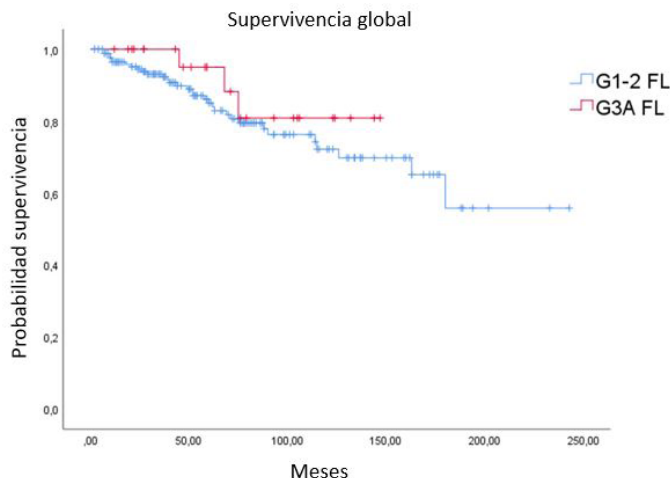


Figura 1b. Supervivencia global de pacientes con diagnóstico de LF (n = 200).

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de las donaciones positivas para los agentes infecciosos mencionados, tomando como fuente de datos las memorias anuales del Centro de Transfusiones y los informes estatales del Ministerio de Sanidad en materia de transfusión y donación. Como técnicas de cribado, utilizamos un inmunoanálisis quimioluminiscente de partículas para la detección del antígeno de superficie del VHB (HbsAg) y de los anticuerpos anti-VHC y anti-VIH1 + 2; y el test de la reagína plasmática rápida (RPR) para la sífilis. Como técnica de confirmación, empleamos los test de amplificación genómica (NAT) para virus y el test de anticuerpos totales frente a *Treponema pallidum* para la Sífilis.

Resultados del estudio sobre los receptores

HEMOCOMPONENTES	Conclusión		
	1. INFECCIÓN TRANSFUSIONAL	2. NO INFECCIÓN TRANSFUSIONAL	3. CASO NO ESTUDIADO DE MODO COMPLETO
1. RECEPTOR NO LOCALIZADO/ NO CONSIENTE EL ESTUDIO			
2. EXITUS NO RELACIONADO			
3. EXITUS RELACIONADO			
4. INFECCIÓN DEL RECEPTOR			

Figura 3. Destino final de los hemoderivados de la última donación negativa en donantes seroconvertidos. Consecuencias de dicha transfusión sobre los pacientes-receptores.

Resultados: En números absolutos, en el periodo 2010-19, se registraron 222 donaciones positivas, 129 procedentes de donantes nuevos y 93 de donantes habituales/conocidos. En términos relativos, la TDP es muy variable entre los diferentes agentes infecciosos, siendo el VHB el más prevalente (Figura 1A). Al igual que en el resto de España, observamos una disminución en la TDP para VHC, mientras que para la hepatitis B, en nuestra comunidad dicha disminución solo se observa en los últimos 3 años (Figura 1B). Respecto al VIH, observamos una gran variabilidad inter-anual, que no es paralela a la disminución progresiva observada en el resto de España. La TDP a sífilis se mantiene estable. En relación al perfil del donante, mientras en la primera mitad de la década las donaciones positivas predominan entre donantes nuevos (vs repetidores, $p = 0.02$), en la segunda mitad no observamos diferencias según el tipo de donante (Figura 2). Específicamente, las donaciones positivas para el VIH predominan entre donantes habituales/conocidos. Realizamos estudio Look-Back en 76 de los 93 donantes seroconvertidos (no procedente en el resto) y se investigó el destino de 162 hemoderivados de los que sólo 88 fueron transfundidos. De éstos, pudimos realizar estudio Look-Back en 53 receptores, descartando infección transmitida por la transfusión (ITT) en todos los casos evaluados (Figura 3).

Conclusiones: El riesgo residual de infección transmitida por la transfusión, aunque bajo, persiste de manera similar a su presencia en la población general. En los últimos años, este riesgo es semejante entre los donantes nuevos y los repetidores. En el periodo 2010-2019 no se ha confirmado ninguna ITT para VHB, VHC, VIH o Sífilis en nuestra comunidad autónoma.

CO-071
USO DE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA LA RESOLUCIÓN DE CASOS DE PACIENTES CON DISCREPANCIAS SEROHEMÁTICAS EN EL GRUPO ABO

Tenorio Núñez, María Concepción¹, Olavarrieta Scappini, Leticia¹, Fernández Lanza, Val¹, Moreno Jiménez, Gemma¹, Jiménez Martín, Ana¹, Vallés Carboneras, Ana¹, Velázquez Kennedy, Kyra¹, Villarrubia Espinosa, Jesús¹, López Jiménez, Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Las discrepancias serohemáticas en el grupo ABO siguen siendo un reto en medicina transfusional. Para su resolución se recurre a la historia clínica y a técnicas inmunohematológicas. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva pueden ayudar a resolver aquellos casos en los que se sospeche que la causa es debida a alguna variante genética.

El objetivo de esta investigación es validar un panel NGS (*Next Generation Sequencing*) con el gen *ABO* para la determinación de los alelos responsables del fenotipo ABO y resolver casos de discrepancia serohemática ABO no justificables por causas adquiridas.

Métodos: Se realizó extracción manual de ADN genómico a partir de sangre periférica (QIAGEN). Diseñamos un panel de resecuenciación de genes para el estudio de mutaciones germinales que incluyó el gen *ABO*. Este panel empleó la tecnología de captura por hibridación en líquido y posterior ultrasecuenciación en equipo Illumina Miseq en configuración "paired-end sequencing" con una profundidad mínima de secuenciación de 200X para garantizar la detección de mutaciones en homo- o heterocigosis. Se cubrieron exones y zonas intrónicas involucradas en zonas de *splicing*.

Para analizar los resultados se recurrió al RBCeq, un algoritmo publicado recientemente para obtener el genotipo eritrocitario a través

OBJETIVO 1: Estudiar la incidencia de donaciones positivas a VHB, VHC, VIH y Sífilis en donantes de sangre de Región de Murcia entre 2010-2019.

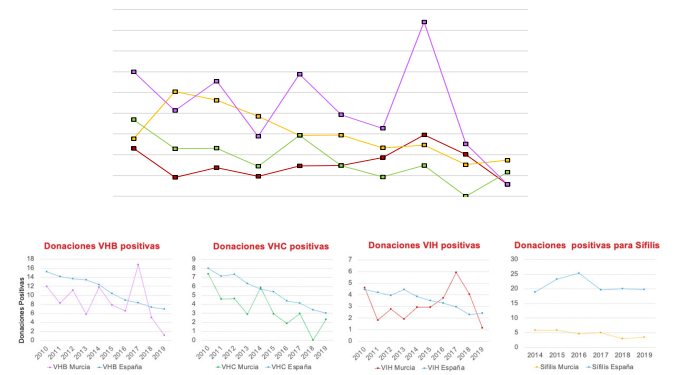


Figura 1. Donaciones positivas para VHB, VHC, VIH y Sífilis en donantes de sangre y/o aféresis de la Región de Murcia (2010-2019). A. Donaciones positivas por cada 50000 donaciones/año (Tasa de Donaciones Positivas, TDP) para cada agente infeccioso. B. Comparación de la TDP en Murcia y España para cada agente infeccioso.

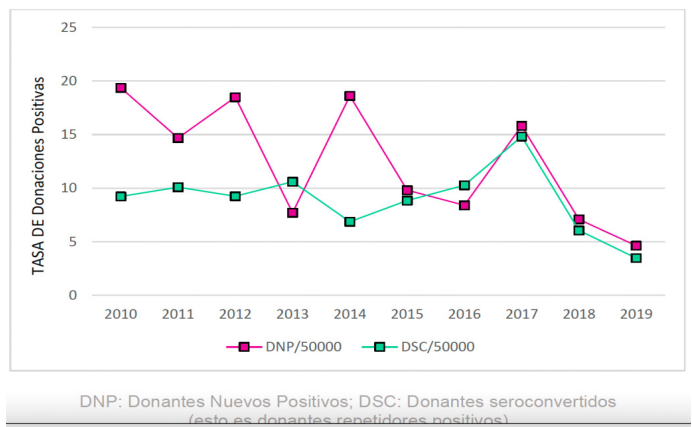
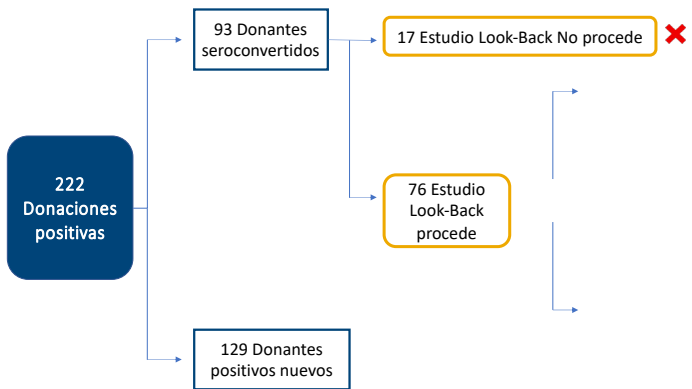


Figura 2. Tasa de donaciones positivas procedentes de donantes nuevos o repetidores (= seroconvertidos) (por cada 50.000 donaciones/año).

de la introducción de archivos bioinformáticos provenientes de NGS. Este algoritmo emplea el alelo ABO*A1.01 como referencia. Además, procedimos posteriormente a examinar manualmente la cobertura, el *mapping* y los cambios detectados en las muestras con IGV para hg19/GRCh37.

Se incluyó una muestra control con exoma realizado por otro laboratorio. Asimismo, se introdujeron 26 muestras con grupo ABO sin discrepancia serohemática para comprobar la correlación fenotipo-genotipo.

Resultados: Se recogieron un total de 32 muestras de las cuales 6 presentaron discrepancias serohemáticas en el grupo ABO (ver tabla 1).

Se pudieron deducir los alelos ABO de 20 muestras por la combinación de los SNVs. Doce muestras mostraron = 2 combinaciones alélicas posibles según RBCEq resolviéndose 3 casos por análisis con IGV y 5 casos por el fenotipo. En 4 casos no encontramos la combinación alélica final. Dos de estos casos presentaron un fenotipo O pero los SNVs no coincidieron con ninguna combinación alélica descrita en el ISBT. En otro caso no existió concordancia fenotipo (A1) - genotipo (A2 versus Aw). En el último caso, la sospecha era un B(A) o B3Ax pero los SNVs detectados no permitieron discernir los alelos implicados. Estos casos se secuenciarán con Sanger para confirmar los SNVs. Dado que no disponemos de progenitores de estos pacientes, es difícil demostrar el haplotipo sin recurrir a otras técnicas genéticas más complejas.

Conclusiones: Nuestro panel NGS obtuvo resultados fiables con buena cobertura y concordancia fenotipo-genotipo en los casos sin discrepancia serohemática. Asimismo, consiguió sustentar genéticamente los casos de discrepancia serohemática debido a variantes débiles de grupo ABO, salvo en un caso. Este panel también tiene utilidad para la detección de nuevas variantes alélicas cuando la combinación de SNVs no concuerda con los alelos ABO descritos hasta el momento. No obstante, es preciso confirmar con Sanger y recurrir a técnicas más complejas para demostrar inequívocamente su existencia.

Esta investigación se realizó con financiación de una beca intramural del IRCIS.

CO-072

REVISIÓN DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL PROFILÁCTICA DE PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA PREVIA A LA REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.

De Felipe Noguerales, Blanca¹, Tenorio Nuñez, María Concepción¹, Velázquez Kennedy, Kira¹, Jiménez Martín, Ana¹, Vallés Carboneras, Ana¹, Bolea Jarreta, Lucía¹, Palomo Rumschisky, Pablo¹, López Jiménez, Javier¹, Moreno Jiménez, Gemma¹

¹HU Ramón y Cajal

Introducción: El daño hepático crónico genera una situación de coagulopatía balanceada, de modo que los parámetros habituales de la coagulación o la trombopenia no son un buen reflejo de la hemostasia basal del paciente cirrótico. A la luz de las recientes guías de la ISTH sobre el manejo peri-procedimiento de los pacientes hepatopatas, se ha querido realizar una revisión de la práctica transfusional en ese contexto y analizar cómo impactaría la implementación de estas guías en la transfusión de componentes sanguíneos en nuestro centro.

Métodos: se ha realizado un estudio retrospectivo unicéntrico, recopilando información sobre las 91 transfusiones de plaquetas y plasma (PFC) realizadas a pacientes con hepatopatía crónica de manera profiláctica previo a procedimientos invasivos, entre diciembre de 2020 y diciembre de 2021. Quedaron excluidas aquellas realizadas a pacientes en contexto previo al trasplante hepático o aquellos que presentaban sangrado agudo.

Resultados: Se han transfundido 46 unidades de plaquetas y 45 de PFC a pacientes hepatopatas peri-procedimiento invasivo; 48 transfusiones se han asociado a procedimientos de bajo riesgo hemorrágico (18 paracentesis, 23 relacionadas con canalización de vías centrales, y 7 con cirugía menor) y 43 a procedimientos de alto riesgo hemorrágico (14 derivaciones portosistémicas intrahepática transyugular (TIPS), 7 cirugía mayor, 17 relacionados con procedimientos endoscópicos diagnóstico-terapéuticos y 5 quimioembolizaciones transarteriales (TACE)). El nivel medio de plaquetas previo a la transfusión ha sido de 42500 (15700-114000) y el del INR de 1,83 (1,83; 1,05-2,61) para la administración de PFC.

Ante procedimientos de bajo riesgo hemorrágico, se han transfundido 25 pool de plaquetas (20 de ellos con niveles <50.000 y, de ellos, 7 con niveles <30.000), sin otros factores de sangrado asociados. Ante procedi-

Tabla 1: Resumen de unidades de plaquetas y PFC transfundidas en función del riesgo hemorrágico del procedimiento y del sangrado posterior.

		Unidades de Plaquetas total	Unidades de plaquetas si cifras <50.000/μL	Unidades de PFC total
Alto riesgo hemorrágico	Sangrado	3/46	1/35	6/45
	No sangrado	18/46	14/35	16/45
Bajo riesgo hemorrágico	Sangrado	3/46	2/35	0/45
	No sangrado	22/46	18/35	23/45

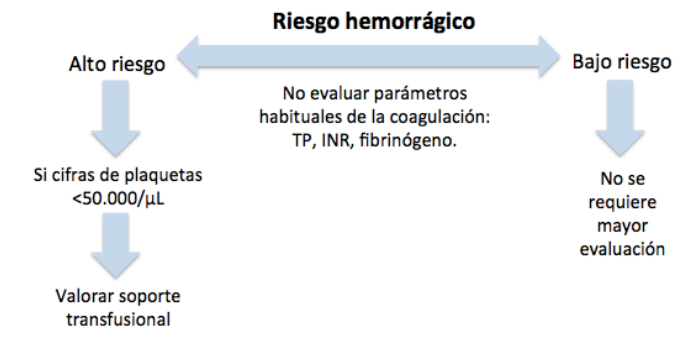
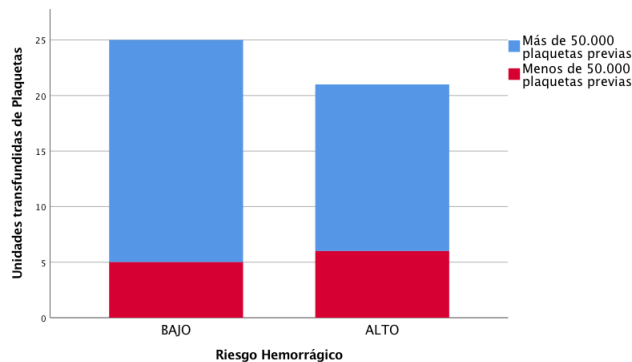


Figura 1: manejo práctico de la coagulopatía del paciente cirrótico previa realización de procedimientos invasivos de acuerdo con las guías de la ISTH.



mientos de alto riesgo se han transfundido 21 unidades (15 con niveles <50.000 y, de ellos, 5 con <30.000).

Se han producido 12 sangrados periprocedimiento, 6 tras transfusiones de plaquetas y otros 6 tras PFC. La mediana de plaquetas previas al sangrado y a la transfusión ha sido de 55.000; 3 de esos sangrados se han visto asociados a procedimientos de alto riesgo y 2 con niveles previos menores a 50.000 plaquetas. La mediana de INR previo al sangrado y a la transfusión de PFC ha sido de 1,83. Todos estos sangrados se han asociado a procedimientos de alto riesgo, realizados a 2 pacientes, uno de los cuales además recibió plaquetas.

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de INR y plaquetas pre-transfusionales y las tasas de sangrado (p 0.931 y p 0.208).

Se han producido 3 reacciones alérgicas transfusionales leves, dos asociadas a PFC y una a plaquetas.

Conclusiones: Aplicando las nuevas guías de manejo de coagulopatía en cirróticos se podría evitar la transfusión en nuestro centro de hasta 45 unidades de PFC y 33 de plaquetas. No parece demostrarse un menor riesgo de sangrado asociado a la transfusión ni asociación de este riesgo con los niveles de plaquetas o de INR previos, de acuerdo con la evidencia descrita. Por tanto, parece relevante destacar la importancia de implementar estas guías como estrategia para optimizar la utilización de componentes sanguíneos.

CO-073

EXPERIENCIA EN PERFUSIÓN EXTENDIDA DE PLAQUETAS EN PACIENTES CON REFRACTARIEDAD PLAQUETAR Y DIÁTESIS HEMORRÁGICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Fernández Barge, T¹, Domínguez García, JJ¹, Cantera Estefanía, R¹, Martín Lorenzana, D¹, Díaz Santander, A¹, Rivero Fernández, R¹, Romón Alonso, I¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: la refractariedad plaquetar (RP) es frecuente en pacientes hematológicos en tratamiento activo, quienes además presentan con frecuencia trombocitopenia con complicaciones hemorrágicas. Una de las estrategias en el manejo de estos pacientes es el uso de plaquetas en perfusión extendida (PEP). En este trabajo recogemos la experiencia y resultados de esta técnica en nuestro hospital.

Material y métodos: analizamos todos los pacientes tratados con PEP en nuestro hospital hasta diciembre de 2021. Se recogieron datos demográficos, motivo del sangrado y gravedad, evolución y duración de la PEP, desenlace y recuento plaquetar al inicio, a las 24 h y al final de la PEP.

Resultados: de los 25 pacientes analizados, la mediana de edad fue de 54,9 años (RIC: 46,9-67,2). Los diagnósticos se recogen en la Gráfica 1 y el tipo de sangrado previo a la PEP en la Gráfica 2.

Se analizaron un total de 38 PEP, con una media de 1,5 PEP por paciente (SD: 0,73). La duración mediana del sangrado fue de 5 días (RIC: 3-10).

En el estudio de RP previo a la PEP se incluyeron anticuerpos antiHLA y antiplaquetares. Un 71% de los casos fueron de causa no inmune y un 29% de causa inmune con anticuerpos detectados en el 70% de los mismos. Se observó una tendencia a mayor RP inmune en hemopatías malignas respecto al resto de pacientes, pero sin alcanzar significación estadística (p = 0,084).

Se observó un incremento estadísticamente significativo en la mediana de plaquetas al iniciar la PEP (6500/microL, RIC 4000-11000), a las 24h(14500/microL, RIC 8000-24000) y al finalizar la PEP (27500/microL, RIC 16000-43000)(ver Gráfico 3).

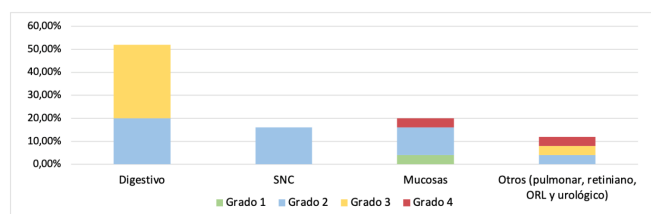
La mediana de PPI en la cohorte fue de 6000/mL (RIC: 2000-11000) y no pareció relacionarse ni con el tipo de RP (p = 0,602), ni con el tipo (p = 0,120) ni el grado de sangrado (p = 0,964). No encontramos diferencias significativas en la media de PPI ni en función de la edad (p = 0,922), ni en el antecedente de embarazo (p = 0,285) o de trasplante de médula previo (p = 0,582).

La mediana de días con PEP fue de 4,5 (RIC: 3-9) y se observó una tendencia a mayor duración de PEP en sangrados digestivos y a mayor grado de la OMS (p = 0,095 y p = 0,107 respectivamente). Dos pacientes fallecieron, ambos por hemorragia alveolar difusa.

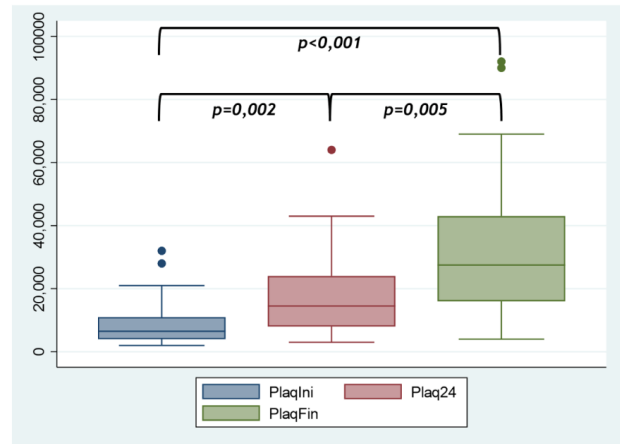
Gráfica 1: Diagnóstico de los pacientes.



Gráfica 2: Tipo de sangrado y grado de la OMS.



Gráfica 3: Cifras de plaquetas durante la PEP.



Conclusiones: presentamos una serie de 38 casos tratados con éxito con PEP consiguiendo la resolución del sangrado en un 95% de los mismos. La PEP puede ser una alternativa útil para aquellos pacientes con RP y diátesis hemorrágica. Sería interesante realizar estudios prospectivos comparando la pauta transfusional estándar con PEP para ver el posicionamiento de ésta en el tratamiento de estos pacientes.

CO-074

ESTUDIO RETROSPECTIVO PARA VALORAR SI LA AFÉRESIS EN EL 4º DÍA DEL INICIO DEL G-CSF PODRÍA SER FACTIBLE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A MOVILIZACIÓN UTILIZANDO UNA FÓRMULA PREDICTIVA VALIDADA EN NUESTRO CENTRO

Labbadia, F¹, Lozano Almela, ML¹, Plaza López, EM; Pérez Pérez, E; Soler García, MH; López Godino, O¹, De Arriba de la Fuente, F¹, Heras Fernando, I¹, Aroca Valverde, C¹

¹Centro Regional de Hemodonación/Hospital Universitario Morales Meseguer

Introducción: La estrategia de movilización de pacientes con Mieloma Múltiple (MM) candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyético (TAPH) se basa en el empleo de factor estimulante de colonias granulocíticas recombinante (rhG-CSF), solo o asociado a citostático +/-Plerixafor. La dosis mínima de células CD34 a recoger es de 2 y 4x10⁶CD34 + /Kg para TAPH único o doble, respectivamente. La monitorización de CD34 en sangre periférica (SP) es fundamental para determinar el día más apropiado de la aféresis, y las fórmulas de correlación entre CD34-preaféresis y CD34 tras la colecta son útiles para predecir la cantidad de PH que se obtendrán procesando un volumen determinado. Nuestro objetivo fue validar la fórmula de predicción de CD34 en producto de aféresis autólogo (CD34 + /kg calculadas: (CD34 + /ml-SP x 0,4 x Volumen procesado en L)/(1,0405 x peso donante) + 0,5011) generada analizando 91 colectas realizadas en 2015-2016 (Haematologica.102-s4, pp.125.2017), y adicionalmente, analizar el porcentaje de enfermos en los que se puede predecir el éxito de la colecta en el día 4 del inicio de G-CSF.

Metodos: Análisis retrospectivo de 134 pacientes (Tabla-1) sometidos a movilización para TAPH por MM en nuestro centro (01/2015-12/2021). Para evitar sesgos en cuanto al régimen movilizador, se analizó un grupo homogéneo que había recibido G-CSF en monoterapia (n = 73). Los pacientes que se sometieron a aféresis en el día 4 del inicio del G-CSF (n = 11) se analizaron separadamente. La colecta se llevó a cabo con en el separador celular Spectra Optia v.11.0. El volumen a procesar se estableció utilizando nuestra fórmula de predicción. El análisis de CD34 de SP se determinó en el 4º día del inicio G-CSF, en el 5º día (antes de la colecta) y en el producto de aféresis. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS.

Resultados: Los resultados se muestran en la tabla-2. La correlación entre el número de CD34 recolectado y el calculado fue de 0.76 (Figura-1), demostrando una fuerte capacidad de predicción de nuestra fórmula. En todos los casos, la fórmula nos permitió alcanzar el objetivo de CD34 con un procesamiento (día 5). Aplicando la misma fórmula,

Tabla 1. Características de los pacientes en los que se ha realizado una movilización de PH de sangre periférica para trasplante autólogo.

	Total de pacientes con MM (134 pacientes)	Movilización con G-CSF y aféresis 5º día (73 pacientes)	Movilización con G-CSF y aféresis 4º día (11 pacientes)
Sexo (mujeres; varones)	55;79	29;44	2;9
Edad (Mediana; rango)	59;(36-70)	61;(36-70)	51; (42-69)
Peso (Mediana; rango)	80;(44-153)	79;(48.9-113)	83,4;(59-120)
Tipo movilización			
G-CSF	92	73	11
G-CSF + plerixafor	9	0	0
G-CSF + quimioterapias	30	0	0
Tipo de vía			
Periférica	79	48	10
Central	55	25	1
Número de aféresis requeridas hasta finalizar colecta			
1	120	73	11
2	14	0	0

Abreviaturas: G-CSF, factor estimulador del crecimiento de colonias granulocíticas.

Tabla 2. Recolección de células CD34 + mediante aféresis de sangre periférica.

	Autotrasplante (MM) Aféresis 5º día (73 pacientes)	Autotrasplante (MM) Aféresis 4º día (11 pacientes)
CD34 /ul 4º día		
Mediana; rango	26,54 (3,07-156,3)	72,3 (23,7-109,17)
CD 34 /ul 5º día		
Mediana; rango	49,25 (10,04-234,39)	NA
Litros procesados		
Mediana; rango	16 (6,3-33,98)	14,6 (10-26,5)
Volemias procesadas		
Mediana; rango	3,23 (1,62-9,15)	3,21 (2,03-4)
Tiempo proceso (min)		
Mediana; rango	234,5 (92-426)	222 (137-337)
CD34 totalesx106		
Mediana; rango	366,35 (136,4-1065,86)	445,72 (249,4-743,59)
CD34/kg peso R obtenidas		
Mediana; rango	4,63 (2,07-12,32)	5,36(3,9-8,05)
Formula predictiva CD34 (DIA 4)	Volemiax3	Volemiax6
Mediana; rango	2.31 (0,69-9,59)	4.13 (0,8-18,69)
Formula predictiva CD34 (DIA 5)		
Mediana; rango	4,26 (2,03-10,15)	NA

hubiese sido factible alcanzar en el 4º día del G-CSF el umbral de una cantidad de células CD34 > 2x10⁶/kg en el 59,7% y en el 87,5% de pacientes procesando 3 o 6 volemias, respectivamente, y el umbral de >4x10⁶/kg CD34 (en caso de doble TAPH), en el 16,7% y 52,8% de pacientes procesando 3 o 6 volemias, respectivamente. La aplicación del algoritmo de predicción facilitó la obtención del objetivo de células CD34 en el total de los pacientes que se sometieron a aféresis en el día 4 (mediana: CD34 obtenidas = 5,3x10⁶/kg y volemias procesadas = 3.2).

Conclusiones: En este trabajo validamos el algoritmo de predicción de volemia a procesar para la colecta de PHSP mediante aféresis en pacientes con MM. En función de esta capacidad de estimar el número de células que van a ser recolectadas, en un elevado porcentaje de enfermos es factible realizar la aféresis al cuarto día de la movilización, lo que potencialmente evita los efectos secundarios del G-CSF, reduce el coste, sin comprometer la cantidad de CD34 /kg de peso necesaria. Este

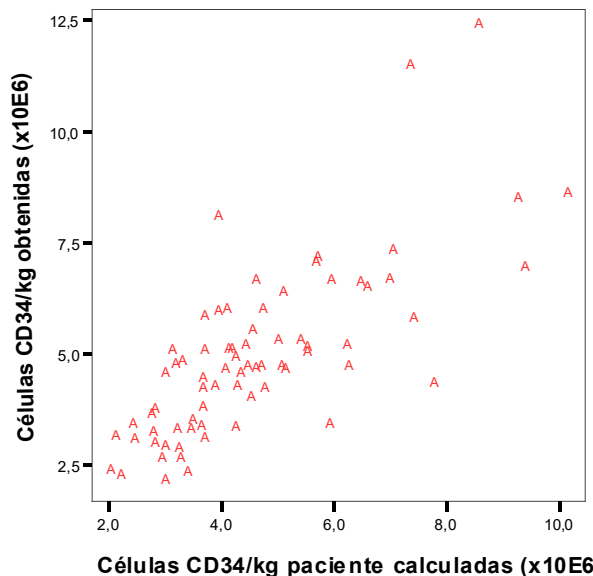


Figura 1. Correlación entre las CD34 obtenidas y calculadas empleando el algoritmo de predicción.

tipo de herramientas deben ser generadas y validadas en cada centro de colecta según características propias, lo que redundará en la mejora de la colecta de PH y en un uso más eficiente de los recursos de salud.

CO-075

NUEVOS ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE. ¿AFECTAN A LA RECOGIDA DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS?

Ballina Martín, Belen¹, Vidán Estevez, Julia¹, Escalante Barrigon, Fernando¹, De las Heras Rodriguez, Natalia¹, Fuertes Nuñez, Marta¹, Gilabert Gutierrez, Carmen¹, Ahmadi Sabbagh, Abdolah¹, Almela Gallego, Agata¹, Rodriguez García, Jose Antonio¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción: El Daratumumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína CD38 presente en las células plasmáticas y aprobado en combinación con el esquema terapéutico Velcade-Talidomida-Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante (TASPE). Desde el establecimiento de la sangre periférica (SP) como fuente para la obtención de progenitores hematopoyéticos (PH) se han estudiado diversos factores como predictores de mala movilización.

Objetivo: Evaluar si los nuevos anticuerpos monoclonales antiCD38 (Daratumumab) son un factor de riesgo para la mala movilización de los PH en SP.

Métodos: Análisis retrospectivo unicéntrico y comparativo de pacientes desde 2013 a 2022 a los que se le realizó aféresis de PH comparando: pacientes que han recibido tratamiento de inducción con DVTd frente a pacientes que no llevaban Daratumumab (VTd).

El esquema de movilización fue el mismo en todos: 10µg/Kg GCSF/12 horas y el número mínimo de CD34 para garantizar dos trasplantes fue de 4x10⁶/kg.

Se usó Plerixafor (Mozobil®) la noche anterior a la recogida (Día + 5) en aquellos pacientes cuyo número de CD34 en SP en el día + 4 era inferior a 18/µL. Clasificamos como malos movilizadores a los pacientes que precisaron tratamiento con Plerixafor o que necesitaron dos sesiones de aféresis para alcanzar un nivel adecuado de CD34.

Rama con Daratumumab (n:10)

Sexo: Mujeres (n: 6; 60%) Varones (n: 4; 40%).

Edad (40-69) media 58.4

Tipos de MM: IgG (n: 2; 20%), IgA (n: 3; 30%), Cadenas ligeras (n: 4; 40%), no secretor (n:1, 10%)

Mala movilización: Plerixafor (n: 7; 70%), 2 procedimientos (n:1; 10%) Plerixafor + 2 procedimientos (n:1; 10%)

Rama sin Daratumumab (n:31)

Sexo: mujeres (n: 13; 41.9%), Varones (n: 18; 58.1%)

Edad (52-70) media 62.6

Tipos de MM: IgG (n: 17, 54.8%); IgA (n: 11; 35.8%), Cadenas ligeras (n: 2; 6.45%), No secretor (n: 1; 3%)

Mala movilización: Plerixafor (n: 5; 16.1%), 2 procedimientos (n:1; 3%) Plerixafor + 2 procedimientos (n:4, 12.9%)

Conclusiones: El tratamiento con DVTd se ha demostrado muy eficaz como terapia de inducción en pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a TASPE con respuestas muy rápidas. Se han descrito varios factores predictivos de riesgo de mala movilización incluyendo edad, líneas previas de quimioterapia, exposición a agentes mielotóxicos, radioterapia previa, infiltración de la médula ósea, trombocitopenia y tratamiento previo con lenalidomida y talidomida, entre otros.

La expresión de CD38 no es exclusiva de las células plasmáticas y también se expresa en las células precursoras mieloides, células B y T reguladoras y células NK pudiendo ser una de las causas para una peor movilización frente a otros esquemas terapéuticos. En nuestra experiencia, la movilización y recogida de PHSP precisa hasta en un 90% de los casos del empleo de plerixafor o de la realización de más de un procedimiento de aféresis para garantizar 2 TASPE.

Una medida para poder evitar este efecto adverso, podría ser realizar la movilización antes del 4 ciclo.

Se precisaran más estudios con un mayor número de pacientes para demostrar si los nuevos anticuerpos monoclonales anti CD38 son un factor de riesgo independiente en la recogida de PH en SP

CO-076

RESULTADOS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD (IC) DE TRANSFUSIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID (CAM) EN LOS AÑOS 2019-2021 Y COMPARACIÓN CON 2017-2018.

Calo Pérez, A¹, Anguita Velasco, J², Arruga Manzano, AM³, Berberana Fernandez De Murias, M⁴, Chica Gullón, E⁵, Dos Santos Ortas, A⁶, Gómez Vázquez, MJ⁷, Hermenegildo López, YN⁸, Herráez García, MR⁹, Kerguelen Fuentes, AE⁶, Marín Mori, KC⁹, Martínez Fernández, R¹⁰, Menéndez Cuevas, M¹¹, Montejano Ortega, L¹², Moreno Jiménez, G¹³, Pérez Corral, A², Richart López, A³, Rodríguez Gambarte, JD³, Rodríguez Paño, M¹⁴, Ruiz Sainz, ME¹⁵, Sáez Serrano, MI¹⁶, Sánchez Fernández, MS¹⁷, Sebastián Pérez, E¹⁸, Viejo Llorente, A⁶, Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia

¹Hospital Universitario Clínico San Carlos; ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ³Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid.

Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ⁴Hospital Universitario Severo Ochoa. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ⁵Hospital Universitario de Getafe. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ⁶Hospital Universitario La Paz. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ⁷Hospital General de Móstoles. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ⁸Hospital Universitario Infanta Sofía. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ⁹Hospital Universitario Infanta Leonor. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹⁰Hospital del Henares. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹¹Hospital Rey Juan Carlos. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹²Hospital Universitario 12 de Octubre. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹⁴Grupo Hemomadrid. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹⁵Hospital del Tajo. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹⁶Hospital Universitario Clínico San Carlos. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹⁷Hospital Fundación Jiménez Díaz. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia; ¹⁸Hospital Infantil Niño Jesús. Grupo de Hemoterapia de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia

Introducción: en 2016, el Grupo de Hemoterapia de CAM consensuó un mínimo de IC para medir la calidad de los servicios de transfusión. El objetivo es analizar los datos de estos IC diferenciando los resultados por hospitales con más de 10.000 transfusiones de concentrados de hematíes (CH) anuales versus los de menos de esta cifra.

Métodos: se han recogido los datos de los 17 IC de cada centro participante. Son 16 hospitales (de titularidad pública y privada) que en total suman 145.480 transfusiones de CH en 2021 (64,87% del total de transfusiones de CH de toda la CAM). Han participado seis de los siete hospitales con > 10.000 transfusiones/año de CH (68,1%) y 10 con < 10.000 (31,9%). Los resultados se expresan como mediana (p25, p75). Los centros participantes para los años 2017 y 2018 coinciden parcialmente, y representaron un 61.32% del total de CH trasfundidos.

Resultados: se exponen en las Tablas 1, 2 y 3. En hospitales que transfunden >10.000 CH anuales el porcentaje de unidades trasfundidas con confirmación sigue por debajo del límite propuesto. Sin embargo, en aquellos que transfunden < 10.000 CH anuales se cumple este criterio desde 2019.

Tabla 1. Indicadores relacionados con la transfusión en hospitales que transfunden > 10.000 y < 10.000 CH/año: mediana (p25, p75)

Hospitales que transfunden >10.000 CH/año							
	2017	2018	2019	2020	2021	Criterio de calidad	
Unidades trasfundidas con confirmación de la transfusión (%)	66,8 (29,1; 83,2)	70,4 (28,6; 73,2)	55,9 (33,5; 67,3)	46,4 (31,8; 64,7)	61,4 (31,3; 75,1)	≥95	
Ratio unidades plasma fresco congelado (PFC)/CH trasfundidos	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 5,8)	0,2 (0,1; 4,7)	0,1 (0,1; 4,6)	≤ 0,2	
CH devueltos sin trasfudir (%)	2,5 (0,6; 11)	2,5 (0,6; 11,7)	3,5 (1,8; 9,8)	3,3 (1,8; 9,3)	4,7 (3,5; 10,4)	≤ 3,5	
Concentrados de plaquetas (CP) devueltos sin trasfudir (%)	2,8 (0,7; 4,4)	1,7 (0,7; 3,4)	1,3 (0,6; 2,7)	1,4 (1,0; 2,1)	1,7 (0,7; 3,4)	≤ 1	
PFC devueltos sin trasfudir (%)	4,5 (1,9; 7,6)	4,8 (2,8; 7,4)	4,2 (2,9; 5,4)	4,5 (3,3; 5,6)	4,7 (3,4; 6,9)	≤ 3,5	
Hospitales que transfunden < 10.000 CH/año							
	2017	2018	2019	2020	2021	Criterio de calidad	
Unidades trasfundidas con confirmación de la transfusión (%)	91,8 (77,7; 97,6)	92 (82; 97,5)	99,7 (92,3; 100)	98,6 (91,8; 100)	98 (93,6; 100)	≥ 95	
Ratio unidades PFC/CH trasfundidos	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,1)	0 (0; 0,1)	0,1 (0; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	≤ 0,2	
CH devueltos sin trasfudir (%)	0,9 (0,5; 1,8)	1 (0,7; 1,4)	1 (0,6; 2,1)	0,6 (0,3; 1,6)	0,8 (0,5; 1,1)	≤ 3,5	
CP devueltos sin trasfudir (%)	0,7 (0,2; 1,7)	1,3 (0,5; 2,4)	0 (0; 1,1)	0,1 (0; 0,8)	0,1 (0; 0,6)	≤ 1	
PFC devueltos sin trasfudir (%)	2,9 (1,3; 4,7)	1,4 (0,7; 2,3)	1,8 (0; 3,7)	0,7 (0; 3,2)	0 (0; 1,4)	≤ 3,5	

Tabla 2. Indicadores relacionados con la gestión de stock en hospitales que transfunden > 10.000 y < 10.000 CH/año: mediana (p25, p75)

Hospitales que transfunden >10.000 CH/año						
	2017	2018	2019	2020	2021	Criterio de calidad
CH caducados (%)	0,4 (0,3; 0,7)	0,3 (0,2; 0,4)	0,4 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,3)	≤ 0,5
CP caducados (%)	5,2 (2,9; 8,8)	4,2 (1,8; 9,6)	3,2 (1,6; 8)	6,3 (2,6; 10,3)	3,2 (1,6; 4,7)	≤ 9
CH desechados (%)	0,5 (0,3; 0,8)	0,6 (0,2; 0,9)	0,5 (0,1; 0,8)	0,4 (0,2; 1,1)	0,4 (0,2; 0,7)	≤ 0,5
CP desechados (%)	0,6 (0,5; 1)	0,8 (0,4; 1,4)	0,2 (0; 0,4)	0,2 (0,1; 0,7)	0,2 (0,1; 0,8)	≤ 0,5
PFC desechados (%)	6,1 (4,6; 8,6)	6,4 (4,7; 8)	4,1 (1,2; 5,8)	5,8 (2,4; 6,4)	3,1 (1,9; 5,6)	≤ 0,5
Hospitales que transfunden < 10.000 CH/año						
	2017	2018	2019	2020	2021	Criterio de calidad
CH caducados (%)	0,6 (0,3; 1,1)	0,4 (0,2; 0,7)	0,3 (0; 0,5)	0,2 (0; 0,6)	0,3 (0; 0,6)	≤ 0,5
CP caducados (%)	8,9 (3,2; 13,3)	5,1 (3,5; 11,2)	2,7 (0; 5,2)	3,3 (0; 8,2)	3,1 (0,4; 7,8)	≤ 9
CH desechados (%)	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,1; 0,4)	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	≤ 0,5
CP desechados (%)	0,2 (0; 0,7)	0,5 (0; 0,9)	0 (0; 0,1)	0,1 (0; 0,5)	0 (0; 0,3)	≤ 0,5
PFC desechados (%)	2,9 (0,8; 6,5)	2,5 (0,5; 7,4)	0,5 (0; 2,4)	0,7 (0; 2,5)	1 (0; 4)	≤ 0,5

Tabla 3. Indicadores relacionados con la donación, laboratorio de inmunohematología y hemovigilancia en hospitales que transfunden > 10.000 y < 10.000 CH/año: mediana (p25, p75)

Hospitales que transfunden >10.000 CH/año						
	2017	2018	2019	2020	2021	Criterio de calidad
Porcentaje de autoabastecimiento	41,8 (35,7; 57)	40,3 (36,1; 62,8)	36,4 (32,1; 38,9)	34,2 (26,1; 41,7)	36,9 (27,1; 44,4)	≥ 50
Concordancia con el control de calidad externo para el laboratorio de inmunohematología	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	= 1
Reacciones adversas relacionadas con transfusión (por cada 10.000 componentes transfundidos-CT)	2 (0; 4)	2 (0; 9)	4,3 (2,4; 14)	5 (2; 6,5)	4 (2,3; 6)	≤ 10
Errores en la administración de componentes sanguíneos (por cada 10.000 CT)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0,8; 2,5)	1,5 (0,5; 2)	1 (0,8; 1)	0
Casi incidentes (por cada 10.000 CT)	2 (1; 14)	2 (0; 18)	4 (2; 15)	9 (3,3; 14,8)	15,5 (6,3; 29)	≤ 100
Efectos adversos relacionados con aféresis terapéutica (por cada 10.000 CT)	129 (27; 201)	37 (2; 188)	143 (21; 248,5)	110,5 (15; 305,8)	46,5 (0; 240)	≤ 2500
Efectos adversos relacionados con donación (por cada 10.000 CT)	19 (10; 100)	16,9 (5; 24)	11,5 (0,3; 25)	29,5 (9,5; 48,8)	16 (2,5; 22)	≤ 200
Hospitales que transfunden <10.000 CH/año						
	2017	2018	2019	2020	2021	Criterio de calidad
Porcentaje de autoabastecimiento	63,3 (53,5; 97)	74 (56,6; 97,7)	68,2 (57,1; 89,2)	53,4 (37,5; 79)	63,7 (55; 76,9)	≥ 50
Concordancia con el control de calidad externo para el laboratorio de inmunohematología	1 (0,9; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	= 1
Reacciones adversas relacionadas con transfusión (por cada 10.000 CT)	3,1 (0; 21)	4 (1; 22)	0 (0; 21,5)	3 (0; 17)	3,6 (0; 30)	≤ 10
Errores en la administración de componentes sanguíneos (por cada 10.000 componentes transfundidos)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 2,5)	0
Casi incidentes (por cada 10.000 componentes transfundidos)	4 (0; 90)	4 (2; 10)	0 (0; 3)	1 (0; 6,5)	2 (0; 10,5)	≤ 100
Efectos adversos relacionados con aféresis terapéutica (por cada 10.000 componentes transfundidos)	128 (-)	-	0 (0; 80,5)	0 (0; 119)	0 (0; 119)	≤ 2500
Efectos adversos relacionados con donación (por cada 10.000 CT)	3,3 (0; 11)	1,7 (0; 80)	3,2 (0,5; 11,6)	5,7 (3,6; 16,6)	9,1 (1,3; 22)	≤ 200

Se cumple el objetivo para ratio de unidades PFC/CH trasfundidos en ambas categorías.

En hospitales con más de 10.000 CH anuales trasfundidos no se alcanza el objetivo para ningún componente devuelto sin trasfundir -tanto CH, CP como PFC-. Se cumple holgadamente en <10.000 CH anuales.

Se logra el objetivo de CH y CP caducados para las dos grandes categorías según volumen transfusional. En hospitales con más de 10.000 CH anuales se alcanza desde 2019 el dintel tanto de CH como de CP desechados, logrado previamente en hospitales con <10.000 CH anuales.

No se alcanza el propósito para PFC desechados, si bien existe evolución favorable en los últimos años tanto en hospitales con mayor y menor volumen transfusional.

El porcentaje de autoabastecimiento no se ajusta al objetivo en los hospitales con mayor volumen transfusional y sí en los que manejan menor volumen. Se ha de tener en cuenta el importante descenso de las donaciones en 2020, con una recuperación parcial en 2021.

En ambas categorías se cumplen los objetivos del 100% de concordancia con el control de calidad externo y los IC relacionados con hemovigilancia.

Conclusiones: Establecer criterios y objetivos definidos comunes permite retratar la calidad de la actividad transfusional de toda la CAM.

El análisis de los datos, así como su comparación con otros períodos, posibilita el reconocimiento de los objetivos alcanzados y de áreas de mejora.

Los hospitales con menor volumen transfusional se ajustan mejor a los objetivos fijados.

CO-077

INMUNOADSORCIÓN COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN DERMATITIS ATÓPICA REFRACTARIA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Mendoza Martínez, Ana¹, Kerguelen Fuentes, Ana¹, Dos Santos Ortas, Abel¹, Gómez Serrano, Leticia¹, Martín de Bustamante González-Iglesias, Jose Manuel¹, Gasió Kabat, Mercedes¹, Sobral Costas, Tristán Gabriel¹, De Moraes Souza, Rafaela¹, Sendagorta Cudós, Elena Mara¹, Herranz Pinto, Pedro¹, Jiménez Yuste, Víctor¹, Viejo Llorente, Aurora¹
¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria de carácter crónico. Los casos refractarios suponen un reto terapéutico, con necesidad de terapias inmunosupresoras sistémicas. En este contexto, el tratamiento con inmunoadsorción (IA) parece una alternativa terapéutica eficaz y segura. Esta técnica ha demostrado una disminución de los niveles plasmáticos de Inmunoglobulina (Ig) E, sin diferencias entre la modalidad de Ig policlonal frente a la IgE selectiva (Reich K et al, 2016). Se ha planteado una correlación entre las concentraciones de IgE y la respuesta clínica, aunque de carácter transitorio. Como hipótesis de mejora a este respecto, se ha propuesto el uso concomitante de IA con anticuerpos monoclonales anti-IgE (Omalizumab), con buenos resultados (Kasperkiewicz M et al, 2018).

Métodos: Presentamos la experiencia de nuestro centro, Hospital Universitario La Paz, con el uso de IA como terapia de rescate en dos casos de dermatitis atópica refractaria (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación 2C; Padmanabhan A et al, 2019). El protocolo establecido consistió en la realización de 5 sesiones de IA en días alternos, utilizando de Ig policlonal humana (TheraSorb LIFE 21®). Ambos procedimientos se realizaron a través de un Catéter Venoso Central (CVC) tipo Sheldon femoral. Se procesaron dos volemias en cada procedimiento, con una duración media de 3.5 horas. Se cuantificaron niveles de Igs antes y después de cada sesión individual, así como al mes de finalizar

Paciente	Sexo	Edad (años)	Comorbilidad	Líneas previas*	SCORAD** (0-103)	IgE (U/ml)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
1	Femenino	25	Sí (VIH)	5	67	9800	907	265	135
2	Femenino	38	No	4	36	154	883	260	102

* Incluyen inmunosupresores sistémicos (glucocorticoides, Ciclosporina, Metotrexato, Dupilumab, Baricitinib).
**Índice SCORAD (0-103): afectación grave (>50), afectación moderada (25-50), afectación leve (<25).

Figura 1. Características clínicas-analíticas basales previas al inicio de IA.

Ninguno de los autores ha recibido financiación o tiene conflicto de intereses respecto a este trabajo.

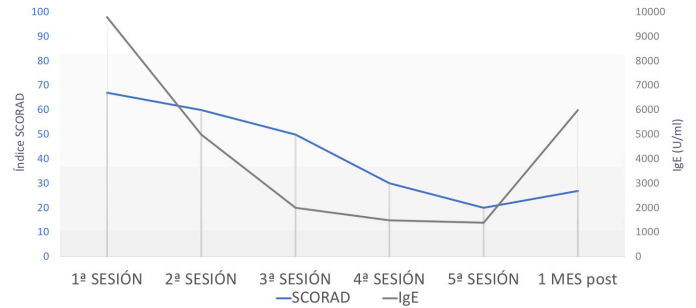


Figura 2. Evolución clínica (SCORAD) y de concentraciones plasmáticas de IgE(U/ml) en Paciente 1.

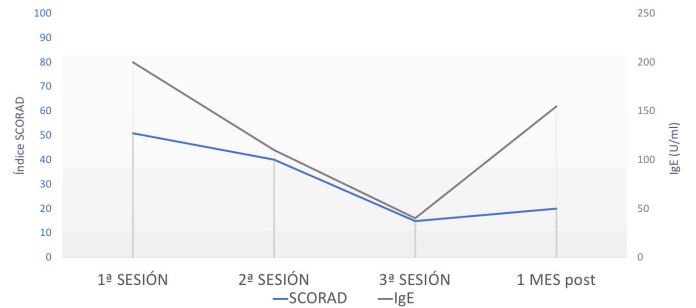


Figura 3. Evolución clínica (SCORAD) y de concentraciones plasmáticas de IgE (U/ml) en Paciente 2.

el tratamiento con IA. La respuesta clínica fue evaluada con el índice de severidad SCORAD (“Scoring Atopic Dermatitis”).

Resultados: En la Figura 1 se resumen las principales características basales de cada paciente. Ambas habían recibido más de tres líneas previas para su patología. La paciente 1 presentaba mayores concentraciones plasmáticas de IgE y una afectación grave según índice SCORAD. La paciente 2 presentaba una afectación moderada. En las Figuras 2 y 3 se muestran la evolución clínica y de las concentraciones plasmáticas de IgE tras el tratamiento con IA (5 sesiones en la paciente 1 y 3 sesiones en la paciente 2). En ambas se objetiva una marcada mejoría inicial de niveles de IgE con un repunte al mes de finalizar la última sesión. Los valores plasmáticos de IgG, IgM e IgA se encontraban en rango normal al mes de finalizar en los dos casos. En las dos se comprobó una buena respuesta clínica inicial, con discreto empeoramiento de los síntomas tras finalizar la IA. En ambas se inició tratamiento posterior con Omalizumab, con mejoría de la respuesta. Respecto a las complicaciones asociadas a la IA, la paciente 2 presentó un episodio de tromboflebitis asociada al CVC tras 3 sesiones, motivo por el cual fueron suspendidas.

Conclusión: Nuestros resultados confirman la efectividad y seguridad del uso de IA como terapia de rescate en pacientes con dermatitis atópica refractaria. Además, nuestra experiencia parece confirmar la correlación entre el descenso de las concentraciones plasmáticas de IgE y el grado de respuesta clínica. En este sentido, asociar Omalizumab o realizar sesiones de IA de mantenimiento podría tener un papel en la profundización o mantenimiento de la respuesta. No obstante, son necesarios más estudios que confirmen nuestros hallazgos dada la escasa evidencia a este respecto. Como propuesta de mejora, planteamos limitar el uso de CVC a favor de las vías de inserción periférica dada la complicación presentada en la paciente 2.

CO-078

PRIMEROS RESULTADOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DEL RH FETAL EN SANGRE MATERNA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Arámbula Amaya, Tania Ivett¹, Sagristà López, Beatriz;Martín Gómez, Rafael;Sánchez Romero, Irene;Ruiz Calderón, Antonio;Couto Caro, María del Carmen

¹Hospital Virgen de Valme Sevilla

Resumen: El genotipado del RHD fetal en sangre materna es una herramienta diagnóstica de utilidad para el protocolo de inmunoprofilaxis antenatal que se administra actualmente de rutina en muchos países, identificando aquellas gestantes portadoras de un feto RHD negativo, y por tanto sin riesgo de isoimmunización o enfermedad hemolítica perinatal.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es comprobar si esta prueba, realizada en el primer trimestre del embarazo, es suficientemente precisa para permitir su aplicación rutinaria a fin de reemplazar la inmunoprofilaxis habitual, así como estimar las dosis y el coste de las gammaglobulinas evitadas.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico, en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, durante los años 2018-2021, estudiando el genotipo RhD en el plasma de 444 mujeres con Rh negativo no inmunizadas, con embarazo único o múltiple, durante la semana 20 de gestación. El ADN se extrajo inmediatamente tras la extracción de sangre y se determinó el genotipo fetal mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa dirigida a los exones 5 y 7 del gen que codifica al RhD. Los resultados se compararon con el fenotipo Rh determinado en sangre de cordón tras el nacimiento, y se calcularon las discrepancias, la sensibilidad y la especificidad de la prueba haciendo una comparativa en años desde la implantación del protocolo, con el fin de demostrar una mejora en los resultados. Además, se realizó un análisis anual del porcentaje de gammaglobulinas administradas desde la implantación del protocolo para objetivar si dicha mejoría acarrearía una reducción en el coste.

Resultados: La concordancia del genotipo RHD fetal en plasma materno y el fenotipo Rh (D) fetal tras el parto fue del 91% (índice kappa de Cohen), con un resultado 8 falsos positivos y un resultado de 5 falsos negativos en las 320 muestras estudiadas. La especificidad del ensayo fue del 92,79%, la sensibilidad 97,6% y el 2,68% de los resultados fueron no concluyentes debido a problemas técnicos de recibida de muestra, contaminación o determinaciones dudosas.

La aplicación sistemática de este test ahorraría gammaglobulina anti-D innecesaria en el 8% (9/113) de las gestantes Rh negativas no sensibilizadas.

Conclusión: Este estudio prospectivo revela que la determinación del RHD fetal en ADN libre en plasma materno durante el primer trimestre de la gestación es factible y muy preciso, y permitiría pensar en reemplazar la inmunoprofilaxis universal a todas las gestantes Rh negativas, evitando hasta un 8% de las gammaglobulinas administradas. Con la implantación de dicho protocolo se ha producido un menor uso de gammaglobulina anti-D innecesaria, siendo una medida altamente costo-efectiva, además de evitar daños a las gestantes.

CO-079

INDICACIONES, EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRANSFUSIÓN INTRAUTERO EN LA RUTINA DIARIA TRAS LA PROFILAXIS CON GAMMAGLOBULINA ANTI-D

García Culebras, M¹, Mingot Castellano, ME¹, Rodríguez, N¹, Escamilla Gómez, V¹, Blázquez Goñi, C¹, Pérez Ortega, L¹, Pérez Simón, JA¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS /CSIC)

Introducción: La transfusión intraútero es uno de los tratamientos de la anemia fetal, cuya principal causa es la aloimmunización frente antígenos eritrocitarios fetales, seguida de infecciones, patologías congénitas hereditarias y hemorragias fetomaternas entre otras.

Nuestro objetivo es describir:

El perfil de indicación de transfusión intraútero en nuestro medio.

Descripción de volumen infundido y número de transfusión por feto.

Análisis de complicaciones maternas, fetales y neonatales y comparación para comparación con otras series e implementación de mejoras.

Material Y Métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico, observacional. Hemos analizado las indicaciones, eficacia y perfil de seguridad respecto a madre, feto y neonato de las transfusiones intraútero realizadas en nuestro centro entre 2010 y 2021. Se han analizado número de gestaciones previas, momento de la transfusión, volumen infundido, hemoglobina (Hb) pre y post transfusión, vía de infusión y premedicación.

Resultados: La transfusión intrauterina se realizó en 17 gestantes, se llevaron a cabo 31 procedimientos con las características detalladas en la tabla 1 (ver tabla 1). La edad materna mediana fue 31 años (rango 18-38), la mediana del IMC fue 23 (rango 21,1-36,3). El 35,3% de las mujeres habían tenido 2 o más embarazos previos. Un solo embarazo fue gemelar.

Las causas de la anemia y de la transfusión intraútero se describen en la tabla 2 (ver tabla 2).

La vía de elección de la transfusión fue la inserción placentaria en todos los casos. No se usó premedicación con esteroides o tocolíticos en las madres.

Fenotipo neonatal	RhD fetal en sangre materna		Total
	Negativo	Positivo	
Rh - negativo	103	8	112
Rh - positivo	5	204	209
Total	108	212	320

Tabla 2. Comparativa estudio de validez de la prueba RhD fetal sangre materna

	2018 (n = 82)	2021 (n = 238)	Desde 2018-2021 (n = 320)
Sensibilidad	98,21%	98,02%	97,6%
Especificidad	92,3%	91,98%	92,79%
VPP	98,21%	95,51%	96,22%
VPN	92,33%	96,34%	95,37%

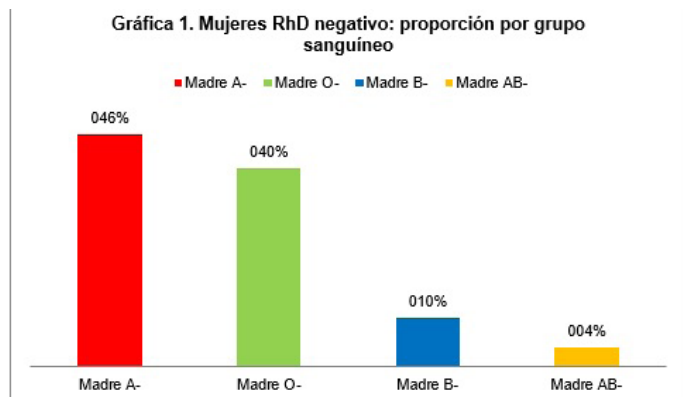


Tabla 1. Análisis de las características de las 31 transfusiones intrauterinas.

Variable a estudio	Mediana	Rango intercuartílico
Edad gestacional al momento de la transfusión (días)	193	164,5-213,5
Velocidad sistólica máxima ACM pre (cm/sg)	65,70	55,30-76,37
Ratio pre MoMde velocidad sistólica máxima de ACM	1,70	1,56-2,09
Hb pre hemocue (g/dL)	6,70	5,30-8,30
Hb pre contador normal (g/dL)	5,75	4,32-7,07
Velocidad sistólica máxima ACM post (cm/sg)	45,2	35,55-50,35
Ratio postMoM de velocidad sistólica ACM post	1,20	1,07-1,40
Hb hemocue post (g/dL)	10,40	9,15-11,07
Hb contador normal post (g/dL)	11,70	10-13,20
Volumen infundido por transfusión (ml)	30	20-56

Las causas de la anemia y de la transfusión intraútero se describen en la tabla 2 (ver tabla 2).

ACM: arteria cerebral media

Hb: Hemoglobina

MoM: múltiplos de la mediana

Tabla 2. Causas de la anemia y de la transfusión intrauterina.

Gestante	Causa 1	Causa 2	Nº Transfusiones por gestación	% global
1	Anti-D	Anti-Kell	2	(8/17) 47% aloimmunización
2	Anti-D	Anti-E	1	
3	Anti-D		1	
4	Anti-Kell		6	
5	Anti-Kell		4	
6	Anti-Kell		2	
7	Anti-D	Anti-C	2	
8	Anti-Kell	Anti-c	1	(7/17) 41%
9	ParvoB19		1	
10	Parvo-B19		2	
11	Parvo-B19		2	
12	Parvo-B19		2	
13	Parvo-B19		1	
14	Parvo-B19		1	
15	Parvo-B19		1	(1/17) 5,9%
16	Esferocitosis		1	
17	Corioangioma		1	(1/17) 5,9%
% TOTAL				100%
Mediana			1	
Rango			(1-6)	

En la gran mayoría de los casos no hubo complicaciones a corto plazo. Tan solo 1 gestante sufrió un episodio de sangrado por atonía uterina, resuelta y con recuperación materna completa y otra gestante precisó una cesárea en las primeras 24 horas post procedimiento.

Entre las complicaciones fetales, hubo 2 casos de Síndrome de Ballentyne, una pérdida fetal durante el procedimiento debido a hidrops fetal. Un recién nacido preciso una exanguinotransfusión debido a anticuerpos anti-c.

Conclusiones: - La transfusión intraútero es un procedimiento seguro y eficaz, con resultados equivalentes a los de otros centros de referencia en nuestro medio.

- La causa más frecuente de anemia fetal con criterio de transfusión sigue siendo la aloimmunización, pero no frente a Rh(D) sino frente a antígeno Kell, siendo además las que precisan un mayor número de transfusiones por gestación.

- Seguimos encontrando inmunización anti-D, en la mayoría de los casos por no seguimiento de programas de prevención previstos.

CO-080

ANÁLISIS DE COSTES DEL RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO FRENTE AL TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS ENDOVENOSAS EN PACIENTES CON PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS INMUNOMEDIADAS

Antelo Caamaño, María Luisa¹, Jericó Pascual, Ivonne², Zalba Marcos, Saioa³, Sarobe Carricas, María Teresa⁴, Torné Hernández, Laura², García-Erce, Jose Antonio⁵

¹Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica -HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NAVARRA; ²Servicio de Neurología - HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NAVARRA; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia -HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NAVARRA; ⁴Servicio de Farmacia - HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NAVARRA; ⁵BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE NAVARRA

Introducción: El recambio plasmático terapéutico (RPT) y/o la administración de inmunoglobulinas endovenosas (IGEV), se consideran el tratamiento de primera línea para múltiples patologías neurológicas de base autoinmune. Según la evidencia científica recogida en varias guías recientes, la eficacia de ambos tratamientos es muy similar para

muchas de ellas, sin embargo, la situación actual de **no** autosuficiencia y el riesgo real de desabastecimiento de IGEV, hacen imprescindible valorar como primera opción terapéutica el RPT.

El objetivo de este trabajo es analizar los costes básicos directos derivados del tratamiento con RPT frente al tratamiento con IGEV en enfermedades neurológicas inmunomediadas.

Material y Metodos: En nuestro centro los pacientes tratados con IGEV reciben como pauta estándar una dosis de 0,4 gr/Kg durante 5 días consecutivos. En el caso de los pacientes tratados con RPT se realizan entre 5 y 7 sesiones a días alternos, con recambios equivalentes a 1-1,5 volemias, utilizando albúmina al 4-5% como fluido de reposición y el separador celular modelo Optia de Terumo-BCT®. Nuestro hospital es centro de referencia para el tratamiento de estas patologías neurológicas y disponemos de una unidad de aféresis anexa al Hospital de Día de Hematología y con capacidad para realizar RPT los 365 días del año x 24 horas gracias al personal de guardia localizada.

El cálculo del coste económico para ambos tipos de tratamientos se ha realizado teniendo en cuenta gasto farmacéutico y material fungible. Se ha ajustado el precio de la albúmina y de las inmunoglobulinas en función de la situación de autoabastecimiento o dependencia y se ha referenciado para los cálculos el valor medio de los últimos 4 años. No se han tenido en cuenta los gastos de personal, de hospitalización ni de las complicaciones derivadas de los tratamientos.

Resultados: Costes detallados de material fungible y fluidos de reposición para el RPT y cálculo de coste por cada dosis de IGEV:

La diferencia económica presentada probablemente sea mayor en práctica clínica real, puesto que muchos de los pacientes no precisan colocación de CVC para la realización de los RPT.

Conclusiones: - El uso de RPT en 1ª línea en patologías en las que los resultados clínicos no presentan diferencias significativas con las IGEV, optimiza el uso de hemoderivados y puede conllevar un ahorro económico.

- Es preciso ampliar este estudio incluyendo un análisis de eficacia en nuestra serie, así como de los eventos adversos asociados a cada tipo de tratamiento junto con otros gastos derivados de personal y costes de ingreso hospitalario versus utilización de recursos ambulatorios (sala aféresis).

Concepto	Coste por sesión y/o día de tratamiento en €*
Equipo de recambio plasmático	270
Equipo calentador	4,53
Agujas de punción	1,56
Catéter venoso central (CVC) bilumen	50
Heparina sódica (10 mL/sesión)	2,18
Jeringas estériles lavado (praxiject®)	2,18
Otro material (gasas, clorhexidina, tapones, etc)	1,02
Albúmina Humana 5% (3000 cc)	306,05
Suero fisiológico (cebado equipo) (500 cc)	0,77
Anticoagulante (ACD-A) (1000 cc)	8,54
Fluido reposición calcio/magnesio	4,79
Coste final sesión RPT con CVC	612,66
Coste por cada dosis de IG ev (0,4 gr/Kg) para peso medio de 70 Kg	1191

*Precios indicados en euros incluyendo IVA del 4% o del 21% según corresponde

CO-081

IMPACTO DE LA CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE EN LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN EL ALOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE HERMANO HLA IDÉNTICO

Marco Ayala, Javier¹, Sanz Caballer, Jaime¹, Gómez Seguí, Inés¹, Balaguer Roselló, Aitana¹, Montoro, Juan¹, Guerreiro, Manuel¹, Chora, Pedro¹, Facal, Ana¹, Villalba, Marta¹, Sanz, Miguel Ángel¹, De la Rubia, Javier¹, Solves Alcaina, Pilar¹

¹HUIP LA FE

Introducción: El empleo de ciclofosfamida postrasplante (Cy-PT) como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) es una estrategia cada vez más utilizada en los receptores de un alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) de hermano HLA-idéntico. Sin embargo, faltan datos en la literatura sobre el efecto de esta terapéutica en los requerimientos transfusionales en el postrasplante.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los requerimientos transfusionales y los resultados clínicos de 92 pacientes adultos con enfermedades hematológicas malignas sometidos a un alo-TPH de hermano HLA-idéntico con empleo de Cy-PT entre enero de 2017 y junio de 2021 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y se compararon con una cohorte histórica de 104 pacientes en los que se empleó una profilaxis estándar basada en ciclosporina A.

Resultados: La mediana de tiempo de injerto mieloide fue mayor en el grupo de Cy-PT (16 vs. 13 días, P = 0,003) (figura 1 A).

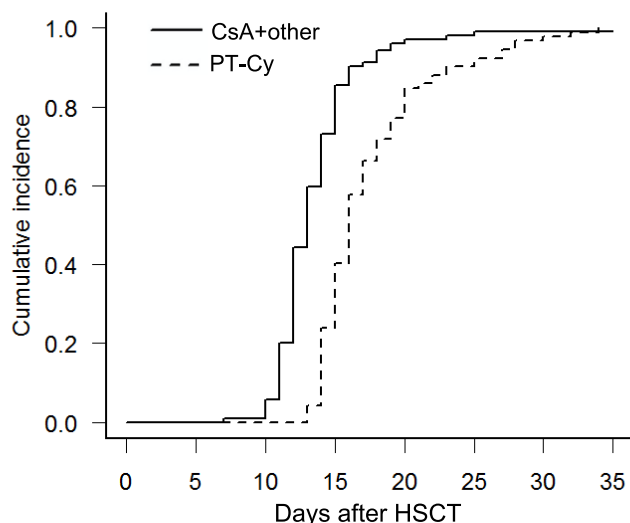
La mediana de tiempo de independencia transfusional de hematíes (20 vs. 12 días, P = 0,007) y de plaquetas (20 vs. 11 días, P < 0,0001) también fue mayor en el grupo de Cy-PT (figura 1 B y C).

El empleo de Cy-PT se asoció con un mayor requerimiento transfusional de concentrados de hematíes y plaquetas durante los primeros 30 días postrasplante (OR 3,3, P = 0,02 y OR 2,7, P = 0,008, respectivamente), así como durante los días 31 a 90 postrasplante (OR 2,1, P = 0,02 y OR 4,5, P < 0,0001, respectivamente).

La incidencia acumulada a 100 días de cistitis hemorrágica grado = 2 fue mayor en el grupo de Cy-PT (36% vs. 2%, P < 0,0001) (figura 2 C).

Sin embargo, el uso de Cy-PT obtuvo menores tasas de EICR aguda grado II-IV (incidencia acumulada a los 100 días 55% vs. 22%, P < 0,0001) y EICR crónica moderada y grave (incidencia acumulada al año 47% vs. 30%, P = 0,02) (figura 2 A y B), así como una mejor supervivencia global a los 2 años (80% vs. 62%, P = 0,01).

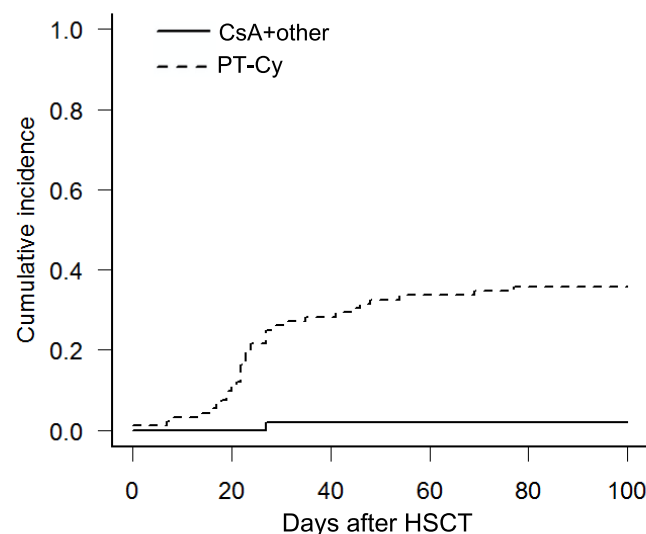
Conclusiones: Nuestros resultados apoyan el empleo de Cy-PT en el alo-TPH de hermano HLA-idéntico. A pesar de presentar efectos colaterales tales como retraso en el prendimiento mieloide, aumento de cistitis hemorrágica y unos mayores requerimientos transfusionales de hematíes y plaquetas, se consiguen tasas de EICR significativamente menores, así como mejores resultados en términos de supervivencia.



Number at risk

CsA+other	104	104	103	28	4	2	1	1
PT-Cy	92	92	92	70	21	9	3	0

Figura 1. Injerto de neutrófilos (A), independencia transfusional de hematíes (B) y de plaquetas (C).



Number at risk

CsA+other	104	104	99	97	94	89
PT-Cy	92	83	66	61	58	57

Figura 2. Incidencia acumulada de EICR aguda grado I-IV (A), EICR crónica moderada y grave (B) y cistitis hemorrágica (C).

Tabla 1. Resultados del trasplante según la profilaxis de la EICR

RESULTADO	Serie global	Ciclosporina A	Cy-PT	P
Injerto mieloide				0.003
Días (mediana, rango)	14 (7-34)	13 (7-25)	16 (13-34)	
Incidencia acumulada a 30 días (%)	98.5 (95-99.5)	99 (89-99.9)	98 (90-99.5)	
EICR aguda grado II-IV, incidencia acumulada a 100 días	39 (32-46)	55 (44-64)	22 (14-31)	<0.0001
EICR aguda grado III-IV, incidencia acumulada a 100 días (%)	15 (10-20)	19 (12-27)	10 (5-17)	0.04
EICR crónica moderada y grave, incidencia acumulada a 1 año (%)	39 (33-46)	47 (37-57)	30 (21-39)	0.02
Recaída, incidencia acumulada a los 2 años (%)	22 (16-28)	24 (16-33)	20 (12-30)	0.4
Supervivencia libre de enfermedad a 2 años (%)	61 (54-68)	56 (45-65)	68 (56-77)	0.06
Supervivencia global a 2 años (%)	70 (62-76)	62 (51-70)	80 (69-87)	0.01
Cistitis hemorrágica, incidencia acumulada a 100 días (%)	18 (13-24)	2 (0.3-6)	36 (26-45)	<0.0001
Días de hospitalización (mediana, rango)	19 (12-95)	18 (12-95)	20 (13-86)	0.004

SEHH - HEMATOLOGIA COVID-19

CO-082

ESTUDIO DE LOS DONANTES DE PLASMA CONVALESCIENTE HIPERINMUNE DEL ENSAYO CLÍNICO CONPLAS-19

Romera Martínez, I¹, Avendaño-Solá, C¹, Villegas da Ros, C², Bosch Llobet, A³, García Erce, JA⁴, González Fraile, MF⁵, Vicuña Andrés, I⁶, Anguita Velasco, J⁷, González Rodríguez, VP⁸, Contreras, E³, Urcelay Uranga, S⁹, Pajares Herraiz, AL¹⁰, Jiménez-Marco, T¹¹, Ojea Pérez, AM¹², Arroyo Rodríguez, JL¹³, Pérez-Olmeda, M¹⁴, Ramos Martínez, A¹, Velasco-Iglesias, A¹⁵, Bueno Cabrera, JL¹, Duarte, RF¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ²Hospital Universitario Doce de Octubre; ³Banc de Sang i Teixits de Catalunya; ⁴Banco de Sangre y Tejidos de Navarra; ⁵Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León; ⁶Hospital Universitario La Princesa; ⁷Hospital Universitario Gregorio Marañón; ⁸Hospital Universitario Miguel Servet; ⁹Centro Vasco de Transfusiones y Tejidos Humanos San Sebastián; ¹⁰Centro regional de Transfusión Toledo-Guadalajara; ¹¹Fundació Banc de Sang i Teixits Illes Balears; ¹²Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias; ¹³Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria; ¹⁴Instituto de Salud Carlos III; ¹⁵SCReN, IIS Puerta de Hierro - Segovia de Arana

Introducción: La eficacia del plasma convalescente hiperinmune (PC) como inmunoterapia pasiva se asocia con la presencia de anticuerpos, y la recomendación actual es proporcionar unidades de PC con el mayor título de anticuerpos disponible [EUROPEAN COMMISSION. Marzo 2021]. El ensayo clínico ConPlas-19 ha mostrado que el PC reduce el riesgo de progresión a formas graves de COVID-19. Nuestro objetivo ahora es estudiar las características de los donantes de PC de este ensayo y su posible asociación con los niveles de anticuerpos frente al SARS-CoV-2.

Métodos: La muestra se compone de los 400 donantes reclutados en el ensayo clínico ConPlas-19 entre abril y noviembre de 2020, y de las 440 serologías extraídas a los mismos durante el periodo de realización del ensayo. La determinación de los niveles de anticuerpos se ha realizado mediante ELISA (anticuerpos IgG anti-proteína-S1 del SARS-CoV-2 de Euroimmun). El análisis estadístico se ha realizado mediante regresión lineal multivariante y logística empleando el software de Stata 16.

Resultados: El 78,8% de los donantes eran hombres, con una edad mediana de 40,5 años (IQR 30,5-50,5). Los grupos sanguíneos más frecuentes fueron A + (36,8%) y 0 + (33,2%). El 80,2% de las determinaciones fueron positivas para anticuerpos anti-SARS-COV-2. De las determinaciones positivas, un 51,3% presentaron títulos altos de anticuerpos definidos como ratio de Euroimmun = 3,5.

La duración mediana de la infección por COVID-19 fue de 13 días (IQR 7-19). Los donantes con una duración de la infección inferior a 7 días (67; 16,8%) presentaron un nivel de anticuerpos inferior al resto de la población (0,84 unidades Euroimmun menos, IC95%, 0,26-1,43; p = 0,005). Los donantes con síntomas de 7 días o más presentan una mayor probabilidad de tener títulos altos de anticuerpos = 3,5 (OR 2,21; IC95% 1,04-4,69; p = 0,039) que aquellos con una duración inferior.

La donación de PC y medición de niveles de anticuerpos se llevaron a cabo en un periodo relativamente compacto a una mediana de 52 días desde la fecha de inicio de los síntomas (IQR 41-64). En general, el tiempo desde el inicio de síntomas a la donación no limita la capacidad de los donantes, aunque el análisis sugiere que aquellos que donan entre 2 y 3 meses después de la infección presentan unos niveles de anticuerpos superiores en 0,81 unidades al resto (IC95%, 0,21-1,41; p = 0,008), probablemente en línea con el pico temporal de respuesta inmune.

En comparación con los donantes de menos de 30 años, los mayores de 40 años tienen un nivel superior de anticuerpos (0,87 unidades Euroimmun más; IC95% 0,23-1,51; p = 0,008), y los de entre 50 y 60 años tienen una mayor probabilidad de presentar títulos altos de anticuerpos = 3,5 (OR, 4,37; IC95%, 1,62-11,78; p = 0,004). No se encontró asociación entre los niveles de anticuerpos y el sexo o el grupo sanguíneo ABO del donante.

Conclusión: El ensayo ConPlas-19 identifica la duración de la infección, el tiempo a la donación y la edad de los donantes como posibles factores que influyen los títulos de anticuerpos del PC. Estos resultados son importantes para optimizar el posible proceso de selección de donantes de PC en futuras pandemias.

CO-083

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL PLASMA HIPERINMUNE SEGÚN EL MÉTODO DE INACTIVACIÓN. RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO CONPLAS-19.

Romera Martínez I¹, Avendaño-Solá C¹, Domingo Morera JM², López Aguilar JC³, Villegas da Ros C⁴, García Erce JA⁵, Sáez Serrano MI⁶, Flores Ballester E⁷, Analia Maglio L⁸, Arbona Castaño C⁹, Sola Lapeña C¹⁰, Martín Recio A¹¹, Berberana Fernández M¹², Madrigal Sánchez ME¹³, Rubio Batllés M¹⁴, Pérez-Olmeda M¹⁵, Ramos Martínez A¹, Velasco-Iglesias A¹⁶, Bueno Cabrera JL¹, Duarte RF¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ²Banco de Sangre y Tejidos de Aragón; ³Centro de Transfusión de las Fuerzas Armadas; ⁴Hospital Universitario Doce de Octubre; ⁵Banco de Sangre y Tejidos de Navarra; ⁶Hospital Universitario Clínico San Carlos; ⁷Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ⁸Banco de Sangre y Tejidos de Mañresa; ⁹Centro de Transfusión de Valencia; ¹⁰Banco de Sangre de La Rioja; ¹¹Instituto Canario de Hemodonación; ¹²Hospital Universitario Severo Ochoa; ¹³Centro de Transfusión de Ciudad Real; ¹⁴Centro Transfusión de Albacete y Cuenca; ¹⁵Instituto de Salud Carlos III; ¹⁶SCReN, IIS Puerta de Hierro - Segovia de Arana

Introducción: El ensayo clínico ConPlas-19 muestra que el plasma convalescente hiperinmune (PC) reduce el riesgo de progresión a formas graves de COVID-19 [Avendaño-Solá *et al.* J Clin Invest. 2021]. El uso de azul de metileno para inactivar PC puede inducir la formación de especies reactivas de oxígeno que alteran las estructuras proteicas, incluidos los anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en los que se basa su mecanismo de acción [Raster *et al.* Transfus Med Hemother. 2021]. Este estudio examina si el PC inactivado con azul de metileno tiene menor efectividad y se asocia a una respuesta clínica inferior como inmunoterapia pasiva que el PC inactivado con otros métodos dentro del ensayo clínico ConPlas-19.

Material y Métodos: Subestudio *ad hoc* de ConPlas-19 para comparar cohortes de pacientes según el método de inactivación de la unidad de PC transfundida en función de los resultados del endpoint primario y endpoints secundarios clave: progresión respiratoria a las categorías 5-7 de la OMS a 14 y 28 días. El análisis estadístico se realizó mediante software de STATA16 con el test exacto de Fisher y regresión logística.

Resultados: Se transfundió una bolsa de plasma hiperinmune a 175 de los 179 pacientes asignados a la rama PC. De estas 175 unidades, 90 habían sido inactivadas con azul de metileno (51,43%), 60 con riboflavina (34,29%) y 25 con amotosaleno (14,29%). Un 7,8% de los tratados con azul de metileno, un 16% de los tratados con amotosaleno y un 13,3% con riboflavina presentaron una progresión respiratoria a las categorías 5-7 de la OMS a 14 días. A los 28 días de la infusión, los porcentajes de progresión respiratoria son del 5,6%, 12% y 10%, respectivamente. Estas diferencias numéricas a favor del PC inactivado con azul de metileno no son estadísticamente significativas. No se vieron tampoco diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la respuesta clínica según el método de inactivación ajustando por sexo, edad, días de duración de la infección, puntuación basal de la escala de la OMS, presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en el momento de la randomización, el tratamiento con corticoides, o el nivel de anticuerpos de la unidad de plasma transfundida.

Conclusión: El método de inactivación del PC utilizado en el ensayo clínico ConPlas-19 no se asocia con la efectividad del tratamiento. Las posibles alteraciones que el azul de metileno pudiera ocasionar en proteínas y anticuerpos no parecen tener una significación clínica relevante. Esta experiencia en el contexto del COVID-19 tiene relevancia de cara a informar las pautas de inactivación de PC para su uso como inmunoterapia pasiva en otras posibles infecciones y pandemias.

CO-084

ELEVADA PREVALENCIA DE LINFOCITOSIS B MONOCLONAL DE BAJO RECuento EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Oliva Ariza, Guillermo¹, Fuentes Herrero, Blanca¹, Carbonell, Cristina², Lecrevisse, Quentin¹, Pérez Pons, Alba¹, Torres Valle, Alba¹, Pozo, Julio¹, Martín Oterino, José Ángel², González López, Oscar¹, López Bernús, Amparo², Bernal Ribes, Marta¹, Belhassen García, Moncef², Pérez Escurza, Oihane¹, Pérez Andrés, Martín¹, Vázquez, Lourdes², Hernández Pérez, Guillermo², Leoz, Pilar², Costa Alba, Pilar², Pérez Losada, Elena², Yeguas, Ana², Santos Sánchez, Miryam¹, Fluxá, Rafael¹, Almeida, Julia¹, Marcos, Miguel², Orfao, Alberto¹

¹Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca; ²Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: la linfocitosis B monoclonal (LBM) es una condición que precede a la leucemia linfática crónica (LLC) en prácticamente todos los casos. De acuerdo con el número absoluto de células B clonales en sangre en, la LBM se clasifica en LBM de bajo recuento (LBM^{lo}, <500/ μ l) y de alto recuento (LBM^{hi}, = 500-5000/ μ l). Hoy sabemos que la MB-L^{lo} tiene una alta prevalencia en la población general (entre 4%-14%), que aumenta con la edad. Además, hay evidencias que sugieren que la MBL^{lo} se asocia con una serie de características clínicas y biológicas típicas de un estado de inmunodeficiencia subyacente, que a su vez podrían condicionar el que la LBM^{lo} sea un posible factor de riesgo para el desarrollo de infecciones graves. En este trabajo hemos estudiado la frecuencia de LBM^{lo} en pacientes diagnosticados de COVID-19 y su posible impacto en la gravedad de la enfermedad.

Métodos: se analizó la presencia de LBM^{lo} en muestras de sangre de 249 pacientes diagnosticados de COVID-19 (113 hombres y 116 mujeres; mediana de edad de 60 años) mediante citometría de flujo de última generación, y se comparó con una cohorte pre-COVID-19 de la población general de la misma área geográfica (n = 728). Los niveles plasmáticos de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 se determinaron mediante ensayos ELISA. Se recogieron las variables clínicas y evolutivas más importantes en relación con la gravedad de la enfermedad.

Resultados: se detectó la presencia de LBM^{lo} en el 29% (73/249) (Figura 1A) de los pacientes COVID-19 (vs. 14% en la población general pre-COVID-19; p < 0,0001), especialmente en aquellos pacientes que requirieron hospitalización (40%; p < 0,0001) (Figura 1B). Al igual que en la población general, la prevalencia de LBM^{lo} en los pacientes COVID-19 aumentó con la edad y se observaba una tendencia hacia una mayor frecuencia en varones. Los pacientes COVID-19 con LBM^{lo} presentaron características clínicas propias de una enfermedad más grave que los pacientes sin LBM, incluyendo una mayor frecuencia (85% vs. 60%; p = 0,0001) y más días de hospitalización (14d vs. 10d; p = 0,03), junto con mayor requerimiento de oxigenoterapia (70%

Figure 1

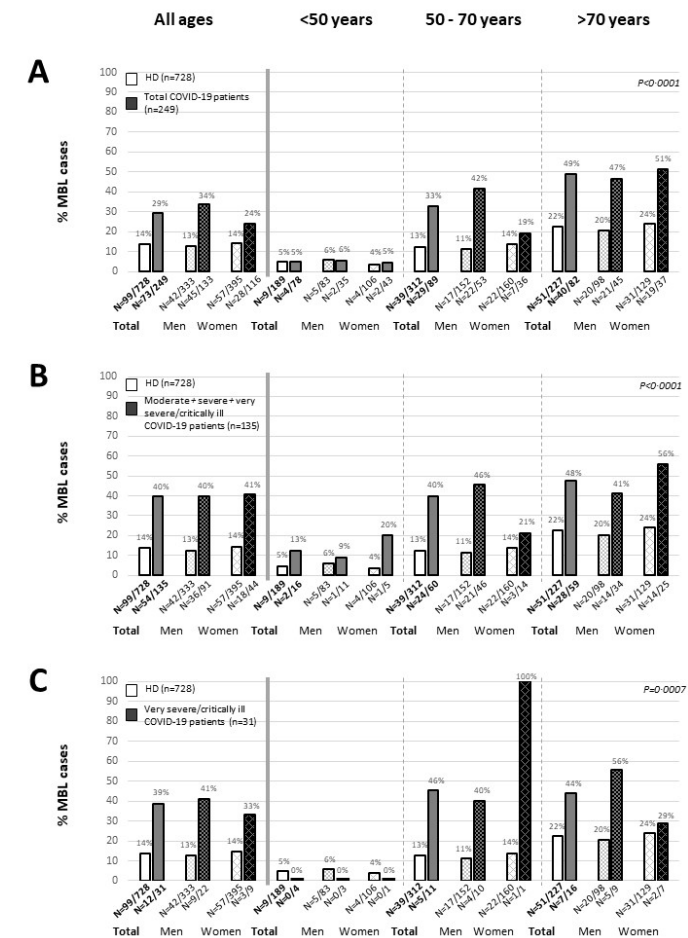


Figure 1

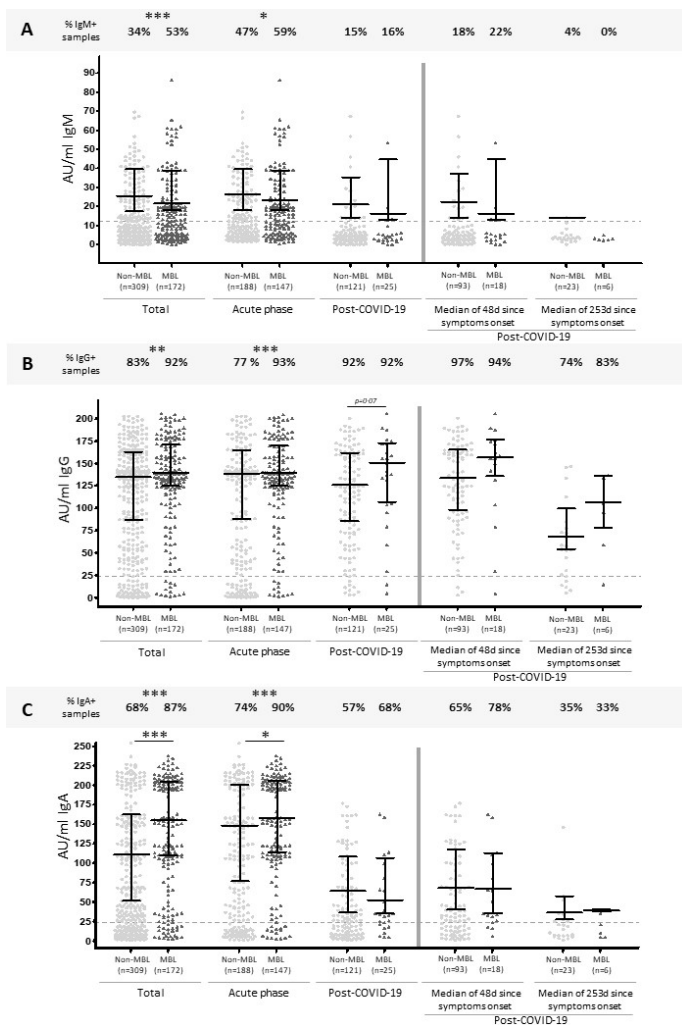


Figure 2

vs. 39%; p < 0,0001) e ingreso en UCI (15% vs. 6%; p = 0,02). Aunque se observaron números alterados en las poblaciones leucocitarias analizadas, en general no había diferencias en su distribución entre los pacientes con y sin LBM. Por el contrario, dentro del grupo LBM^{lo} había un porcentaje de casos en los que se detectaron anticuerpos específicos anti-SARS-CoV-2 IgM, IgA e IgG en plasma, junto con niveles más elevados de IgA e IgG durante la fase aguda de la infección (p < 0,05 vs. pacientes sin LBM) (Figura 2).

Conclusiones: la prevalencia de LBM^{lo} en pacientes COVID-19 es el doble de la observada en la población general adulta de la misma región geográfica, y se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad, hallazgos que apoyan la existencia de una inmunodeficiencia subyacente ya presente en estadios tempranos de la LBM, que tiene consecuencias clínicas.

Financiación: Ministerio de Ciencia e Innovación – ISCIII, FEDER, ACCELERATOR (AECC, CRUK y AIRC), Junta de Castilla y León – Fondo Social Europeo.

CO-085

RESPUESTA INMUNE CELULAR Y HUMORAL TRAS EL BOOSTER DE LA VACUNA DEL COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

Corona de Lapuerta, M¹, Rodríguez-Mora, S², Casado, G², Zurdo-Castronuño, A¹, García Pérez, J², Ramos Martín, F², Pérez Olmeda, M³, López-Jiménez, J¹, Coiras, M², Torres, M², García Gutierrez, V¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ²Unidad de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.; ³Servicio de Serología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

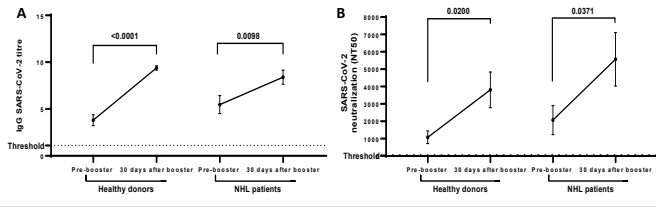


Figura 1. A) Títulos de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en donantes sanos y pacientes antes y después del booster frente a la COVID-19. B) Capacidad neutralizante de los anticuerpos frente al SARS-CoV-2 de pacientes y donantes sanos antes y después del booster frente a la COVID-19.

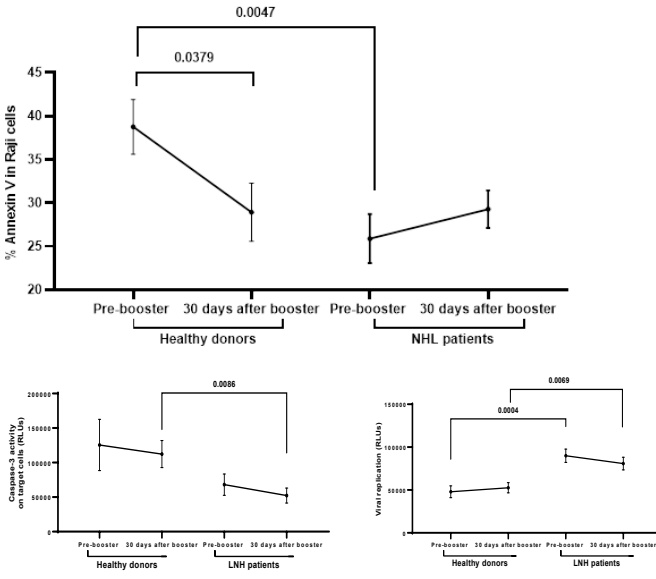


Figura 2. A) Respuesta celular citotóxica inespecífica dependiente de anticuerpos (ADCC) en pacientes y donantes sanos antes y después del booster. B) Respuesta celular citotóxica directa y específica (DCC) frente al SARS-CoV-2 en pacientes y donantes sanos. C) Neutralización de la replicación viral en pacientes y donantes sanos antes y después del booster.

Introducción: Los pacientes que reciben inmunoterapia con tratamientos anti-CD20 suelen presentar una seroconversión disminuida a distintas vacunas. El objetivo de este estudio es determinar la respuesta humoral y celular que se produce en estos pacientes tras recibir una dosis de recuerdo de la vacuna frente al COVID-19.

Material y Métodos: reclutamos 18 individuos que recibieron tratamiento con rituximab en los 13.8 meses (IQR: 9.4-19) previos al booster frente al COVID-19 (Tabla 1). Las muestras fueron recogidas cuatro meses tras recibir la segunda dosis de la vacuna y cuatro semanas tras recibir el booster. Los resultados se compararon con muestras de donantes sanos (n = 15). Los títulos de IgG frente a SARS-CoV-2 se cuantificaron mediante Euroimmun-Anti-SARS-CoV-2 ELISA. Se realizaron estudios de citotoxicidad celular directa (CCD) frente a células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 pseudotipado, midiendo la activación de caspasa-3 después de 1 hora de incubación con células de sangre periférica (PBMCs) de pacientes y donantes sanos. El análisis de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) se realizó mediante anexina V en células Raji como diana. El estudio de las poblaciones celulares citotóxicas se realizó mediante citometría de flujo.

Resultados: 1) El porcentaje de linfocitos B tras la segunda dosis de vacuna frente al COVID-19 fue 1.6 veces menor en los pacientes en comparación con donantes sanos (p = 0.0217), y no hubo cambios significativos tras el booster (Figura 1a). Ambos grupos aumentaron los títulos de Igs frente al SARS-CoV-2 tras el booster (p < 0.05), así como de la capacidad neutralizante de estos anticuerpos (p < 0.05) (Figura 1b). 2) La CCDA estaba disminuida 1.7 veces en los pacientes tras la segunda dosis, a pesar de que en el estudio de poblaciones citotóxicas se observó un aumento de linfocitos TCRgd+ y células NKT. La CCDA no aumentó ni en pacientes ni en donantes tras el booster (Figura 2a). 3) La CCD estaba disminuida en las PBMCs de los pacientes, que pre-

Tabla 1 Características de los pacientes.

	Pacientes
Edad, mediana (IQR)	61 (53.4-72.8)
Sexo: Varón, n (%)	6 (33.3%)
Diagnóstico	
LNH, n (%)	15 (83.3%)
LH, n (%)	1 (5.5%)
Anemia hemolítica, n (%)	1 (5.5%)
PTI/LES, n (%)	1 (5.5%)
Meses desde Rituximab a segunda dosis vacuna, mediana (IQR)	9.6 (6-15)
Meses desde Rituximab a tercera dosis vacuna, mediana (IQR)	13.8 (9.4-19)
Días desde segunda dosis a primera muestra, mediana (IQR)	125 (123-126)
Días desde tercera dosis a segunda muestra, mediana (IQR)	28 (28-32)

sentaban un menor control de la replicación viral que las PBMCs de los donantes, y no aumentó tras el booster (Figura 2b). 4) Las poblaciones citotóxicas de los pacientes mostraron un aumento de 1.2 veces en los niveles de linfocitos T, pero una pérdida de funcionalidad en células NKT (CD3 + CD56 + /CD107a +). 5) Después de la vacunación, 6 de los 18 pacientes (33.3%) se infectaron con SARS-CoV2 tras iniciar el protocolo de vacunación, uno de ellos tras la segunda dosis y el resto tras el booster. Los seis casos fueron leves, sin requerir hospitalización.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran una mejoría en la respuesta humoral tras recibir el booster de vacuna frente al SARS-CoV-2, tanto en pacientes con enfermedades oncohematológicas como en donantes sanos, con aumento de los títulos y de la capacidad neutralizante de anticuerpos. Sin embargo, esto no se traduce en un incremento en la respuesta celular, que se mantiene estable tras el booster en todos los individuos y discretamente disminuida en los pacientes, tanto la dependiente de anticuerpos como la directa y específica, que presentaban menor capacidad para impedir la replicación viral del SARS-CoV-2.

CO-086

IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN PACIENTES CON LINFOMA: ESTUDIO OBSERVACIONAL DEL GRUPO ESPAÑOL DE LINFOMAS GELTAMO

Cabero Martínez, Almudena¹, Baile González, Mónica¹, Izuzquiza, Macarena², Cortés, María¹, Nistal, Sara³, Jiménez Ubieto, Ana⁴, Guillen García, Helga⁵, Cannata Ortiz, Pablo Javier⁶, Novelli, Silvana⁷, Gomez Roncero, María⁸, Peñalver, Francisco Javier⁹, González Barca, Eva¹⁰, Infante, María Stefania¹¹, Peñarrubia, María Jesús¹², Franch, Mireia¹³, Alonso Prieto, Carmen¹⁴, Zeberio, Izaskun¹⁵, Sánchez González, Blanca¹⁶, Muntañola, Ana¹⁷, Fernández Mohedo, Francisca¹⁸, Martín Martitegui, Xavier¹⁹, Abrisqueta, Pau², Bastos Oreira, Mariana²⁰, Sancho, Juan Manuel¹³, Martín García-Sancho, Alejandro¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Hospital Vall d'Hebron; ³Hospital Universitario La Moncloa Madrid; ⁴Hospital 12 de Octubre; ⁵Hospital Universitario de Guadalajara; ⁶Hospital Universitario La Princesa Madrid; ⁷Hospital de la Santa Creu y Sant Pau; ⁸Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ⁹Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ¹⁰Hospital Duran y Reynals; ¹¹Hospital Infanta Leonor; ¹²Hospital Clínico Universitario de Valladolid; ¹³Hospital German Trias y Pujol; ¹⁴Hospital Arnau de Vilanova; ¹⁵Hospital Universitario de Donostia; ¹⁶Hospital del Mar; ¹⁷Hospital Universitario Mutua Terrasa; ¹⁸Hospital Virgen de las Nieves; ¹⁹Hospital Universitario de Cruces; ²⁰Hospital Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Los pacientes con linfomas podrían ser especialmente vulnerables a la enfermedad COVID-19, tanto por la disfunción inmune provocada por el propio linfoma, como por el empleo de tratamientos quimioterápicos e inmunodepresores.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo observacional a nivel nacional, en el que se incluyeron 399 pacientes de 27 centros pertenecientes al grupo GELTAMO, con diagnóstico histológico de linfoma e infección confirmada por SARS-CoV-2 desde marzo de 2019 hasta octubre de 2021. El objetivo principal fue la supervivencia global (SG) al día 60 tras la positividad por SARS-CoV-2, analizando como objetivos secundarios la severidad de la infección y los potenciales factores pronósticos implicados en el aumento de mortalidad o de infección grave.

Tabla 1. Esquemas de tratamiento y status de la enfermedad al momento de la infección.

Características, n (%)	N=399	Tratamiento, n (%)	N=399
Lineas previas, mediana (rango)	1 (0-7)	Tratamiento activo	174 (43.6)
0	40 (10.0)	R-CHOP o similar	70 (17.5)
1	257 (64.4)	Rituximab	5 (1.5)
2	51 (12.8)	R/O-Bendamustina	13 (3.3)
≥3	51 (12.8)	R-Benda-Polatumab	3 (0.8)
Trasplante o CAR-T previo		R/O mantenimiento	38 (9.6)
TPH autólogo	31 (7.8)	ABVD	3 (0.8)
TPH alogénico	6 (1.5)	Brentuximab	3 (0.8)
CAR-T	5 (1.3)	Inmunoterapia	5 (1.5)
Estado del linfoma		Burkimab	4 (1.0)
Remisión completa	197 (49.7)	Corticoides ± Cy	3 (0.8)
Enfermedad active (RP/EE)	168 (42.4)	Ibrutinib	6 (1.3)
Progresión	31 (7.8)	Otros	21 (5.3)

Tabla 2. Factores pronósticos estadísticamente significativos en relación con la mortalidad.

Características	Log rank test		Regresión de Cox		
	60-días SG (%)	P	HR	IC 95%	P
Edad ≥ 70 (vs < 70)	60.4 (vs 87.4)	0.000	3.9	2.5-6.1	<0.001
Hipertensión si (vs no)	66.2 (vs 82.9)	0.000	2.1	1.4-3.3	<0.001
Diabetes si (vs no)	66.5 (vs 78)	0.035	1.7	1.1-2.7	0.02
Enfermedad pulmonar crónica	55.5 (vs 78.3)	0.001	2.4	1.4-4	0.01
Enfermedad activa, si (vs RC)	71.5 (vs 79.6)	0.041	1.5	1-2.2	0.07

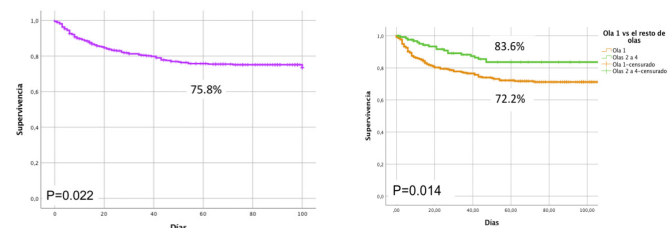


Figura 1. Curvas de supervivencia global en toda la serie y en función de la ola de la pandemia.

Resultados: La mediana de edad fue de 67 años (rango 21-94), con un discreto predominio de varones (55,9%). El diagnóstico histológico más frecuente fue linfoma folicular (LF) (n = 122, 30,7%), seguido de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) (n = 102, 26,9%). Los principales esquemas de tratamiento utilizados y el status de la enfermedad en el momento de la infección se muestran en la *tabla 1*.

Con una mediana de seguimiento de 96,5 días, la SG de la serie al día 60 fue de 75,8%, siendo significativamente mayor en la primera ola en comparación con las restantes olas (72,2% versus 86,3%, p = 0,014), como se muestra en la *figura 1*.

El principal factor pronóstico relacionado con el aumento de la mortalidad global fue la edad, existiendo otros factores con influencia significativa, tal como se muestra en la *tabla 2*. Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento anti-linfoma en el momento de la infección no tuvieron aumento de la mortalidad, pero sí incremento del riesgo de desarrollar COVID grave (34,3% vs 25,8%, p = 0,042).

Al subdividir a los pacientes en los dos subtipos histológicos predominantes (LBDCG y LF), la edad fue el factor pronóstico más importante en el análisis multivariante. La presencia de enfermedad activa en el momento de la infección tuvo influencia significativa en el análisis univariante en los pacientes con LF (SG a día 60 de 47% vs 78% para LF, p = 0,048; 65% vs 82% para LBDCG, p = 0,076).

Conclusiones: La infección por SARS-CoV-2 aumenta significativamente la tasa de mortalidad en pacientes con linfoma, especialmente en aquellos de edad avanzada y con comorbilidades asociadas. La mortalidad fue mayor en la primera ola de la pandemia. El control de la enfermedad reduce el riesgo de mortalidad en estos pacientes, mientras que el tratamiento activo no parece impactar en la supervivencia pero sí en la severidad de la infección.

CO-087

RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON PTI EN EL CONTEXTO DE LA COVID-19

González-López, Tomás José¹, Báñez, Abelardo², Bernardo Gutiérrez, Ángel³, Bernat Pablo, Silvia⁴, Canaro Hirnyk, Mariana⁵, Entrena Ureña, Laura⁶, Fernández-Fuertes, Fernando⁷, Guinea de Castro, José María⁸, Jiménez Bárcenas, Reyes⁹, Pascual Izquierdo, Cristina¹⁰, Sánchez-González, Blanca¹¹, Jarque Ramos, Isidro¹²

¹Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ²Complejo Asistencial de Ávila, Ávila; ³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁴Hospital Universitario de La Plana, Vila-Real, Castellón; ⁵Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; ⁷Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; ⁸Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz; ⁹Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga; ¹⁰Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ¹¹Hospital del Mar, Barcelona; ¹²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida con presentación, características y curso clínico muy variables. La trombocitopenia es una complicación habitual de muchas infecciones virales, incluyendo la COVID-19. Además, se han descrito tanto casos de PTI de novo como de exacerbación de PTI después de la vacunación contra la COVID-19.

Métodos: Un comité científico compuesto por 12 miembros especialistas en Hematología realizó una revisión exhaustiva de la evidencia científica sobre complicaciones hematológicas de la infección por SARS-CoV-2, complicaciones hematológicas de cada una de las vacunas y terapia de la PTI durante la pandemia por SARS-CoV-2. A continuación, tuvo lugar una primera reunión de trabajo del comité en la que se debatieron las claves de la revisión de la evidencia y se recogieron las conclusiones en un informe preliminar. Las recomendaciones terapéuticas para el manejo de pacientes con PTI en el contexto de la vacunación y la COVID-19 se discutieron en la segunda reunión de trabajo de este comité científico, y se describieron en un informe final.

Resultados: Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 desarrollan una coagulopatía protrombótica denominada coagulopatía asociada a la COVID-19 (CAC). Además, se han descrito trastornos hematológicos autoinmunes secundarios a la infección por SARS-CoV-2, sobre todo PTI y AHAI. Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con la exacerbación de procesos autoinmunes, incluida la PTI. De hecho, existen datos de tasa de recaídas alta en pacientes con PTI preexistente y COVID-19. En cuanto a la vacunación contra SARS-CoV-2, los efectos adversos hematológicos (EAH) son prácticamente anecdóticos. El EAH con mayor entidad es el Síndrome de Trombosis asociada a Trombocitopenia (STT) vinculado a vacunas de virus vectorizados. El resto de EHA son muy poco frecuentes, pero hay que tenerlos en cuenta en pacientes con enfermedades previas por activación del complemento o autoinmunidad. En los pacientes con PTI que se vacunan frente a SARS-CoV-2, la principal complicación es la exacerbación de la PTI y los sangrados que puedan derivarse de ello. De hecho, esta complicación se produce en el 12% de los pacientes, siendo los pacientes esplenectomizados y refractarios con más de 5 líneas de tratamiento previo y con recuentos de plaquetas inferior a 50 × 10⁹/L, los más vulnerables.

Conclusiones: Tras esta revisión exhaustiva de la literatura, se concluye que, por lo general, no existe más riesgo de infección grave por SARS-CoV-2 en los pacientes con PTI que en la población general. Además, no se aconsejan cambios en pacientes con PTI estable, se desaconseja el uso de inmunosupresores salvo que no haya otra opción terapéutica, y los pacientes con PTI no tienen contraindicación para la vacunación contra la COVID-19. Por último, los pacientes que desarrollan PTI secundaria a COVID-19 responden de forma adecuada a los tratamientos usados en la PTI convencional.

SEHH - LINFOMAS

CO-088

ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (LHPLN)

Díaz Galvez, Fj¹, Gonzalez Rodriguez, Ap², Ramila Herrero, Me³, Rodriguez Izquierdo, A⁴, Vidal Mancedeno, Mj⁵, Campuzano Saavedra, V¹, Bastos Oreiro, M⁶, Sanchez Blanco, Jj⁷, Hernandez Moheno, P⁸,

Lopez Garcia, A⁹, Gutierrez Garcia, Am¹⁰, Moreno Velazquez, M¹¹, Domingo Domenech, E¹², Villafuerte Gutierrez, P¹³, Lopez Jimenez, Fj¹⁴, Vall-Llovera Calmet, F¹⁵, Villaescusa De La Rosa, Mt¹⁶, De Cabo Lopez, E¹⁷, Pardal De La Mano, E¹⁸, Queizan Hernandez, Ja¹⁹, Dueñas Perez, Ab²⁰, Herraiz Balanzat, I²¹, Garcia Belmonte, D²², Perez De Oteyza, J²³, Garcia Sanz, R²⁴

¹hospital Universitario De Burgos; ²hospital Central De Asturias; ³corporacio Sanitària Parc Tauli; ⁴hospital Universitario 12 De Octubre; ⁵comple Asistencial De Leon; ⁶hospital General Universitario Gregorio Marañon; ⁷hospital Morales Messeguer; ⁸hospital Virgen De Las Nieves; ⁹fundacion Jimenez Diaz; ¹⁰hospital Son Espases; ¹¹hospital Germans Trias I Pujol. Ico Badalona; ¹²hospital Durans I Reynals. Ico Hospitalet; ¹³hospital Universitario Principe De Asturias; ¹⁴hospital Universitario Ramon Y Cajal; ¹⁵hospital Universitari Mutua De Terrassa; ¹⁶complejo Asistencial De Zamora; ¹⁷hospital El Bierzo (Ponferrada); ¹⁸hospital Virgen Del Puerto (Plasencia); ¹⁹hospital General De Segovia; ²⁰complejo Asistencial De Soria; ²¹hospital Son Llatzer; ²²hospital Sanitas La Zarzuela; ²³hospital Universitario Hm San Chinarro; ²⁴hospital Clínico Universitario De Salamanca

Introducción: El LHPLN es un tipo de linfoma poco frecuente. Aunque sigue siendo clasificado como un subtipo de linfoma de Hodgkin debe ser considerado como una entidad distinta, pues presenta características morfológicas, biológicas y clínicas diferentes.

En la actualidad no existe consenso respecto al tratamiento de primera línea, empleándose tanto estrategias utilizadas en linfoma de Hodgkin clásico como combinaciones con antiCD20.

Objetivo: Describir las características clínicas de pacientes con LHPLN, las diferentes opciones de tratamiento empleadas en España y resultados de las mismas.

Material y Metodos: Estudio multicéntrico observacional de pacientes con diagnóstico de LHPLN entre 2000 y 2017 en centros españoles del GELTAMO. Se recogen datos clínicos al diagnóstico y en la recaída, de las diferentes líneas de tratamiento (incluido trasplante), transformación histológica y análisis de supervivencia.

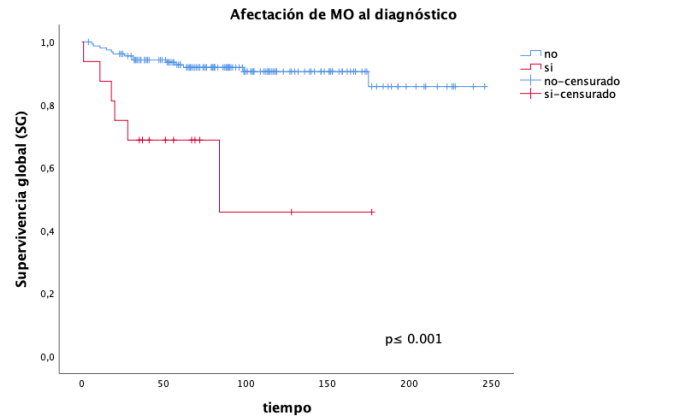
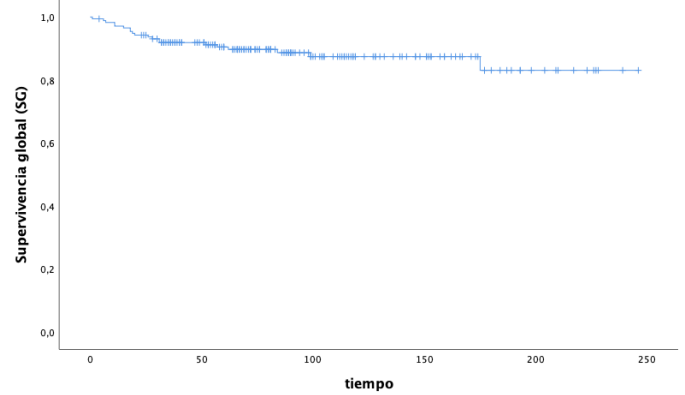
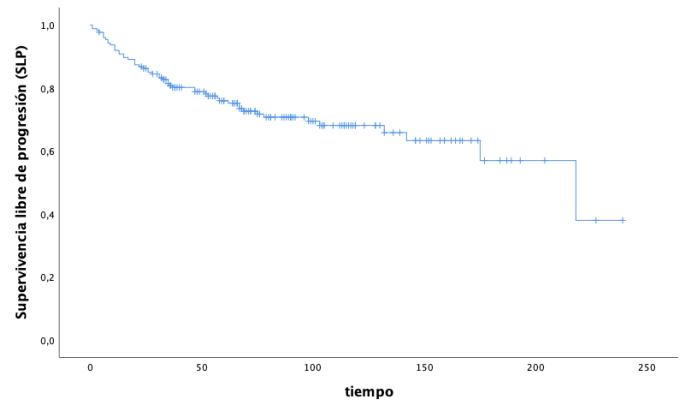


Tabla 1. Características basales de los pacientes

Pacientes (n)	175
Edad (mediana)(rango) años	41 (14- 87)
Sexo (Hombre- Mujer)(%)	122 (70%)- 53 (30%)
Estadio Ann Arbor al diagnóstico	
I	57 (33%)
II	55 (31%)
III	36 (21%)
IV	27 (15%)
Síntomas B	28 (16%)
Masa Bulky	4 (2%)
Afectación extraganglionar	56 (32%)
Esplénica	18 (10%)
Médula ósea	16 (9%)
Hepática	8 (4.5%)
Otras	12 (7%)

Tabla 2. Estrategias de tratamiento, respuestas alcanzadas y recaídas.

Estadio	N =	QT	RC	Recaída
localizado (IA- B, IIA)	104	QT	23 RC 102 (99%)	Recaída 15 (14.5%)
		RT	27 RP 1 (1%)	
		Combinado (QT + RT)	49 1 éxitus durante el tratamiento	
		Cirugía y observación	5	
avanzado (IIB, III y IV)	71	QT	60 RC 53 (75%)	Recaída 18 (25.4%)
		RT	2 RP 5 (7%)	10progresión/ No respuesta
		Combinado (QT + RT)	9 EE 3 (4%) NR- Progresión 10 (14%)	

Resultados: Se incluyen 175 pacientes de 24 centros. La mediana de edad al diagnóstico fue de 41 años (14- 87). El resto de características de los pacientes se incluye en la tabla 1.

Los pacientes en estadio I recibieron tratamiento combinado (CT) (42%) y radioterapia (RT) (39%). 5 en observación tras exéresis ganglionar. Los pacientes en estadio II se trataron con CT (40%) o quimioterapia (QT) (49%), y los pacientes en estadio III y IV principalmente con QT (86 y 88% respectivamente). El tipo de QT más utilizado fue ABVD (94, 53%), que se combinó con antiCD20 en 43 pacientes. Los pacientes tratados con la combinación obtuvieron más remisiones completas (RC) que los que reciben ABVD sólo (83% vs 95%; $p = 0.017$). El recibir antiCD20 en la primera línea no obtuvo diferencias estadísticas ni en SG ($p = 0.7$) ni en SLP ($p = 0.07$).

Todos los pacientes en estadio localizado salvo 1 alcanzó RC. En el grupo de estadio avanzado 6 RP, 3 EE y 10 NR/ progresión. Tabla 2

Con una mediana de seguimiento de 90 meses para pacientes vivos se objetivaron 43 recaídas (15 (14.4%) en estadio localizado y 28 (39.6%) en avanzado). La mediana de tiempo a la recaída fue de 26 meses (1- 218),

3 después de los 120 meses. La SLP fue del 57% a los 15 años (IC95%: 145- 290). 20 pacientes fallecieron durante el seguimiento, 9 por progresión del linfoma y 11 derivadas a toxicidad o complicaciones de los tratamientos, estimando una SG a los 15 años del 83% (IC95%: 214-229).

La quimioterapia basada en platino con/sin antiCD20 (13/24 y 11/24) fue el régimen de rescate más utilizado 52% (24/46). 28 pacientes intensificaron la respuesta con trasplante autólogo; 23 tras primer rescate, 3 tras segundo y 2 tras tercero. Cuatro pacientes (2%) recibieron trasplante alogénico.

Se objetivó transformación histológica en 5 pacientes (2.8%), todas ellas a linfoma de alto grado.

En el análisis univariante el estadio (p = 0.001), la afectación esplénica (p = 0.016), la afectación de MO (p = 0.001), el alcanzar RC tras primera línea (p = 0.001) y la recaída (p = 0.001), impactaron en SG, siendo la afectación de MO la variable con mayor relevancia en el análisis multivariante (HR 5.8 (p = 0.001) (IC: 2.2- 15.2).

Conclusiones: Nuestra serie es una de las más amplias presentadas que cuenta con un largo periodo de seguimiento. Las estrategias de tratamiento empleadas en España son concordantes con las recomendaciones actuales. El uso de antiCD20 podría mejorar las respuestas obtenidas en la primera línea de tratamiento, aunque precisa ser confirmado con estudios randomizados.

CO-089

ESTUDIO DEL PERFIL MUTACIONAL DEL LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B PRIMARIO DE MEDIASTINO MEDIANTE ANÁLISIS DE DNA CIRCULANTE

Rivas-Delgado, Alfredo¹, Nadeu, Ferran², Andrade-Campo, Marcio³, López, Cristina², Enjuanes, Anna², Mozas, Pablo¹, Frigola, Gerard⁴, Colomo, Lluís⁵, Sanchez-Gonzalez⁴, Blanca³, Villamor, Neus⁴, Beà, Silvia⁴, Campo, Elías⁴, Salar, Antonio³, Giné, Eva¹, López Guillermo, Armando¹, Bellosillo, Beatriz²

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. CIBERONC, España; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). CIBERONC, España; ³Servicio de Hematología, Grup de Recerca Clínica, Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Hospital del Mar-IMIM, Universidad Pompeu Fabra, España; ⁴Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. CIBERONC, España; ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Grup de Recerca Clínica, Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Hospital del Mar-IMIM, Universidad Pompeu Fabra, España

Introducción: La utilización de tecnologías basadas en secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido explorar la utilidad del DNA circulante (cfDNA) como marcador pronóstico y para la detección y caracterización genética de diferentes neoplasias, entre ellos los linfomas. Esta opción es particularmente útil cuando no se dispone de una muestra de biopsia del tumor para el análisis molecular, como ocurre con frecuencia en el linfoma de células grandes B primario del mediastino (LPM). El objetivo de este estudio es evaluar el uso del cfDNA para la caracterización genómica en pacientes recién diagnosticados de LPM y su correlación con los parámetros clínicos.

Metodología: Se incluyeron 20 pacientes diagnosticados de LPM según los criterios de la OMS en dos centros españoles entre 2015 y 2020. La extracción del cfDNA se realizó a partir de 2-4 ml de plasma de sangre periférica y se extrajo DNA de las biopsias fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) en los casos disponibles. A partir de 10-30 ng de cfDNA 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 112 genes. Así mismo se utilizó secuenciación del genoma completo a baja cobertura (low-pass WGS) para el análisis del número de copias (CNA) en cfDNA y microarrays en el DNA del tejido FFPE.

Resultados: El perfil mutacional se pudo evaluar en cfDNA en 18/20 casos (M/H 11/7; mediana de edad 30 años). Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoterapia, tras el cual 10 alcanzaron RC y 4 RP, mientras que 4 tuvieron progresión de la enfermedad. La sensibilidad del cfDNA para detectar las mutaciones presentes en las muestras pareadas de FFPE fue del 69% (95% IC: 60-78%). El perfil mutacional obtenido de las muestras de plasma fue altamente concordante con el descrito en la literatura. Los genes mas recurrentemente mutados fueron B2M (61%), SOCS1 (61%), GNA13 (44%), STAT6 (44%),

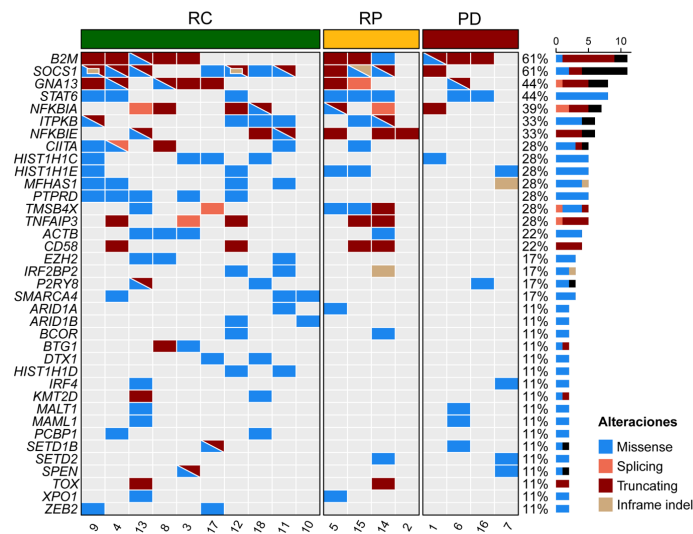


Figura 1. Perfil mutacional obtenido a partir de cfDNA en los 18 pacientes con LPM. Cada columna representa un paciente y cada fila representa un gen. Los casos se agrupan por respuesta al tratamiento de primera línea.

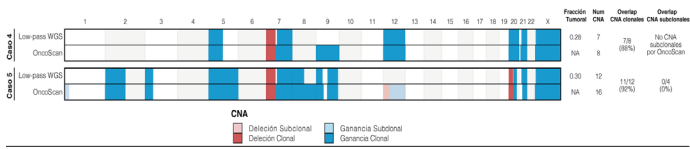


Figura 2. CNA en el LPM. La primera línea se refiere al análisis de CNA a partir del cfDNA mediante low-pass WGS, seguida del CNA en FFPE por Oncoscan. Las ganancias y pérdidas se representan en azul y rojo, respectivamente.

NFKBIA (39%), ITPKB (33%) y NFKBIE (33%) (Figura 1). Además, observamos una concordancia del 75% entre los microarrays de DNA y el low-pass WGS para detectar ganancias/pérdidas cromosómicas, con una concordancia de ambas técnicas notablemente mayor para las alteraciones clonales (18/20, 90%) en comparación con las alteraciones subclonales que se identificaron mayoritariamente en el tejido (Figura 2). No se observaron asociaciones significativas entre la cantidad de cfDNA y la carga tumoral o el pronóstico de los pacientes.

Conclusiones: El cfDNA es una excelente fuente alternativa para la caracterización genética precisa de los pacientes con LPM.

CO-090

ÍNDICE PRONÓSTICO DE LABORATORIO LAPÍ EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES, ESTUDIO DE VALIDACIÓN DEL GELTAMO

Martín Moro, Fernando¹, Bento, Leyre², Marquet Palomanes, Juan³, Gutiérrez, Antonio², Díaz López, Antonio⁴, Martín García-Sancho, Alejandro⁵, Sancho, Juan M⁶, Sánchez Pina, José María⁷, Novelli, Silvana⁸, Salar, Antonio⁹, Rodríguez Salazar, M José¹⁰, González de Villambrosia, Sonia¹¹, Córdoba Mascaño, Raúl¹², Del Campo, Raquel¹³, Luzardo, Hugo¹⁴, García, Daniel¹⁵, Abrisqueta, Pau¹⁶, García Vela, José A¹⁷, López Jiménez, F Javier³, Bastos, Mariana¹⁸

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid; ²Hospital Universitario Son Espases, IdISBa, Palma de Mallorca; ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁴MD Anderson Cancer Center, Madrid; ⁵Hospital Clínico Universitario Salamanca, IBSAL, CIBERONC, Salamanca; ⁶ICO-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁷Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid; ⁸Hospital Sant Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁹Hospital del Mar, Barcelona; ¹⁰Hospital General Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife; ¹¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ¹²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ¹³Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca; ¹⁴Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ¹⁵Hospital

Sanitas La Zarzuela, Madrid; ¹⁶Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ¹⁷Hospital Universitario de Getafe; ¹⁸Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción: Se han descrito numerosas variables pronósticas para el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). En el Congreso Nacional SEHH-SETH 2021 se presentó el *score LaPI* (Índice Pronóstico de Laboratorio), que incluía tres variables analíticas al diagnóstico del LDCBG: lactato deshidrogenasa (LDH), hemoglobina (Hb) y beta-2 microglobulina (B2M). El objetivo de este trabajo es optimizar el diseño del *LaPI* y validar este índice en una cohorte independiente.

Métodos: La cohorte de diseño se basó en una serie retrospectiva de LDCBG subtipo NOS con analítica sanguínea completa al diagnóstico (N = 125). Mediante el hazard ratio univariante (HR UV) por regresión de Cox para la supervivencia libre de evento (SLE) se identificaron los parámetros analíticos con mayor impacto pronóstico. La puntuación para cada variable se asignó según su coeficiente B en el análisis multivariante (MV): LDH alta 1 pto, Hb baja 1 pto, y B2M alta 1 pto si menor del doble de su valor alto normal y 2 ptos si mayor del doble (Figura 1). El *score* se aplicó a la supervivencia global (SG). Para la validación del *LaPI* se empleó la cohorte histórica del GELTAMO-IPi (N = 664 para SLE, N = 828 para SG). El punto de corte de cada parámetro a estudio se basó en los rangos de normalidad de cada laboratorio, tanto para el diseño como para la validación. Finalmente se combinaron ambas cohortes, los

Variable	Cox UV SLE		Cox MV SLE		Gradación (puntos)
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	Coeficiente B		
LDH alta	2.4 (1.3-4.2)	1.71 (0.8-4)	0.55		1
Hb baja	3.1 (1.8-5.5)	1.93 (0.8-4.4)	0.65		1
β2M alta < doble del valor alto normal	2.6 (1.8-6)	1.86 (0.6-6.4)	0.62		1

Variable	Cox UV SLE		Cox MV SLE		Gradación (puntos)
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	Coeficiente B		
LDH alta	-	1.67 (0.75-3.7)	0.51		1
Hb baja	-	1.63 (0.7-3.8)	0.48		1
β2M alta > doble del valor alto normal	3.1 (1.7-5.5)	2.4 (1.3-4.7)	0.91		2

Figura 1. Variables pronósticas de laboratorio incluidas en el score LaPI. Se presenta el análisis de regresión de Cox UV y MV para la SLE, el coeficiente de regresión (B) y la puntuación asignada a cada variable.

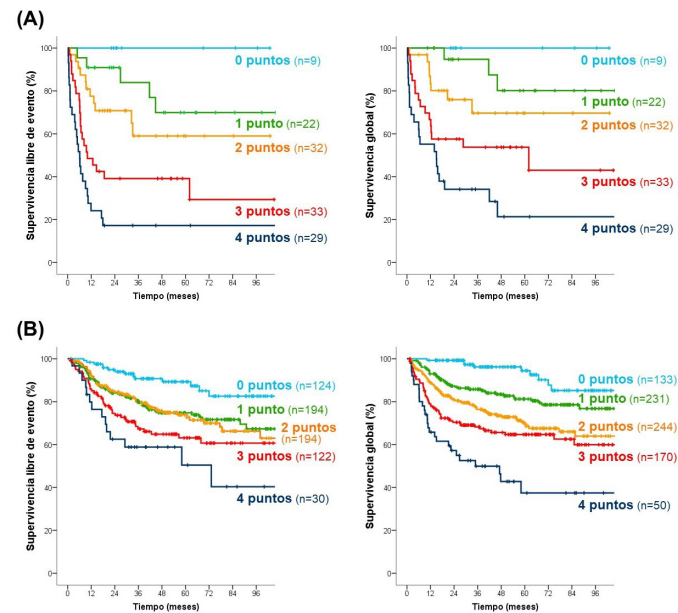


Figura 2. Curvas Kaplan Meier (SLE y SG) para cada nivel de puntuación de acuerdo con el score pronóstico LaPI. (A) Cohorte de diseño. (B) Cohorte de validación.

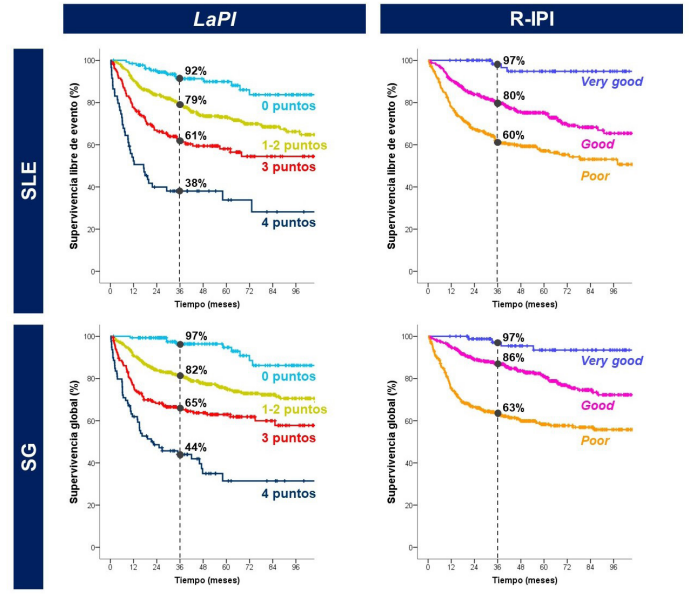


Figura 3. Curvas Kaplan Meier (SLE y SG) de acuerdo con los índices pronósticos LaPI y R-IPi en la serie global (combinación de las cohortes de diseño y validación). Se señala la supervivencia a los 3 años de seguimiento para cada grupo pronóstico.

pacientes fueron agrupados según la SLE por niveles de puntuación y se comparó el pronóstico según el *LaPI* y otros *scores* pronósticos.

Resultados: La cohorte de diseño (mediana seguimiento 24 meses, rango 0.3-109) incluía pacientes con y sin intención terapéutica curativa (85% vs 15%). En la cohorte de validación (mediana seguimiento 46 meses, rango 1-162) todos los casos habían completado R-CHOP de primera línea y un seguimiento mínimo de 1 año desde el diagnóstico. La Figura 2 presenta las curvas Kaplan Meier según el *LaPI* en las cohortes de diseño (2A) y validación (2B). Tras combinar ambas cohortes se obtuvo una serie de 953 pacientes con una mediana de edad de 64 años (rango 18-91), una ratio mujer/hombre de 1 y una mediana de seguimiento de 41 meses. Se aplicó el *LaPI* a esta nueva cohorte y se evaluaron las diferencias en SLE entre cada nivel de puntuación y el inmediatamente superior (HR UV, IC 95%): 0 vs 1 pto HR 2.3 (1.3-4.1), 1 vs 2 ptos HR 1.1 (0.8-1.6), 2 vs 3 ptos HR 1.7 (1.2-2.4) y 3 vs 4 ptos HR 2.2 (1.4-3.3). Los pacientes con puntuación de 1 y 2 se agruparon en un solo cluster. La Figura 3 compara la supervivencia de la serie global según los *scores LaPI* agrupado (distribución: 0 ptos 16%, 1-2 ptos 56%, 3 ptos 20% y 4 ptos 8%) y R-IPi (distribución: *very good* 9%, *good* 47% y *poor* 44%).

Conclusiones: El *LaPI* predice supervivencia al diagnóstico del LDCBG atendiendo únicamente a tres parámetros analíticos básicos (LDH, Hb y B2M). Su poder de discriminación pronóstica es superior al de otros *scores*, su aplicación es más sencilla que la de cualquier otro índice y es capaz de identificar un subgrupo de pacientes de pronóstico muy adverso para los cuales sería preciso identificar estrategias terapéuticas optimizadas.

CO-091

ADN LIBRE CIRCULANTE (CFDNA) EN LINFOMAS DE CÉLULA B: SU UTILIDAD AL DIAGNOSTICO Y COMO POTENCIAL MARCADOR DE ENFERMEDAD MEDIBLE RESIDUAL (MRD)

Figaredo García-Mina, Gloria¹, Barrio García, Santiago², Campos Martín, Yolanda¹, Parrilla Navamuel, Laura¹, Jimenez Ubieta, Ana; Martín, Alejandro; Algara Plana, Patricia¹, De la Torre De la Paz, Marina¹, Guerrero Díez, Ana¹, Camacho Valencia, Ana¹, Antonio Crozzoli, Renato¹, Gómez Roncero, Maria Isabel¹, Roman Barbero, Alejandro¹, Cartier Gómez, Jorge¹, Perez Rodríguez, Guillermo¹, Alonso Aldama, Izaskun¹, Moreno Ramírez, Sara¹, Botón Contreras, Esther¹, Abío Calvete, Mariola¹, Daza Pozo, Sonia¹, Yebra Fernández, Eva¹, Cuesta Tovar, Jorge¹, Martínez López, Joaquín¹, Molleho Villanueva, Manuela¹, Casado Montero, Felipe¹

¹Hospital Universitario de Toledo; ²Hospital 12 de Octubre de Madrid

Introducción: La secuenciación masiva ha permitido conocer con mayor profundidad el perfil mutacional de los linfomas de célula B e identificar biomarcadores moleculares. El análisis genético se realiza habitualmente en biopsias histológicas del tumor, pero el procedimiento invasivo para obtener la muestra y la heterogeneidad del tumor, limitan la aplicabilidad del análisis molecular. Sin embargo, el análisis del cfDNA tumoral permite el acceso al perfil mutacional de una manera menos invasiva y representando mejor la variabilidad tumoral, proporcionando posibles marcadores, que podrían usarse para la monitorización de la MRD. Nuestro objetivo es evaluar esta técnica para la identificación de mutaciones somáticas como marcadores diagnósticos y de seguimiento en pacientes con linfomas de células B.

Métodos: Pacientes: 58 pacientes de nuevo diagnóstico o en recaída, entre febrero 2020 y diciembre 2021, unicéntrico: linfoma folicular (LF) $n = 23$; linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) $n = 30$; Linfoma cerebral primario (LCP) $n = 5$. La mediana de edad fue de 67 años, 26 hombres y 32 mujeres, predominantemente estadios avanzados (35/58) (tabla 1).

Muestras: a) Muestras histológicas al diagnóstico (bloques de parafina).

b) Biopsia líquida: 10mL de sangre periférica: 1) al diagnóstico y/o en recaída, 2) tras dos ciclos de tratamiento 3) al finalizar el tratamiento.

Técnica NGS: a) **Análisis al diagnóstico:** con Ampliseq Custom Panel (Thermo-Fisher), un panel diseñado para cubrir las regiones codificantes de 56 genes específicos de linfomas, con una sensibilidad de 10^{-2} . Se seleccionan mutaciones somáticas puntuales (SNV) ya descritas en linfomas, inserciones o deleciones específicas que afectan a los genes analizados.

b) **Análisis en seguimientos (MRD):** se analizan las mutaciones detectadas en las muestras diagnósticas, con una sensibilidad de 10^{-4} .

Resultados: Diagnóstico (fig 1): 108 muestras: 57/58 biopsia líquida y 50/58 biopsia sólida. Se encontraron 320 mutaciones somáticas (media 6.27, rango 0-28) en 46/50 biopsias sólidas y 151 en plasma (media 2.6, rango 0-11) en 40/57 biopsias líquidas. De los 8/58 pacientes con biopsia sólida no valorable, 6/8 (75%) sí presentaron mutaciones en cfDNA.

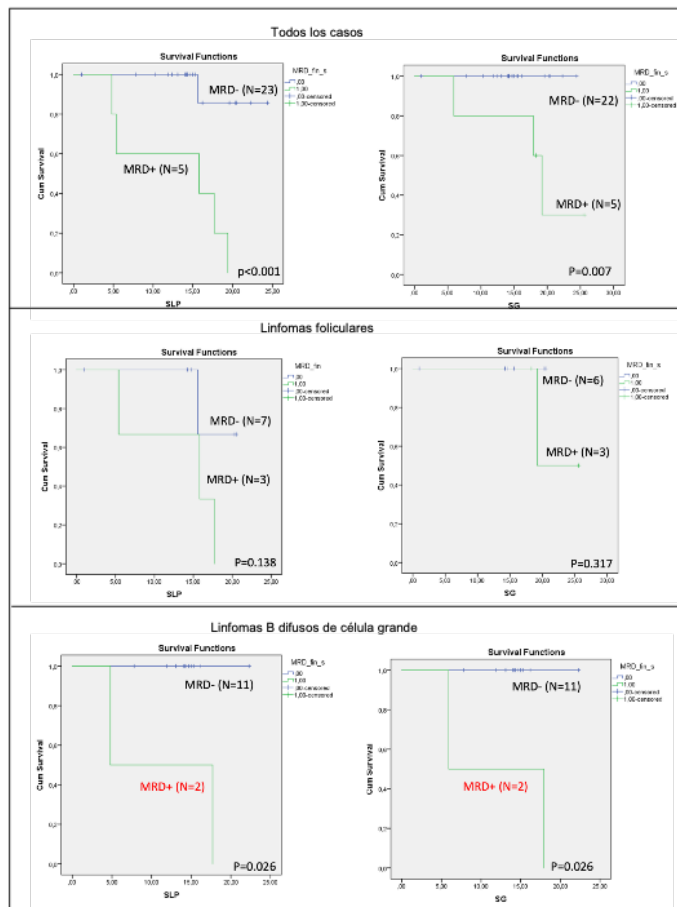


Figura 2. MRD por biopsia líquida (cfDNA plasmático) al final de tratamiento.

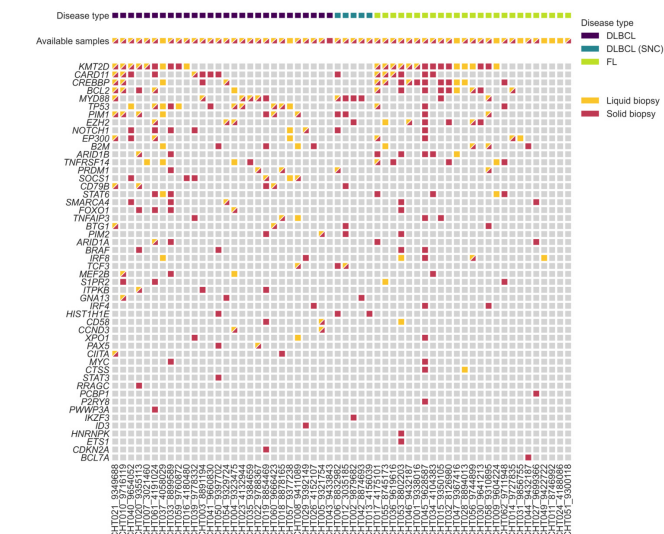


Figura 1. Plot de comutación. Cada fila corresponde a un gen. Cada gen corresponde a un paciente.

	LF	LBDCG	LCP	Total
Tamaño muestral (n)	23	30	5	58
Edad (mediana)	62	69	57	67 (28-89)
Sexo masculino	10/23 (43.5%)	16/30 (53.3%)	1 de 5	27/58
Líneas de tratamiento recibidas previamente	Esperar y ver: 2/23 (8.7%) Nuevo diagnóstico: 18 (23) (78.2%) 1 línea de tratamiento: 3/23 (13%) >1 línea de tratamiento: 0	Nuevo diagnóstico: 28/30 (93.3%) 1 línea de tratamiento: 1/30 (3.3%) >1 línea de tratamiento: 1/30 (3.3%)	Nuevo diagnóstico: 5 (100%) 1 línea de tratamiento: 0 >1 línea de tratamiento: 0	Esperar y ver: 2/58 (3.45%) Nuevo diagnóstico: 35/58 (60.34%) 1 línea de tratamiento: 4/58 (6.7%) >1 línea de tratamiento: 1/58 (1.7%)
Transformación	○	Desarrollo LMH bajo grado: 4/30 (13.3%) No datos de transformación: 26/30 (86.6%)	○	○
Estadio Ann-Arbor	I-II: 5/23 (21.7%) III-IV: 18/23 (78.3%)	I-II: 12/30 (40%) III-IV: 18/30 (60%)	○	I-II: 17/53 (32%) III-IV: 36/53 (68%)
ECOG	ECOG 0-2: 20/23 (87%) ECOG >2: 3/23 (13%)	ECOG 0-2: 25/30 (83.3%) ECOG >2: 5/30 (16.7%)	ECOG 0-2: 4/5 (80%) ECOG >2: 1/5 (20%)	ECOG 0-2: 39/58 (67.2%) ECOG >2: 9/58 (32.8%)
FLIPIR-PI	Bajo riesgo 4/23 (17.4%) Riesgo intermedio: 30/23 (98.1%) Alto riesgo: 10/23 (43.5%)	Bajo riesgo 2/30 (6.7%) Riesgo intermedio: 14/30 (46.7%) Alto riesgo: 14/30 (46.7%)	○	○

Tabla 1. Descripción de la población

Seguimientos: Analizando los pacientes con biopsia líquida de seguimiento secuenciada (28/58): 5/28 presentaron progresión, con MRD + en el cfDNA extraído al momento de la progresión (3 LF y 2 LBDCG) vs los pacientes que no progresaron (23/38) ($p < 0.001$) (fig 2).

La mediana de progresión desde el diagnóstico fue de 15 meses (16-5) en los LF (3/5) y 11 meses (19-4) en los LBDCG (2/5). En las progresiones se encontraron mutaciones en los genes *KMT2D*, *BCL2*, *CREBBP*, *CARD11*, *TNFRSF14*, *CCND3*, *EP300*, *PIM2*, y *TP53*.

De los 23 que no progresaron y disponemos de cfDNA al final del tratamiento, todas fueron negativas, concordantes con las pruebas de imagen en respuesta completa.

Fallecieron 3/28 pacientes por progresión de su enfermedad.

Conclusión: La biopsia líquida abre una oportunidad para acceder al perfil mutacional de los pacientes con linfomas de célula B al diagnóstico; en este estudio detectamos mutaciones en el 75% (6/8) de los pacientes que presentaban biopsia sólida no valorable.

En nuestro caso la biopsia líquida como marcador de MRD en linfomas B tiene utilidad, aunque necesitamos más seguimiento y tamaño muestral para confirmar nuestros resultados preliminares.

Financiación: Beca FIS Instituto de Salud Carlos III.

CO-092

EL MOMENTO DE LA TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA ES UN PREDICTOR INDEPENDIENTE DE LA SUPERVIVENCIA DESDE LA TRANSFORMACIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

Rivero, Andrea¹, Alonso-Álvarez, Sara², Mozas, Pablo¹, Alcoceba, Miguel³, Mercadal, Santiago⁴, González de Villambrosia, Sonia⁵, Muntañola, Ana⁶, Bello, Jose Luis⁷, Bobillo, Sabel⁸, Bastos-Oreiro, Mariana⁹, Jiménez-Ubieto, Ana¹⁰, Arranz, Reyes¹¹, Terol, Maria Jose¹², Monsalvo, Silvia¹³, Novelli, Silvana¹⁴, De Cabo, Erik¹⁵, Rodriguez, Guillermo¹⁶, Infante, Maria Stefania¹⁷, Parda, Emilia¹⁸, Salar, Antonio¹⁹, Sancho, Juan Manuel²⁰, Caballero, Dolores³, López-Guillermo, Armando¹, Magnano, Laura¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Universitario Central de Asturias; ³Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Hospital Duran i Reynals-ICO Hospitalet; ⁵Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; ⁶Hospital Universitari Mútua Terrassa; ⁷Hospital Universitario de Santiago de Compostela; ⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁹Hospital Universitario Gregorio Marañón; ¹⁰Hospital Universitario 12 de Octubre; ¹¹Hospital La Princesa, Madrid; ¹²Hospital Clínic de Valencia; ¹³Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ¹⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ¹⁵Hospital del Bierzo, Ponferrada; ¹⁶Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ¹⁷Hospital Infanta Leonor, Madrid; ¹⁸Hospital Virgen del Puerto, Plasencia; ¹⁹Hospital del Mar, Barcelona; ²⁰Hospital Germans Trias i Pujol-ICO Badalona

Introducción: La supervivencia global de los pacientes con linfoma folicular (LF) es prolongada. Sin embargo, cada año, aproximadamente un 3% de los pacientes presentan una transformación histológica (TH) a un linfoma agresivo, habitualmente un linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), hecho que confiere un mal pronóstico. Se han descrito diferentes características clínicas asociadas al riesgo de transformación y a la supervivencia desde la transformación (SFT). Sin embargo, no se conoce detalladamente el impacto que tiene el momento de la transformación en la supervivencia de estos pacientes. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y el tratamiento en el momento de la TH en una serie amplia de pacientes, analizando de manera específica el impacto del momento de la TH en la SFT.

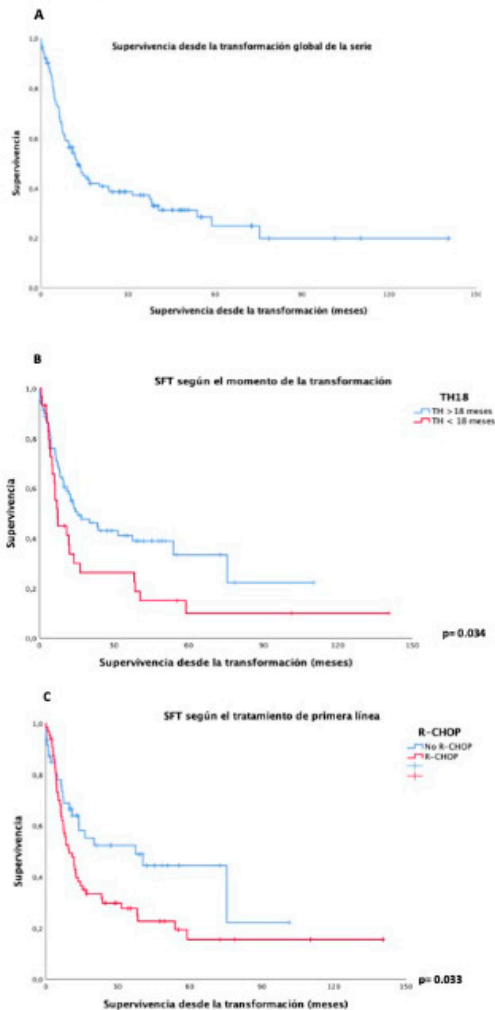
Métodos: Del total de 1858 pacientes diagnosticados entre 2003 y 2015 de LF grados 1-3a en centros de GELTAMO, se seleccionaron 111 (57V/54M; edad mediana 66 años) que presentaron TH durante el seguimiento. Se excluyeron enfermos con LF grado 3b o linfoma compuesto. La TH se documentó histológicamente en todos excepto en un caso. El 95% (105) de los pacientes transformados tenía histología de LDCGB, un 3% (3) un linfoma compuesto y el 2% (2), linfoma de Burkitt. El tiempo a la transformación se calculó como el tiempo desde el

Tabla. Características clínicas de los pacientes en el momento de la transformación histológica según el momento de la transformación.

Características transformación	TH precoz <18m (n= 30; 27%)	TH tardía >18m (n= 81; 73%)	p
Edad >60	18 (60)	54 (67)	NS
Sexo masculino	13 (43)	44 (54)	NS
Estadio Ann-Arbor, n (%)			
-Localizado (I/II)	5/25 (20)	5/61 (8)	NS
-Avanzado (III/IV)	20/25 (80)	56/61 (92)	
Síntomas B, n (%)	15/23 (65)	25/52 (48)	NS
ECOG 2-3, n (%)	15/23 (66)	21/63 (33)	0.04
LDH elevada, n (%)	23/27 (85)	40/71 (56)	0.008
IPI, n (%)			
-Bajo/intermedio bajo	6/23 (26)	29/52 (56)	0.018
-Alto/intermedio alto	17/23 (74)	23/52 (44)	
B2m elevada, n (%)	14/23 (61)	23/48 (48)	NS
Masa bulky, n (%)	10/26 (38)	15/60 (25)	NS
Tratamiento en la TH, n (%):			
-R-CHOP	6 (20)	26/77 (34)	0.005
-R-ESHAP	15 (50)	20/77 (26)	
-R-GEOMOX	3 (10)	9/77 (12)	
-R-ICE	4 (13)	1/77 (1)	
-Otros	2 (7)	21/77 (27)	
Respuesta, n (%)			
-RC	5 (17)	30/75 (40)	0.07
-RP	5 (17)	10/75 (13)	
-EE/Progresión	20 (66)	35/75 (47)	
TASP, n (%)	4/24 (17)	17/55 (31)	NS

ECOG: eastern cooperative oncology group; LDH: lactato deshidrogenasa; IPI: índice pronóstico internacional; B2m: beta-2 microglobulina; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TASP: trasplante autólogo progenitores hematopoyéticos sangre periférica

Figura. Supervivencia desde la transformación histológica global de la serie (A). Supervivencia desde la transformación histológica según la transformación histológica en los 18 meses del diagnóstico (B). Supervivencia desde la transformación histológica según el tratamiento de primera línea (C).



diagnóstico hasta la fecha de transformación, considerando TH precoz aquella producida antes de los 18 meses desde el diagnóstico. Se analizaron las características clínicas y el tratamiento recibido a la TH, así como la supervivencia desde la TH (SFT) de estos pacientes según el momento de la transformación.

Resultados: En 30 casos (27%) la TH apareció de manera precoz. Las características clínicas en el momento de la TH se detallan en la Tabla. Los pacientes con TH precoz respecto a los otros presentaron peor ECOG, LDH sérica más elevada y R-IPI desfavorable. Respecto al tratamiento, aquellos con TH precoz recibieron con mayor frecuencia terapias intensivas como R-ESHAP (50% vs. 26%) (p = 0.005). La tasa de respuestas completas fue menor en pacientes con una TH precoz, con tendencia a la significación estadística (17% vs. 40%; p = 0.07). La SFT global a los 60 meses fue del 20% (IC95%: 14-26%). El momento de la TH impactó negativamente en la supervivencia: SFT a los 60 meses del 10% (IC95%: 4-16%) frente a 33% (IC95%: 26-40%) para pacientes con TH precoz y tardía, respectivamente (p = 0.03). La presencia de síntomas B, el estado general no ambulatorio, LDH elevada y R-IPI de alto riesgo, así como haber recibido R-CHOP en primera línea predijeron SFT acortada (Figura). En el análisis multivariante para identificar predictores de la SFT, el R-IPI (HR 3,8; p = 0,0002) y el momento de la TH (HR 1,9; p = 0,03) conservaron su significación estadística.

Conclusiones: Los pacientes que presentan una TH precoz muestran una disminución de la supervivencia respecto a aquellos que la presentan tardíamente, siendo éste un predictor independiente en el análisis multivariado. Estos resultados podrían ser de utilidad para diseñar una estrategia terapéutica en el momento de la transformación.

CO-093

RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO FASE 1 CON TERAPIA CAR-T30 (HSP-CAR30) PARA TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN O LINFOMA NO HODGKIN T CD30 + EN RECIDIVA O REFRACTARIO

Caballero, AC¹, Escribà-Garcia, L², Montserrat-Torres, R³, Escudero-López, E², Pujol-Fernández, P², Ujaldón-Miró, C², Garcia-Cadenas, I¹, Esquirol, A¹, Martino, R¹, Sierra, J¹, Alvarez-Fernández, C¹, Briones, J¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ²Institut Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: El 30% de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LH) son refractarios o recaen (R/R) tras el primer tratamiento. Con un CAR dirigido a un epítopo proximal de CD30, hemos generado productos CART30 enriquecidos en células T de memoria para conseguir mayor persistencia y eficacia antitumoral (Álvarez-Fernández et al, 2021). Presentamos los resultados del ensayo clínico de fase 1 que evalúa HSP-CAR30 para el tratamiento de LH R/R y linfoma no Hodgkin de células T CD30+ (LNH-T) R/R.

Objetivo: Evaluar la seguridad de HSP-CAR30 y establecer la dosis máxima tolerada recomendada para la Fase 2. Objetivo secundario: Análisis preliminar de la eficacia.

Métodos: Estudio de fase 1 de escalada de dosis (tipo 3 + 3) en pacientes con LH o LNH-T R/R. Los pacientes con LH debían haber fracasado a quimioterapia, brentuximab y anticuerpos anti-PD-1. Los

pacientes con LNH-T debían haber recibido = 2 esquemas de quimioterapia previa. Las células T se transdujeron mediante un vector lentiviral que codifica un CAR de segunda generación, coestimulado con 4-1BB, dirigido contra un epítipo de la parte proximal no soluble de la proteína CD30. Se evaluaron secuencialmente tres dosis de células T CAR30⁺: Dosis 1 (3x10⁶/kg), Dosis 2 (5x10⁶/kg) y Dosis 3 (10x10⁶/kg).

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes (9 LH y 2 LNH-T) desde febrero hasta diciembre de 2021. Se administró HSP-CAR30 a 10 pacientes, distribuidos en 3 cohortes: dosis 1 (n = 3), dosis 2 (n = 3), dosis 3 (n = 4). Los datos demográficos y características basales de la enfermedad se resumen en la Tabla. La edad media fue de 50 años (rango 21-65). El número medio de líneas previas fue de 4,6 (rango 3-7). Un paciente no recibió tratamiento por falta de expansión de células T. Todos recibieron LD antes de la infusión: fludarabina/bendamustina en LH (n = 8) y fludarabina/ciclofosfamida en LNH-T (n = 2). Se detectó el CAR en 94,79±3,38% (±DE) de las células de HSP-CAR30. La subpoblación de células T de memoria comprendía un 93,07±4,8% (±DE) en CD4⁺ y 91,64±4,9% (±DE) en CD8⁺. Tras la infusión, el tiempo medio hasta el pico máximo de células T CAR⁺ fue de 21,5 días (rango 4-63). Se

ha detectado la persistencia células T CAR⁺ en sangre periférica hasta 13 meses después de la infusión. HSP-CAR30 fue bien tolerado; no se desarrolló ninguna toxicidad limitante de dosis. Los eventos adversos se muestran en la Tabla. Se observó síndrome de liberación de citocinas en 6/10 pacientes, grado 1 en todos los casos. Ningún paciente desarrolló neurotoxicidad. Se objetivó erupción cutánea autolimitada en 4/10 pacientes. Un paciente con antecedente de infecciones por citomegalovirus (CMV), desarrolló neumonía por CMV. Otro desarrolló tuberculosis pulmonar. Al momento del análisis (24 de mayo de 2022), la mediana de seguimiento fue de 305 días (160 - 452). La tasa de respuestas globales fue del 100%, incluyendo 5 pacientes con respuesta completa (RC), todos con LH (Dosis 1 = 1; Dosis 2 = 3; Dosis 3 = 1). Tres pacientes fallecieron a causa de progresión (2 LNH-T y 1 HL). Todos los pacientes que alcanzaron RC están libres de enfermedad al momento del análisis.

Conclusiones: Este es el primer ensayo clínico académico europeo que evalúa un producto CAR-T anti-CD30 enriquecido con células T de memoria. Este ensayo fase 1 evidencia la viabilidad y seguridad de HSP-CAR30, que además ha demostrado una eficacia prometedora en pacientes con LH refractario.

Paciente Nº Cohorte Edad (años)	Datos demográficos y características basales de la enfermedad						Efectos adversos							
	Diagnóstico	Estadio	Localización extranodal	Líneas previas Nº	Terapia puente	SLC* (Grado)	SLC día de inicio	SLC duración (días)	ICANS (Grado) (Grado)	Infecciones (Tipo)	Erupción cutánea (SC**%)			
HSP-CAR30-01	-	38	LH	IIA	-	8	Sí	-	-	-	-	-	-	-
HSP-CAR30-02	Dosis 1	42	LH	IVA	Tejido subcutáneo, musculo, hueso	4	No	Sí (1)	1	1	No	Sí (4)	Micobacteria (TB)	No
HSP-CAR30-03		65	LNH-T	IVA	GI (estómago), pulmón	7	Sí	Sí (1)	21	2	No	Sí (1)	Viral (Rinovirus)	Sí (27)
HSP-CAR30-04		49	LH	IIA	-	5	No	No	-	-	No	Sí (1)	Viral (SarsCov2)	No
HSP-CAR30-05	Dosis 2	48	LH	IIA	-	4	No	No	-	-	No	No	-	No
HSP-CAR30-06		43	LH	IVA	Hueso, pulmón	5	No	No	-	-	No	No	-	No
HSP-CAR30-07		38	LH	IVB	Hueso	4	No	Sí (1)	0	2	No	Sí (3)	Viral (CMV)	Sí (18)
HSP-CAR30-08	Dosis3	63	LH	IVA	Hueso	5	No	No	-	-	No	No	-	Sí (45)
HSP-CAR30-09		65	LNH-T	IVA	Piel, tejido subcutáneo, músculo	3	No	Sí (1)	1	2	No	No	-	Sí (36)
HSP-CAR30-10		65	LH	IVA	Hueso	5	Sí	Sí (1)	0	3	No	No	-	No
HSP-CAR30-11		21	LH	IIIA	-	4	No	Sí (1)	2	2	No	No	-	No

*Síndrome de liberación de citoquinas**Superficie corporal

CO-094

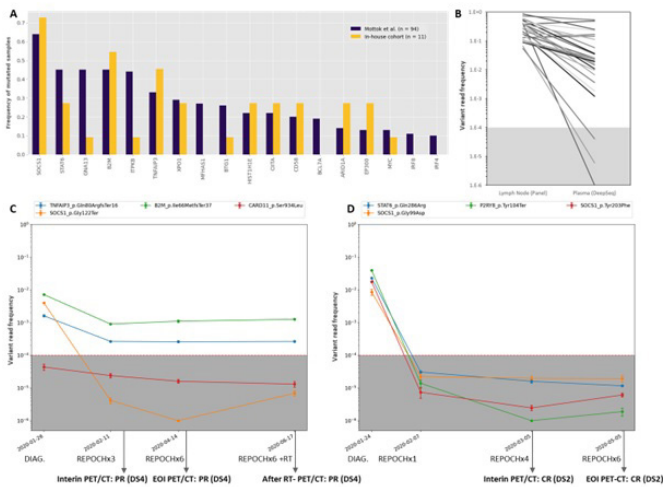
CIRCULATING TUMOR DNA (CT DNA) IN PRIMARY MEDIASTINAL B-CELL LYMPHOMA (PMBL) TREATED WITH R-DA-EPOCH

Jimenez-Ubieto, Ana¹, Poza, María¹, Martín, Alejandro², Dorado, Sara², Heredia, Yanira¹, Sarandeses, Pilar¹, Bárcena, Carmen¹, Rufián, Laura¹, Juárez, Alejandra¹, Rodríguez, Antonia¹, Baumann, Tycho¹, Grande, Carlos³, Sanchez, Ricardo¹, Rosa, Juanma¹, Gallardo, Miguel¹, López, Nieves¹, Hidalgo, Marta¹, Vera, Elena¹, Rapado, Inmaculada¹, Ayala, Rosa¹, Martínez-López, Joaquín¹, Barrio, Santiago¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Altum sequencing SL; ³Clínica Universitaria de Navarra

Background: In PMBCL is of extreme importance to identify primary chemo refractory patients at an early stage, in order to be able to improve their prognosis. Indeed, a biomarker such as ctDNA monitoring would be of great help to better assess the therapeutic response and offer an individualized care given the frequent positive residual uptake of the mediastinum at end of induction (EOI). Here we analyzed the potential value of ctDNA monitoring in 11 PMBCL treated with R-DA-EPOCH between 2018-2020 in Hospital 12 de Octubre (Madrid)

Methods: Genomic DNA from paraffin embedded (FFPE) lymph node biopsies were obtained at diagnosis. Samples were sequenced with a short length Ampliseq Custom Panel designed to cover all coding regions of 56 lymphoma specific genes with an average depth of



700x. 5-8 somatic mutations previously described in lymphoma were selected to be screened in plasma samples with a detection cut-off of 1E-4. A total of 31 different plasma time-points were analysed; at diagnosis (n = 11), early after 1st cycle (n = 5), interim after 4th cycle (n = 6), EOI (n = 7) and after RT (n = 5). ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT scans were performed at basal, interim (after 4 cycles), EOI and after radiotherapy (RT).

Results: Median age was 33 years old and 64% were female. Most cases (82%) had stage I or II disease and 27% cases presented extranodal involvement. On PETInterim, 4 patients reached Complete response (CR) and 7 Partial Response (PR, DS4). At EOI, the number of CR turned to 6/11 (55%). All patients in PR at EOI (n = 5) and 2 patients in CR (DS3) with residual mass received RT consolidation (median dose 32Gy). After RT the rate of CR was 91% (10/11). One patient progressed to a classical Hodgkin lymphoma (cHL). None of patients in CR have relapsed after a median follow-up of 31 months. A total of 125 somatic mutations were detected in the 11 baseline samples with a median of 8 per patient (rank 5-35). The most frequently mutated genes were SOCS1 (73%), B2M (55%) and TNFAIP3 (46%). The mutational frequencies were comparable to the described by Mottok et al (blood 2018) (Figure 1A). On those paired samples (FFPE and plasma), 25/28 mutations were detected in plasma, being the median VRF 2% (0-53%) vs 24% (5.5%-87%) in Lymph nodes (Figure 1B). All the CR evaluations by PET-TC who had available ctDNA data, presented undetectable ctDNA (n = 9). After 1 cycle o 3/4 patients who reach CR at EOI had already undetectable ctDNA (Figure 1D). The patient with positive ctDNA after 1 cycle needed RT to convert to CR. In the PR interim evaluations 2/5 had undetectable ctDNA and converted to CR at EOI. Of the 3 patients with detectable ctDNA, one progressed to cHL (Figure 1C) and 2 needed RT to convert to CR. In the EOI analysis all patients except the one who progressed to cHL had undetectable ctDNA.

Conclusions: Our results demonstrate that disease monitoring using deep sequencing of plasma ctDNA is feasible in PMBCL. Regarding prediction of relapse, positive predictive value of ctDNA was 100%. An early ctDNA analysis (even after only 1 R-DA-EPOCH cycle) was able to predict patients in need of RT. Despite ctDNA could be useful to disease monitoring, more patients are necessary to draw meaningful conclusions.

CO-095

VALOR PRONÓSTICO DE LA INTERIM PET-TC EN EL LINFOMA FOLICULAR. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Lakhwani Lakhwani, Sunil¹, Díaz López, Marta¹, De Bonis Braun, Carolina¹, Rodríguez Salazar, María José¹, Montalvo Saavedra, Minerva¹, Bienert García, Álvaro¹, Pérez Pinilla, Belén¹, Raya Sánchez, José María¹, Remón García, Sonia Dolores¹, Machado Machado, Patricia¹, Hernández García, Miguel T.¹

¹Hospital Universitario de Canarias

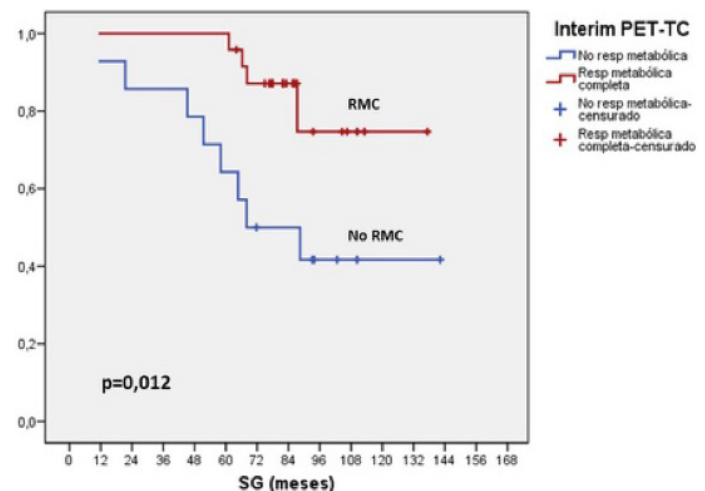
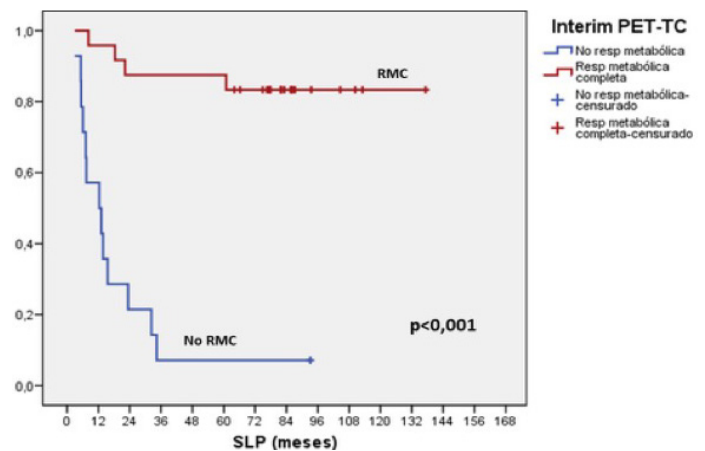
Introducción y objetivo: El linfoma folicular (LF) constituye el paradigma de los linfomas indolentes. La PET-TC al diagnóstico y al final de tratamiento son actualmente herramientas pronósticas importantes

Tabla 1A – Análisis multivariante para SLP

Variables	p valor	Hazard ratio	IC 95%
Interim PET-TC	<0,001	0,09	0,030 – 0,314
FLIPI	0,192	0,34	0,034 – 5,432
Interim PET-TC	<0,001	0,09	0,027 – 0,319
FLIPI 2	0,10	0,27	0,056 – 1,283

Tabla 1B – Análisis multivariante para SG

Variables	p valor	Hazard ratio	IC 95%
Interim PET-TC	0,043	0,25	0,065 – 0,955
FLIPI	0,246	0,88	0,17 – 5,456
Interim PET-TC	0,021	0,24	0,071 – 0,801
FLIPI 2	0,89	0,908	0,21 – 3,871



en esta entidad. El PET-TC intermedio o *interim PET-TC*, realizado en medio del tratamiento de primera línea, ha demostrado tener un importante valor pronóstico en linfomas con gran avidez por la fuorodesoxiglucosa como el linfoma de Hodgkin o el LDCGB. Sin embargo, el valor pronóstico de la *interim PET-TC* en el LF es controvertido, ya que hay pocos estudios y con resultados contradictorios.

El objetivo de este trabajo es evaluar el valor pronóstico de la *interim PET-TC* a través de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), en el LF.

Método: Analizamos de forma retrospectiva los pacientes afectados de LF grados 1-3a de nuevo diagnóstico del Hospital Universitario de Canarias diagnosticados entre 2010 y 2014 en los que se realizó una

interim PET-TC tras el tercer o cuarto ciclo del tratamiento de primera línea. Se excluyeron aquellos pacientes en los que no se había realizado interim PET-TC o que previamente hubieron sido tratados por otro tipo de linfoma. Se analizaron variables demográficas, clínico-biológicas al diagnóstico, del tratamiento recibido y de evaluación de la respuesta y seguimiento. Tanto la SLP como la SG se contaron desde el inicio del tratamiento de primera línea.

Resultados: Se incluyeron un total de 38 pacientes, de los que 21 eran hombres y 17 mujeres y con una edad media al diagnóstico de 60 años (rango 39-80 años). Como datos más relevantes al diagnóstico 33 pacientes (86,9%) tenía estadio III-IV, 18 casos (47,4%) tenía síntomas B al diagnóstico, el 50% tenía masa bulky (>6 cm) al diagnóstico, 22 pacientes (58,7%) tenía índice FLIPI de alto riesgo y 12 casos (31,5%) tenía índice FLIPI2 de alto riesgo.

En la interim PET-CT, 24 pacientes (63,2%) obtuvieron una Respuesta Metabólica Completa (RMC) y todos ellos mantuvieron la respuesta completa al finalizar la primera línea de tratamiento. De los 14 pacientes que no tuvieron una RMC, 13 estaban en RP y uno de ellos en enfermedad estable. Sin embargo, al finalizar la primera línea solo cuatro alcanzaron una RC, otros cuatro mantuvieron la RP, uno mantuvo la enfermedad estable que tenía en la interim PET-CT y cinco de ellos estaban en progresión. Tanto la SLP como la SG de los pacientes que estaban en RMC en la Interim PET-TC fue significativamente mejor que la de los pacientes que no estaban en RMC ($p < 0,001$ y $p = 0,012$ respectivamente; Figuras 1 y 2). El análisis multivariante junto a los índices FLIPI y FLIPI2 demostró que tanto para la SLP como para la SG la Interim PET-TC tenía valor pronóstico independiente (Tabla 1).

Conclusión: En nuestra serie, la Interim PET-TC en el LF tiene valor pronóstico independiente tanto para SG como para SLP. Son necesarios estudios más amplios prospectivos y multicéntricos para confirmar estos resultados.

CO-096

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE LA AMILORIDA EN MODELOS IN VITRO DE LINFOMAS DE CÉLULAS T PERIFÉRICOS

Gómez Úbeda, Sandra Patricia¹, Rojas Ricardo, Elizabeta de los Ángeles², López Parra, Miriam³, De Ramón Sánchez, Cristina³, Corchete Sánchez, Luis Antonio², Cardona Benavides, Ignacio Jesús², Cuadrado López, Miriam², Sanz Solas, Antonio², Isidro Hernández, Isabel¹, Rey Bua, Beatriz¹, Puertas Martínez, Borja¹, Hernández Sánchez, Alberto¹, Caballero Barrigón, Dolores⁴, Martín García-Sancho, Alejandro⁴, Gutiérrez Gutiérrez, Norma Carmen⁴

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca / Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca; ³Hospital Universitario de Salamanca / Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca; ⁴Hospital Universitario de Salamanca / Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca / Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer

Fundamento: Los linfomas de células T periféricos (PTCL) abarcan un grupo de entidades que generalmente tienen un comportamiento clínico agresivo y escasa respuesta a los tratamientos actuales. Por tanto, la búsqueda de nuevos tratamientos para estos linfomas T continúa siendo una prioridad. La actividad antitumoral de la amilorida en el mieloma múltiple demostrada previamente por nuestro grupo nos ha llevado a plantear la posibilidad de que la amilorida pudiera ser un agente terapéutico en los PTCL.

Objetivo: Evaluar la actividad antitumoral de la amilorida en diferentes subtipos de PTCL mediante ensayos *in vitro*, e identificar los posibles mecanismos implicados.

Metodología: Se utilizaron dos líneas celulares de linfomas T de células grandes anaplásicas (ALCL), KARPAS-299 y SR-786; y dos de linfomas T cutáneos, HH y HuT-78 (derivada de un síndrome de Sézary). Para analizar la eficacia antitumoral de la amilorida se evaluó la viabilidad celular y la apoptosis tras la exposición a diferentes concentraciones crecientes del fármaco a las 24, 48 y 72 horas mediante ensayos de MTT y doble marcaje con anexina V/ioduro de propidio, respectivamente. La actividad de las caspasas 3/7, 8 y 9 fue evaluada a través del ensayo de luminiscencia Caspasa-Glo® Assay.

Resultados: La amilorida mostró una inhibición significativa del crecimiento celular en las 4 líneas celulares de PTCL, dependiente de la concentración creciente del fármaco y del tiempo (Figura 1). Las dos líneas de ALCL, KARPAS-299 y SR-786, fueron más sensibles al tratamiento con la amilorida, mientras que las líneas celulares de linfomas cutáneos muestra-

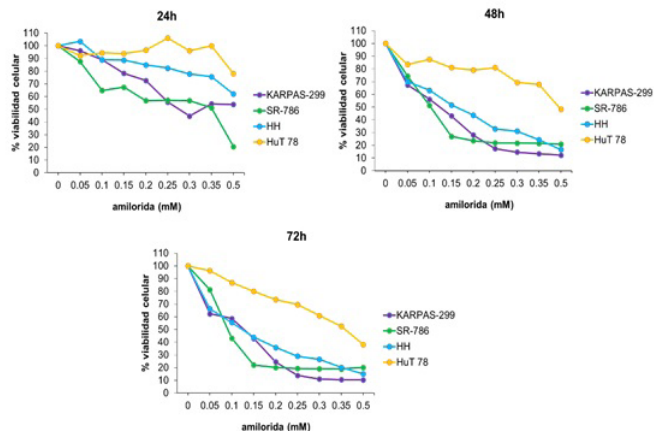


Figura 1. La amilorida inhibe significativamente el crecimiento celular en las líneas de PTCL evaluadas. La proliferación fue evaluada mediante ensayo colorimétrico MTT en las 4 líneas celulares a las 24, 48 y 72 horas del tratamiento con dosis crecientes del fármaco. La inhibición fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) a partir de 0.15mM para KARPAS-299, SR-786 y HH, a las 24, 48 y 72h; y a partir de 0.3mM para HuT-78, a las 48 y 72h. KARPAS-299 y SR-786 (linfoma T de células grandes anaplásico), y HH y HuT-78 (linfomas T cutáneos).

ron menor sensibilidad. Particularmente, la línea celular proveniente del síndrome de Sézary (HuT-78) fue la menos sensible a la amilorida, aunque también se detectó un descenso importante de su viabilidad celular, a niveles inferiores al 50% y 40% a las 48h y 72h, respectivamente, utilizando la concentración más alta de amilorida (Figura 1). Se detectó una inducción de muerte celular por apoptosis en todas las líneas celulares, con niveles de apoptosis de hasta un 25% a 24h, y más del 80% a las 48h y 72h en la línea de ALCL, KARPAS-299, a dosis intermedias del fármaco. El análisis de las caspasas 3/7, 8 y 9 mostró un incremento de sus niveles simultáneamente a la detección de la apoptosis. Actualmente se está evaluando el posible sinergismo de la amilorida con los fármacos clásicos utilizados en el tratamiento de los PTCL y los cambios en la expresión génica y proteica inducidos por la amilorida en las líneas celulares de PTCL.

Conclusiones: 1) La amilorida disminuye significativamente la viabilidad celular de algunos subtipos de PTCL. 2) Las líneas de ALCL fueron las más sensibles a la exposición de la amilorida, mientras que la línea derivada del síndrome de Sézary fue la menos sensible. 3) El efecto citotóxico provocado por la amilorida en las líneas celulares de PTCL está mediado por la inducción de apoptosis.

Financiación: Proyecto financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 2142/A/2020); la Gerencia Regional de Educación de Castilla y León, y fondos FEDER; el Instituto de Salud Carlos III, cofinanciado por la Unión Europea (PI19/00674); y la Asociación Española contra el cáncer (PROYE20047GUTI).

CO-097

LA TRANSLOCACIÓN DE BCL6 SE ASOCIA A UNA MENOR SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN TRAS TRATAMIENTO CAR-T EN LDCBG. ESTUDIO DE LOS GRUPOS GETH-TA-CART Y GELTAMO

Alcoceba, Miguel¹, Navarro-Bailón, Almudena¹, García-Álvarez, María¹, Serrano Alcalá, Alicia², Hernani Morales, Rafael², Terol Castera, María José², Ferrer Lores, Blanca², Martínez-Laperche, Carolina³, Bastos, Mariana³, Kwon, Mi³, Antón, Alicia¹, Balanzategui, Ana¹, García-Blázquez, Marta¹, Cabero-Martínez, Almudena¹, López-Parra, Miriam¹, Martín-López, Ana África¹, López-Corral, Lucía¹, Pérez-López, Estefanía¹, Gutiérrez, Norma¹, Caballero, M. Dolores¹, Martín García-Sancho, Alejandro¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), España; ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia; ³Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Introducción: La terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) es el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	
Edad (años), mediana (rango)	63 (29-79)
Edad >70 años	23 (27%)
Sexo (varón)	50 (60%)
Líneas previas de tratamiento:	
3 o más líneas	21 (25%)
Mediana de líneas (rango)	2 (2-7)
Trasplante autólogo previo	13 (15%)
Refractario primario	40 (52%)
Scholar-1: Refractario a cualquier línea	56 (67%)
Estadio III-IV pre-aféresis	56 (72%)
ECOG >1 pre-aféresis	7 (19%)
Masa bulky (>7 cm) pre-aféresis	26 (33%)
R-IPI pre-aféresis	
0	3 (4%)
1-2	40 (51%)
≥3	35 (45%)
Terapia puente:	
No	14 (17,5%)
Esteroides (+/- RT)	12 (15%)
Quimioterapia	54 (67,5%)
Respuesta Pre-linfodepleción:	
Respuesta Completa	3 (4%)
Respuesta Parcial	10 (13%)
Progresión	65 (83%)
LDH elevada pre-infusión	40 (51%)
B2m elevada pre-infusión	33 (49%)
PCR elevada pre-infusión	48 (62%)
Producto CAR-T	
Axicabtagéncileucel	49 (58%)
Tisagenlecleucel	35 (42%)
FISH	
BCL2 traslocado	27 (33%)
BCL6 traslocado	15 (19%)
MYC traslocado	13 (16%)
DH (BCL2/MYC)	9 (11%)
del17p (TP53)	9 (28%, n = 32)
Célula de origen (Hans) GCB	55 (61%)
Doble Expresor(bcl2 >50% / myc>40%)	28 (34%)
TP53 mutado	33 (42%)

tras dos o más líneas de tratamiento. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes fracasarán con la terapia CAR-T, por lo que es esencial identificar aquellos pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de tratamientos adicionales o alternativos. Una caracterización clínico-biológica completa del clon tumoral probablemente ayudaría a identificar aquellos pacientes que no responderán al tratamiento CAR-T, pero estos estudios requieren tiempo y su incorporación en la clínica puede no ser fácil de llevar a cabo. Por otra parte, el valor pronóstico de las alteraciones genéticas analizadas en la práctica asistencial no está bien estudiado.

Objetivos: Analizar el impacto pronóstico de variables biológicas analizadas rutinariamente en el laboratorio –translocaciones de *BCL2*, *BCL6* y *MYC*, mutación y/o delección de *TP53*, célula de origen (COO) mediante algoritmo de Hans y doble expresión de *bcl2*-*myc* – en la evolución de pacientes diagnosticados de LDCBG tratados con CAR-T comercial. Se analizó su asociación con respuesta en el día +28 tras CAR-T, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de LDCBG provenientes de tres centros. Se analizó la biopsia tumoral antes de recibir tratamiento CAR-T comercial (71%) o en momentos

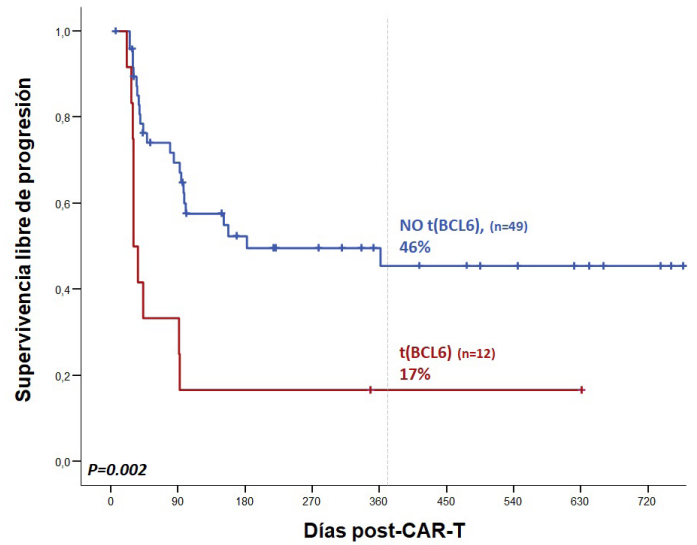


Tabla 2. Análisis univariante y multivariante para supervivencia libre de progresión (SLP) a 1 año

Factor pronóstico	n	SLP 1y (%)	p-valor (U)	p-valor (M)	HR (95% CI)
Producto CAR-T					
Axicabtagéncileucel	44	51%	0,016	0,125	-
Tisagenlecleucel	33	20%			
Refractario primario					
No	36	42%	0,938	0,636	-
Sí	37	38%			
Scholar-1					
No	25	43%	0,144	0,461	-
Sí	52	37%			
Nº de líneas previas					
<3	58	38%	0,893	0,952	-
≥3	19	40%			
Tratamiento Puente					
No	14	52%	0,346	0,726	-
Sí	61	37%			
Respuesta pre-infusión					
RC/RP	13	69%	0,011	0,415	-
EE/PGR	60	33%			
LDH pre-infusión					
Normal	37	47%	0,033	0,329	-
Elevada	36	32%			
Célula de Origen					
GCB	41	49%	0,061	0,241	-
Non-GCB	31	23%			
t(BCL6)					
Normal	49	46%	0,002	<u>0,022</u>	3,852 (1,212 – 12,239)
Clonal	12	17%			
del17p					
Normal	21	56%	0,039	NI	NI
Delección	9	19%			

previos del curso de la enfermedad (29%). Las comparaciones entre grupos se llevaron a cabo mediante el test de chi cuadrado, considerando un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Los análisis de supervivencia se realizaron mediante curvas Kaplan-Meier y el test log-rank y el análisis multivariante mediante regresión de Cox, empleando el software SPSS v.20.0.

Resultados: Las características de la serie se encuentran en la tabla 1. Tras una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 9 meses (0,4-30), la SLP y la SG estimadas a un año fueron del 39% y 62%, respectivamente (mediana 3,3 meses para la SLP y no alcanzada para la SG).

Se observó una asociación de la translocación de *BCL6* (17 vs 46%, $p = 0,002$, figura 1) y de la delección de *TP53* (19% vs. 56%, $p = 0,039$) con menor SLP a 1 año junto con otras variables clínicas recogidas en la tabla 2. En el análisis multivariante, únicamente la translocación de *BCL6* (HR 4,1, 95% CI 1,5-11,2) se asoció de manera independiente con menor SLP a 1 año (Tabla 2). Ninguna de las variables biológicas incluidas en el estudio se asoció con la respuesta a los 28 días o con la SG.

Conclusiones: En el presente trabajo observamos que la SLP a 1 año de los pacientes con LDCBG con translocación de *BCL6* que recibieron tratamiento CAR-T era significativamente más corta que los pacientes sin esta alteración. Estos resultados precisan de confirmación en una cohorte independiente.

Financiación: CB16/12/00233, PI21/00109, GRS 2237/A/20, GRS 2271/A/20

CO-098

IMPACTO PRONÓSTICO DEL VOLUMEN TUMORAL METABÓLICO EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADOS CON CÉLULAS CAR-T COMERCIALES

Martín López, AA¹, Cañadas Salazar, JC², López Corral, L¹, Díaz-González, LG², Pérez López, E¹, Montes Fuentes, C², Villanueva Curto, JG², Prieto García, L¹, Cabero Martínez, A¹, García Blázquez, M¹, López Parra, M¹, Alaña García, M³, Albala Martínez, N⁴, Arias Rodríguez, P⁵, Esteban Velasco, C⁶, Yeguas Bermejo, A¹, Jiménez Cabrera, S⁷, Villarán Ríos, E¹, Blanco Muñoz, OJ⁸, Alcoceba Sánchez, M¹, Sánchez-Guijo Martín, F¹, Gutiérrez Gutiérrez, N¹, Tamayo Alonso, P², Caballero Barrigón, MD¹, Martín García-Sancho, A¹

¹Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL- Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca; ²Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Salamanca; ³Neurología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Radiología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁶Cirugía General, Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Farmacología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁸Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti-CD19 es la estrategia terapéutica de elección para pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario (R/R) tras al menos 2 líneas de tratamiento. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes tampoco responderán al CAR-T, por lo que es esencial identificar aquellos enfermos de alto riesgo que se podrían beneficiar de tratamientos adicionales o alternativos. Un volumen tumoral metabólico (VTM) elevado predice peores resultados en pacientes con linfoma tratados con inmunoterapia, pero su papel en el contexto de la terapia CAR-T ha sido menos explorado.

Métodos: Se han incluido todos los pacientes con LDCBG R/R que fueron sometidos a terapia con células CAR-T comerciales en nuestro centro entre mayo de 2019 y mayo de 2021. Se realizó un PET/TC basal en todos los casos antes de la linfodepleción. Los valores del VTM en los PET basales fueron calculados por dos médicos especialistas en Medicina Nuclear mediante el software MIM (v7.0.6). Los puntos de corte del VTM se determinaron mediante curvas ROC. Las respuestas se evaluaron según la clasificación de Lugano 2014. La supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) fueron calculadas desde la infusión de las células CAR-T y hasta el momento de la muerte, progresión o fecha de último seguimiento.

Tablas 1 y 2: Características basales de los pacientes

Pacientes LDCBG (N=29)	N (%)	Pacientes LDCBG (N=29)	N (%)
Edad (años), mediana (rango)	62 (32-76)	Líneas previas de tratamiento	
Edad >70 años	7 (24.1)	- ≥3 líneas	8 (27.6)
Sexo (masculino)	18 (62.1)	- Mediana de líneas (rango)	2 (2-7)
Diagnóstico:		Primario refractario	15 (51.7)
- LDCBG NOS	24 (82.8)	Refractario según Scholar-1	24 (82.8)
- Linfoma primario mediastínico	2 (6.9)	Tratamiento puente	24 (82.8)
- Linfoma doble/triple hit	3 (10.3)	Respuesta pre-linfodepleción	
Linfoma folicular transformado	4 (13.8)	- Progresión	23 (79.3)
		- RP/RC	4 (13.8) / 2 (6.9)

Tabla 3: Tasa de respuestas en función del volumen tumoral metabólico (VTM)

Valor VTM en PET/TC basales	VTM bajo (N=10)	RC +30 - N (%)	p	RG +30 - N (%)	p
		8 (80)	0.004	9 (90)	0.049
	VTM alto (N=17)	4 (23.5)		9 (52.9)	

Figura 1A (SLP): VTM bajo (línea azul) y VTM alto (línea rosa)

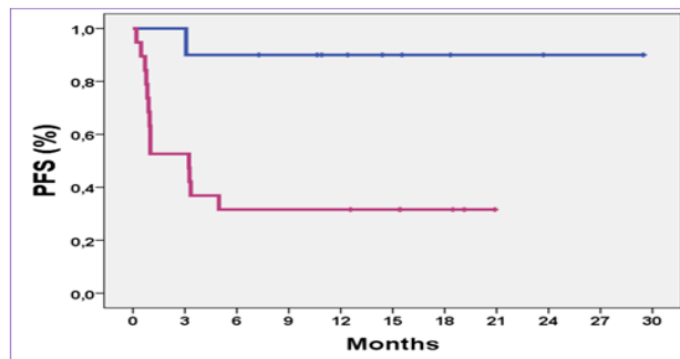
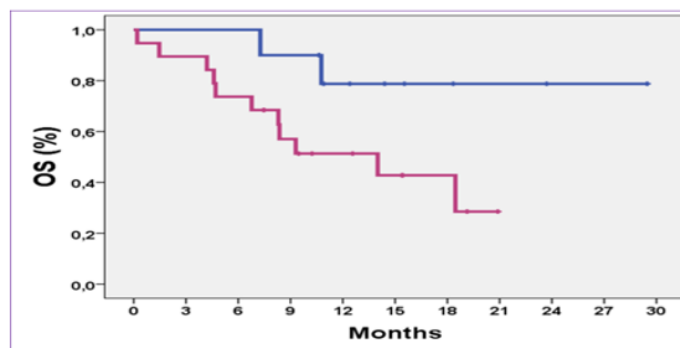


Figura 1B (SG): VTM bajo (línea azul) y VTM alto (línea rosa)



Resultados: Se incluyeron 29 pacientes con LDCBG R/R tratados con axicabtagén ciloleucl (n = 20) o tisagenlecleucl (n = 9). Las características basales de nuestra serie se exponen en las tablas 1 y 2. Según el punto de corte óptimo del VTM determinado mediante curvas ROC (47.045 cm³), dividimos a los pacientes en 2 grupos: VTM alto (n = 19) y VTM bajo (n = 10). En la serie global, las tasas de respuesta global (RG) y respuesta completa (RC) al día +30 tras la infusión del CAR-T (n = 27) fue del 62.1% y 41.4%, respectivamente. Los pacientes con VTM bajo presentaron mayores tasas de RC y RG en comparación al grupo con VTM alto (ver tabla 3). Tras una mediana de seguimiento de 10.8 meses (0.20-29.5), la SLP y SG a los 12 meses fue del 51.7% y 60.7%, respectivamente (mediana SLP no alcanzada y mediana SG de 18.5 meses). Los pacientes con VTM bajo presentaron mayor SLP (90% vs 31.6% a los 12 meses, mediana no alcanzada vs 3.2 meses, $p = 0,005$, Figura 1A) y una tendencia a mayor SG (78.8% vs 51.3% a los 12 meses, mediana no alcanzada vs 14 meses, $p = 0,051$, Figura 1B) respecto a aquellos en el grupo de VTM alto.

Conclusiones: Los pacientes con baja carga tumoral medida por el VTM presentaron mejores tasas de respuesta y mayor SLP. Se necesitan series más largas y un mayor seguimiento para desarrollar modelos pronósticos basados en el VTM que puedan ser utilizados en la práctica clínica. La investigación futura debe centrarse en estrategias para reducir la carga tumoral antes del CAR-T o en la intervención precoz tras la misma en pacientes de alto riesgo.

CO-099

ASPEN RESULTADOS DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE UN ENSAYO FASE III ALEATORIZADO DE ZANUBRUTINIB FRENTE A IBRUTINIB EN PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MW)

García-Sanz, Ramon¹, Tam, Constantine S.², Opat, Stephen³, D'Sa, Shirley⁴, Jurczak, Wojciech⁵, Lee, Hui⁶, Cull, Gavin⁷, Owen, Roger G.⁸,

Marlton, Paula⁹, Wahlin, Bjorn E.¹⁰, Tedeschi, Alessandra¹¹, Castillo, Jorge J.¹², Siddiqi, Tanya¹³, Buske, Christian¹⁴, Leblond, Veronique¹⁵, Chan, Wai Y.¹⁶, Schneider, Jingjing¹⁶, Cohen, Aileen¹⁶, Dimopoulos, Meletios¹⁷

¹Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; ²Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia; ³Monash Health, Monash University, Clayton, Victoria, Australia; ⁴Centre for Waldenström's Macroglobulinemia and Associated Disorders, University College London Hospital Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁵Maria Skłodowska-Curie National Institute of Oncology, Krakow, Poland; ⁶Flinders Medical Centre, Adelaide, SA, Australia; ⁷Sir Charles Gairdner Hospital, University of Western Australia Perth, WA, Australia; ⁸St. James University Hospital, Leeds, United Kingdom; ⁹Princess Alexandra Hospital, Brisbane, QLD, Australia; ¹⁰Karolinska Universitetssjukhuset and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹¹ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy; ¹²Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹³City Of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA; ¹⁴CCC Ulm - Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Baden-Württemberg, Germany; ¹⁵Sorbonne University, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France; ¹⁶BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA; ¹⁷National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Introducción: ASPEN es un estudio fase III, aleatorizado y abierto en el que se compara zanubrutinib, un inhibidor potente y selectivo de la tirosina cinasa de Bruton (BTKi), con el BTKi de primera generación, ibrutinib, en la MW. Aquí se presentan datos con una mediana de seguimiento de 43 meses.

Métodos: En la cohorte 1, los pacientes con mutaciones en *MYD88* se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir 160 mg de zanubrutinib dos veces al día o 420 mg de ibrutinib una vez al día; los factores de estratificación fueron el estado mutacional de *CXCR4* y las líneas previas de tratamiento. En la cohorte 2, los pacientes sin mutaciones en *MYD88* recibieron 160 mg de zanubrutinib dos veces al día. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial muy buena (RC + RPMB).

Resultados: En la cohorte 1 se incluyeron 201 pacientes (zanubrutinib: n = 102; ibrutinib: n = 99) y en la cohorte 2 a 28 pacientes. En total, se incluyeron 24 pacientes en 8 centros de España. Más pacientes de la cohorte 1 en el grupo de zanubrutinib frente a ibrutinib presentaron mutaciones de *CXCR4* (32% [33/98] frente al 20% [20/92] con datos de secuenciación de nueva generación) y tenían >75 años (33% frente al 22%). Con una mediana de la duración del tratamiento de 42 (zanubrutinib) y 41 meses (ibrutinib), el 67% y el 58% de los pacientes continuaban en tratamiento, respectivamente. La tasa de RC + RPMB evaluada por el investigador fue del 36% frente al 22% para zanubrutinib frente a ibrutinib ($P = 0,02$) en la cohorte 1 y del 31% en la cohorte 2, que incluyó 1 RC. Las tasas de RC + RPMB para los pacientes con *CXCR4* no mutado fueron del 45% frente al 28% (zanubrutinib frente a ibrutinib; $P = 0,04$) y del 21% frente al 5% ($P = 0,15$) para los pacientes con mutación de *CXCR4*. Aún no se han alcanzado la mediana de la supervivencia libre de progresión ni de supervivencia global. Las tasas de fibrilación auricular, diarrea, hipertensión, infección localizada, hemorragia, espasmos musculares, neumonía, infección de grado = 3 y acontecimientos adversos que provocaron la interrupción/muerte fueron menores con zanubrutinib que con ibrutinib, al igual que las tasas de incidencia ajustadas por exposición de fibrilación auricular/flutter e hipertensión (0,2 frente a 0,8 y 0,5 frente a 1,0 personas/100 meses-persona; $P < 0,05$); la tasa de neutropenia fue más alta con zanubrutinib. Los resultados de seguridad fueron similares para zanubrutinib entre las cohortes.

Conclusiones: ASPEN es el mayor ensayo fase III de la MW con comparación directa de inhibidores de BTK. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, zanubrutinib presentó mayores tasas de RC + RPMB y ventajas de relevancia clínica en la seguridad/tolerabilidad a largo plazo en comparación con ibrutinib.

CO-099

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR MEDIANTE NGS DE UNA SERIE DE 64 PACIENTES CON LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL

Diez-Feijóo Varela, Ramón¹, Lafuente Sánchez, Marta², Fernández-Rodríguez, Concepción¹, García-Gisbert, Nieves¹, Camacho Diaz, Laura¹, Fernández-Ibarrodo, Lierni², Longarón Rozalen, Raquel¹, Gibert Fernández, Joan², Pinzón Marino, Sergio¹, Sanchez-Gonzalez, Blanca¹, Gimeno Vázquez, Eva¹, Abella Monreal, Eugenia¹, Flores

Genes mutados	LZME N=30	MALT N=19	LZMN N=5	LBC N=6	SLP-NOS N=4
<i>KLF2</i>	20%	5%	0%	0%	0%
<i>TP53</i>	20%	0%	20%	17%	0%
<i>KMT2D</i>	17%	11%	60%	17%	25%
<i>TET2</i>	17%	21%	20%	0%	0%
<i>MYD88</i>	13%	0%	0%	17%	75%
<i>TNFAIP3</i>	13%	11%	20%	17%	25%
<i>TBL1XR1</i>	13%	11%	20%	17%	0%
<i>ARID1A</i>	13%	11%	0%	0%	25%
<i>CCND3</i>	13%	11%	0%	0%	0%
<i>BIRC3</i>	13%	0%	0%	0%	25%
<i>SPEN</i>	10%	5%	20%	0%	0%
<i>CREBBP</i>	10%	0%	20%	17%	25%
<i>NOTCH1</i>	10%	11%	0%	17%	0%
<i>FAS</i>	10%	5%	20%	0%	0%
<i>LRP1B</i>	10%	5%	0%	0%	0%
<i>NOTCH2</i>	7%	0%	20%	0%	0%
<i>TRAF3</i>	7%	0%	0%	0%	0%
<i>CXCR4</i>	7%	0%	0%	0%	0%
<i>ATM</i>	3%	0%	0%	0%	0%
<i>TNFRSF14</i>	3%	0%	0%	0%	0%
<i>EP300</i>	3%	0%	0%	17%	0%
<i>PTPRD</i>	3%	0%	0%	0%	0%
<i>CHEK2</i>	3%	0%	0%	0%	0%
<i>IGLL5</i>	0%	5%	0%	17%	0%
<i>DNMT3A</i>	23%	0%	0%	33%	25%

Morán, Marie Solange¹, Salido Galeote, Marta¹, Colomo Saperas, Luis¹, Ferrer del Álamo, Ana¹, Bellosillo Paricio, Beatriz¹, Salar Silvestre, Antonio¹

¹Hospital del Mar; ²IMIM

Introducción: Los linfomas de la zona marginal (LZM) son un grupo de linfomas no Hodgkin que se originan en la zona marginal de los folículos linfoides. La clasificación de la OMS distingue 3 tipos de LZM: esplénicos (LZME), nodales (LZMN) y del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). El estudio molecular de los LZM no está integrado en la práctica clínica, sin embargo, puede resultar de utilidad en su diagnóstico. Los LZME y LZMN tienen características genéticas comunes con mutaciones en los genes *NOTCH1/2*, *KLF2* y en la víaNF- κ B. Los linfomas MALT muestran un perfil genético heterogéneo con alteraciones en genes como *TNFAIP3*, *KMT2C*, *KMT2D*, *CREBBP*, *TET2*, *SPEN*, *LRP1B* y *EP300*.

Objetivo: Caracterización genética de una serie de linfomas de la zona marginal en un único centro.

Métodos: Se seleccionaron un total de 64 pacientes entre 2014 y 2022 (30 LZME; 19 MALT, 6 gástricos, 5 pulmonares, 4 oculares, 1 diseminado, 1 abdominal, 1 cutáneo y 1 de glándulas salivares; 5 LZMN; 6 linfocitosis B clonales de fenotipo marginal (LBC) y 4 síndromes linfoproliferativos no clasificados (SLP-NOS) con características clínico-biológicas de LZM). Se extrajo ADN de la muestra diagnóstica de 39 sangres periféricas (SP) (29 LZME, 6 LBC y 4 SLP-NOS) y 25 de tejidos parafinados (19 MALT, 5 LZMN y 1 LZME). Se prepararon librerías utilizando un panel *custom* que cubría la región exónica de 34 genes asociados a LZM (Qiagen, Hilden, Alemania) y se secuenciaron con NextSeq 550 (Illumina, San Diego CA).

Resultados: Se detectaron mutaciones patogénicas en un 78% de los casos (87% LZME, 58% MALT, 100% LZMN, 83% LBC y 75% SLP-NOS) (Tabla). Los genes más frecuentemente mutados en el grupo de LZME fueron *KLF2* (20%), *TP53* (20%), *KMT2D* (17%), *TET2* (17%), *MYD88* (13%) y *DNMT3A* (23%); en el grupo de linfomas MALT fueron *TET2* (21%), *TNFAIP3* (11%), *KMT2D* (11%), *TBL1XR1* (11%), *NOTCH1* (11%), *ARID1A* (11%) y *CCND3* (11%); en el grupo de LZMN destacó la mutación *KMT2D* (60%); en el grupo de LBC se identificaron mutaciones en 5 de los 6 pacientes en los genes: *TNFAIP3*, *KMT2D*, *MYD88*, *TBL1XR1*, *EP300*, *NOTCH1*, *TP53*, *IGLL5* (en 1 caso) y *DNMT3A* (en 2 casos); en el grupo de SLP-NOS se identificó la mutación *MYD88* p.L265P en 3 de 4 pacientes, lo que permitió orientar estos casos como posibles linfomas linfoplasmacíticos/macroglobulinemia de Waldenström. En el grupo de LZME se detectaron 4 pacientes *MYD88*mut sin embargo, 3 de las 4 mutaciones fueron diferentes a la *MYD88* p.L265P. Llamó la atención la alta frecuencia de detección de mutaciones de *DNMT3A* en muestras de SP (10 de 39, frecuencia

del 26%) frente a su no detección en tejido parafinado (0 de 25). Esto podría explicarse por la detección de celularidad circulante derivada de hematopoyesis clonal (HC) *DNMT3A*mut y pondría de manifiesto una elevada presencia de HC en estos pacientes.

Conclusiones: La aplicación de paneles de secuenciación masiva en pacientes con LZM es una herramienta útil para mejorar el diagnóstico de precisión de esta entidad que requiere en muchos casos la integración de todos los datos clínicos y biológicos disponibles. Su aplicación en SP resulta eficaz en los LZM con celularidad tumoral circulante y además puede servir para la detección de HC.

CO-101

UTILIDAD DE LA TÉCNICA DE MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN EL ESTUDIO DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO

Salido Galeote, Marta¹, Puiggros Metje, Anna¹, Rodríguez-Rivera, Maria¹, Melero Vilella, Carme¹, Kamaso, Joanna¹, Santolaya, Irene¹, Esquisabel, Irene¹, Arenillas Rocha, Leonor¹, Calvo Gonzalez, Xavier¹, Roman Bravo, Osvaldo David¹, Rodríguez-Sevilla, Juan José¹, Díez Feijoo Varela, Ramón¹, Ferrer del Álamo, Ana Maria¹, Salar Silvestre, Antonio¹, Espinet Solà, Blanca¹

¹Hospital del Mar

Introducción: El linfoma de la zona marginal esplénico (LZME) es una neoplasia de células B maduras que cursa con esplenomegalia y expresión en sangre periférica (SP). En ausencia de histología esplénica, su diagnóstico requiere la integración de los datos morfológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos para descartar otras neoplasias de células B maduras (Matutes y cols, 2008). Respecto al cariotipo, las alteraciones de número de copias (CNAs) son más frecuentes que los reordenamientos, siendo la delección de 7q [del(7q)] la anomalía más frecuente (30-40%). El cariotipo complejo (CK) (>3 alteraciones) y las alteraciones de *TP53* se asocian a mal pronóstico (Salido y cols, 2010). El mapeo óptico del genoma (OGM) es una tecnología basada en la obtención de imágenes de moléculas de ADN largas (>250Kb) marcadas en sitios específicos que generan un patrón único permitiendo detectar tanto anomalías cromosómicas numéricas como estructurales con alta resolución y sensibilidad. El objetivo de este trabajo fue establecer la utilidad y el rendimiento diagnóstico del OGM para el estudio citogenético de los LZME con expresión en SP.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de LZME y cariotipo alterado. El 54% de los pacientes eran mujeres, la edad media al diagnóstico 79 años [64-94] y la mediana de seguimiento 22,3 meses. Sólo 2 pacientes requirieron tratamiento, ambos con Rituximab (Id. 2 y 11), uno de ellos tras progresión (Id. 11). Se analizó el ADN tumoral de SP mediante OGM (Bionano Genomics). Los resultados se compararon con los obtenidos mediante cariotipo y FISH (Tabla).

Resultados: El OGM detectó el 71% (25/35) de las anomalías detectadas por cariotipo y/o FISH. En 2 pacientes (Id. 6 y 7) no se detectaron alteraciones por OGM debido a la baja infiltración tumoral, a pesar de presentar un elevado número de metafases alteradas en el cariotipo. Se detectaron >3 alteraciones por OGM en 4/5 pacientes con CK y en dos pacientes adicionales (63%). En 3/11 pacientes (27%) se detectó del(7q) por OGM. En dos de ellos se redefinieron los puntos de rotura del cariotipo (7q31.1-q32.3) y se identificó un caso adicional. Éste presentó una pérdida de 7q31.2 a 7q36.3 asociada a una t(7;17)(q31.2;q21.31) afectando los genes *ST7* y *MAPT*. El 78% de casos alterados por OGM

Edad/Sexo	% Linfocitos B patológicos por citometría	Cariotipo TPA o IL2+DSP30	FISH 7q32 (TP53)	FISH 9q (BCL2)	FISH TP53	Otros FISH
H/73	15,0%	46,XY,der(7)(q31;q34),der(8)(p21),t(9;14)(p13;q32),der(14)(t(1;14)(q11;q11),add(19)(p13)),7[46,XY,der(7)(q31;q34),+18(5)]	POSITIVO (69%)	NR	NEGATIVO	PAX5 (9p13): Reordenado (58%)
M/77	42,0%	46,XX,der(7)(q31;q34)[15],47,XX,der(7)(q31;q34),+18(5)	NR	NR	NR	
H/74	9,3%	46,XY,t(2;8)(p11.2;q4)(8;4)(X)(21)	NR	NR	NR	MYC (8q24): Reordenado (60%) IGK (2p12): Reordenado (60%)
H/83	14,0%	46,XX,t(8;14)(q24;q32),der(10)(q24)[20]	NR	NR	POSITIVO (23%)	MYC-IGH: Reordenado (70%)
H/82	40,0%	46,XY,add(1)(p36),del(1)(q32),2,add(10)(q22),add(18)(t(1;14)(q11;q11),46,XY,der(17)(p11;p13)),46,XY,der(10)(p11;p13),add(8)(q24)[2]/46,XY[2]	POSITIVO (69%)	POSITIVO (23%)	POSITIVO (89%)	
M/84	0,5%	47,XX,+4(3),47,XX,+12(3)/46,XX[4]	NR	NR	NR	
M/84	13,7%	48,XX,+3,(8)(q17),+18(5)/46,XX[5]	NR	NR	NR	
M/66	6,0%	46,XX,add(17)(p12),-21,-mar(6)/46,XX[4]	NEGATIVO	POSITIVO (19%)	POSITIVO (31%)	
H/64	5,7%	46,XY,der(4)(t(1;4)(p35;p16)),t(17)(q10)(15)/46,XY[5]	NR	NR	POSITIVO (32%)	
M/82	23,0%	46,XX,t(9;17)(q26;q21)(9;17),46,XX,t(15)(q26;p11),t(15;17)(q26;q21)[2]/46,XX[12]	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	
M/92	72,0%	45,XX,-4,der(17)(t(1;17)(p11;p13)),7[45],dem,a90[21](q22)[10]/46,XX[3]	NR	NR	POSITIVO (74%)	

(7/9 casos) presentaron CNAs, siendo los más frecuentes: 17p- (n = 5 pacientes), 1p- (n = 3), 17q+ (n = 3) y 18q+ (n = 2). En un paciente (Id. 4) la delección 17p fue críptica por cariotipo. En todos los casos la pérdida de *TP53* se confirmó por FISH. En un paciente (Id. 5), el OGM identificó cromotripsis con 43 reordenamientos asociados. Se detectaron 10 translocaciones más en 5 pacientes, el 50% de ellas desequilibradas. En dos pacientes (Id. 3 y 4) el OGM confirmó las translocaciones de 8q24 (*MYC*) y permitió identificar los puntos de rotura (Figura). Además, se identificó una t(9;14)(p13;q32) afectado *PAX5* e *IGH* en un paciente (Id.1) y una translocación t(6;19)(p21.1;q13.42) afectando *CCND3* y *LAI2* en otro paciente, ambos con CK (Id.11).

Conclusiones: 1. El OGM es útil para el análisis citogenético en el LZME ya que permite detectar alteraciones adicionales y caracterizar los genes implicados en las translocaciones 2. La detección de alteraciones por OGM se ve limitada por la baja expresión en SP. La selección de células mononucleadas o CD19 + mejoraría los resultados de OGM en esta entidad.

Agradecimientos: 17SGR437.

CO-102

ESTUDIO FASE I CON EL NUEVO INHIBIDOR DE BCL2 (BGB-11417) EN MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON ZANUBRUTINIB EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MALIGNAS DE LINFOCITOS B: DATOS PRELIMINARES

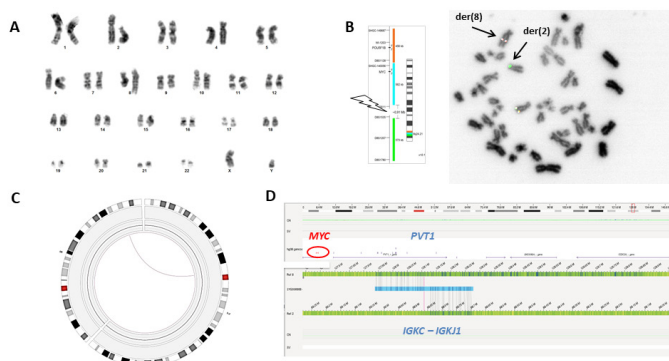
Gonzalez Barca, Eva¹, Opat, Stephen², Cheah, Chan Y.³, Lasica, Masa⁴, Verner, Emma⁵, Browett, Peter J.⁶, Chan, Henry⁷, Soumerai, Jacob D.⁸, Hilger, James⁹, Fang, Yiqian⁹, Simpson, David⁹, Tam, Constantine S.¹⁰

¹Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, IDIBELL, Universitat de-Barcelona, Barcelona, Spain; ²Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ³Sir Charles Gairdner Hospital and Pathwest Laboratory Medicine, Nedlands, Western Australia, Australia; ⁴St Vincent's Hospital Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia; ⁵Concord Repatriation General Hospital, Concord, New South Wales, Australia; ⁶Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand; ⁷North Shore Hospital Auckland, New Zealand; ⁸Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁹BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China and BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA; ¹⁰Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia

Introducción: BCL2 se expresa de forma anómala en muchas neoplasias malignas hematológicas y favorece la carcinogénesis. BGB-11417-101 (NCT04277637) es un estudio fase I/II en curso, primero en humanos, de escalada de dosis/expansión que evalúa la seguridad, tolerabilidad, dosis máxima tolerada (DMT) y dosis recomendada para fase II de BGB-11417 oral, un inhibidor de BCL2 potente y muy selectivo, en monoterapia o en combinación con zanubrutinib, un inhibidor de BTK, en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B en recaída/refractarias (R/R).

Métodos: BGB-11417 (40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg o 640 mg una vez al día [1 v/d]) con un incremento semanal o diario hasta la dosis objetivo se administró en monoterapia o en combinación con zanubrutinib (320 mg 1 v/d o 160 mg dos veces al día) de 8 a 12 semanas antes de BGB-11417. La toxicidad limitante de la dosis se evaluó mediante regresión logística bayesiana. Los acontecimientos adversos (AA) se notificaron según los CTCAE v5.0.

Resultados: A fecha de 17 de diciembre de 2021, 58 pacientes habían recibido BGB-11417 en monoterapia (n = 32) o en combinación con zanubrutinib (n = 26). Desde el 17 de diciembre de 2021, se han incluido 7 pacientes en 5 centros actualmente activos en España. De los pacientes con monoterapia, 26 con linfoma no Hodgkin (LNH; 17



con LDLBG, 6 con linfoma folicular y 3 con linfoma de zona marginal recibieron = 640 mg y 6 con LLC/LCP recibieron = 160 mg; para los que recibieron tratamiento combinado, 19 con LLC/LCP R/R recibieron BGB-11417 = 160 mg y 7 con LCM R/R recibieron = 80 mg. No se ha alcanzado la DMT. La mediana del seguimiento fue de 3,9 meses (intervalo = 0,1 a 20,4 meses). Se produjeron dos AA de grado = 3 (neutropenia: n = 1, anemia hemolítica autoinmunitaria: n = 1) en las cohortes de combinación. Veinte pacientes interrumpieron el tratamiento (progresión de la enfermedad: n = 17; AA: n = 1; otros: n = 2). Un paciente de alto riesgo con LLC en la cohorte de monoterapia presentó síndrome de lisis tumoral de laboratorio (

Conclusiones: Los hallazgos preliminares indican que BGB-11417 tiene una eficacia prometedora y es tolerable con = 640 mg en monoterapia y = 160 mg en combinación con zanubrutinib. El aumento de dosis continúa, ya que no se ha alcanzado la DMT. El reclutamiento está en curso y los datos de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström y LLC/LCP sin tratamiento previo son inminentes.

CO-103

ESTUDIO FASE II DE INFUSION ULTRARAPIDA EN 30 MINUTOS DE RITUXIMAB BIOSIMILAR TRUXIMA®. ENSAYO CLÍNICO TXAGORRAPID

Cuevas Palomares, Laida¹, Perez Persona, Ernesto², Unamunzaga Cilaurren, Ariane¹, Gutierrez Lopez de Ocariz, Xabier², Buendia Ureña, Buenaventura², Vega Gonzalez de Viñaspre, Ana², Salcedo Cuesta, Laura², Fernandez Perez, Monica², Ezkurra Ibarra, Maider², Benito Ibarrodo, Begoña², Cordero Osua, Ana Isabel², Molinillo Fernandez, Maria Carmen², Benitez Delgado, Beatriz², Gracia Albas, Juan Jose², Andre Moralejo, Miguel Angel², Guinea de Castro, Jose Maria²

¹H. U. Araba; ²H.U. Araba

Introducción: Las reacciones infusionales (RI) son el efecto adverso (AE) más característico del rituximab (R). Según ficha técnica, para reducir el riesgo de estas se administra premedicación con antihistamínico y paracetamol por vía intravenosa (iv), y posteriormente y en ausencia de RI previa, se realiza una infusión de velocidad lenta pero progresiva, iniciando a 100 mg/h, con incrementos de 100 mg/h hasta un máximo de 400 mg/h, por lo que el tiempo total de administración varía de 3 a 6 horas. En la bibliografía hay descritas estrategias que acortan el tiempo de infusión a 90 o incluso 60 minutos, sin aumento de RI. La situación hospitalaria actual, con una notable sobrecarga de trabajo potenciada por la pandemia COVID, ha puesto en evidencia la necesidad de reducir el tiempo intrahospitalario de los pacientes. Con esta motivación, surge este estudio, cuyo objetivo principal es demostrar la seguridad de la administración de R intravenoso en 30 minutos de infusión total.

Métodos: Se incluyeron pacientes en tratamiento activo que habían tolerado R a máxima velocidad (400 mg/h). Se establecieron 3 cohortes sucesivas de intervención (fig. 1):

- **Cohorte 1:** premedicación iv e infusión de R en 1 hora (720 mg/h).
- **Cohorte 2:** premedicación iv e infusión de R en 30 minutos (1800mg/h).
- **Cohorte 3:** premedicación oral e infusión de R intravenoso en 30 minutos (1800mg/h).

Se analizaron las RI en base a la “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)” Versión 5.0 (nov. 27, 2017) de forma independiente y un evaluador externo valido cada cohorte antes de proceder a la siguiente.

FIGURA 1

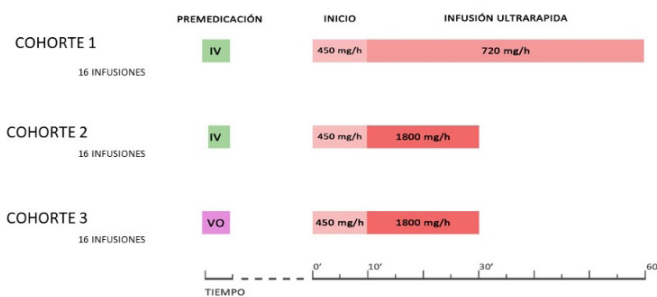


Tabla 1

DATOS DEMOGRAFICOS	N: 35
Sexo (H/M)	24/11
Edad (intervalo), años.	63(36-91)
Diagnóstico	
- Linfoma no Hodgkin (LNH) Folicular	10
- LNH difuso de célula grande B	10
- LNH marginal	8
- Síndrome de Ríchter	2
- Linfoma del manto	1
- Macroglobulinemia de Waldenström	1
- Tricoleucemia	1
- LNH sin categorizar	2
Comorbilidades	
- Insuficiencia renal (FG <50mL/min/1.73m2)	3 (11%)
- Cardiopatía clase I o II de la NYHA	2 (7%)
- EPOC moderado	2(7%)
Numero de línea de tratamiento	1 (1-2)
Administración	
- Monoterapia	22
- Combinación	26
o Tipo de combinación:	
▪ CHOP	19
▪ Bendamustina	5
▪ CVP	1
▪ GEMOX	1
▪ Matrix	1

TABLA 2

	Grado I (%)	Grado 2 (%)	Grado 3-4 (%)	Reacción
IR	2 (3)	1 (1,5)	0	
• Cohorte 1	0	0	0	• -
• Cohorte 2	2	0	0	• Rinitis
				• Prurito
• Cohorte 3	0	1	0	• Disnea

Resultados: Desde noviembre/21 a febrero/22, 35 pacientes han recibido 48 infusiones en infusión rápida. 14 pacientes recibieron administración rápida en más de una ocasión. Las características de los pacientes se detallan en la tabla 1. Brevemente, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo 36-91). Los pacientes estaban diagnosticados de linfoma folicular (10); célula grande (10) marginal (7), Ríchter (2); manto 1; macroglobulinemia de Waldenström: 1; tricoleucemia 1 y 2 pacientes con SLP sin especificar. Se incluyó en torno a un 10% de pacientes con insuficiencia renal, cardiopatía o broncopatía. El tratamiento se administró en combinación con quimioterapia en 27 infusiones y el resto en monoterapia. Respecto a la seguridad determinada por el observador independiente (tabla 2) no se observaron RI en la cohorte 1, se produjeron 2 RI grado I en la cohorte 2 y 1 RI grado II en la cohorte 3. Las RI no se relacionaron con la carga tumoral, (todas se dieron en pacientes en respuesta al menos parcial) ni patología renal, pulmonar o cardíaca. En todas ellas, se pudo finalizar la administración de R en condiciones habituales.

Conclusiones: La administración de R en 30 minutos es segura, aunque presenta un leve incremento de RI leves en relación a la administración estándar. Permite una reducción importante del tiempo de estancia en hospital de día, una disminución de la carga de trabajo de enfermería y una optimización de los recursos hospitalarios.

CO-104

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN (MATRIX) SEGUIDA DE TRASPLANTE AUTÓLOGO EN EL LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO. RESULTADOS PRELIMINARES DE LA GUÍA CLÍNICA ASISTENCIAL DEL GRUPO GELTAMO

López Pereira, Patricia¹, Martín Moro, Fernando², De La Cruz Vicente, Fátima³, Jiménez Ubieto, Ana⁴, Lis Chulvi, María Josefa⁵, Muntañola

Prat, Ana⁶, Penedo Coello, Agustín⁷, Gutierrez Gutierrez, Norma⁸, Encuentra Martí, María Teresa¹, Mercadal Vilchez, Santiago¹

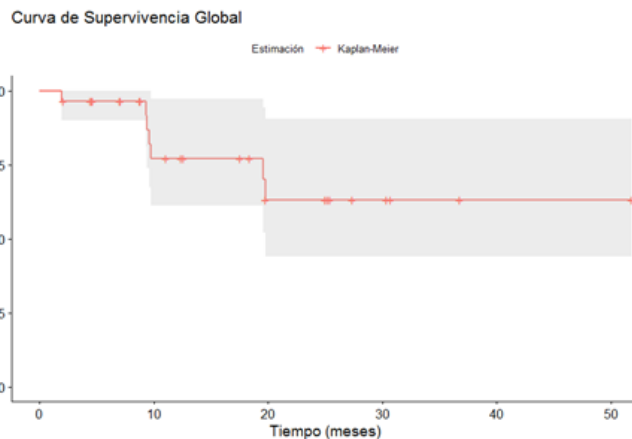
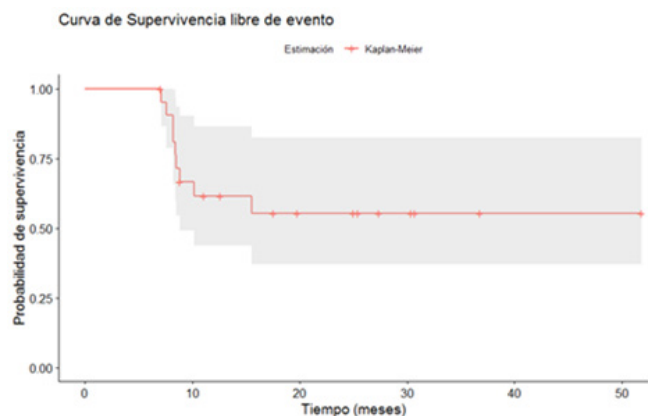
¹Ico - Hospital Duran I Reynolds; ²Hospital Universitario Ramón Y Cajal; ³Hospital Universitario Virgen Del Rocío; ⁴Hospital Universitario 12 De Octubre; ⁵Hospital General Universitario De Valencia; ⁶Hospital Universitario Mutua De Terrassa; ⁷Hospital Universitario Hm Sanchinarro; ⁸Hospital Universitario De Salamanca

Introducción: el resultado de los pacientes con LCP, aunque ha mejorado en los últimos años, continúa siendo desfavorable. El objetivo del estudio fue analizar los resultados en términos de toxicidad, respuesta y resultado de las guías clínicas en el contexto del grupo GELTAMO basadas en inmunoterapia (QT) más trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TPH) como tratamiento de primera línea para pacientes con LCP.

Métodos: entre diciembre de 2019 y marzo de 2022, 29 pacientes (17V/12M; edad media: 56 años) diagnosticados de LCP inmunocompetentes y de edad inferior a 71 años, fueron incluidos en el protocolo siendo el objeto de análisis. Recibieron QT basada en 4 ciclos de dosis altas de esquema MATRix [Rituximab 375 mg/m² días -5 y 0, metotrexato 3500 mg/m² día 1, citarabina 2000 mg/m²/12horas días 2 y 3 y tiotepa 30 mg/m² día 4]. Los respondedores [respuesta completa (RC), parcial (RP), enfermedad estable (EE)] después de 2 ciclos completaron los 4 ciclos planificados. Los que respondieron después de 4 ciclos (RC o RP) fueron sometidos a un TPH acondicionado con tiotepa 5 mg/kg día -5 y -4 y carmustina 400 mg/m² día -6.

Resultados: se incluyeron 29 pacientes, 17 (63%) tenían una única lesión, quince (52%) tenían afectación frontal y 10 (38%) debutaron con un PS = 2. Todos recibieron 2 ciclos de QT y 23 (79%) completaron los 4 ciclos. La tasa de RC tras 2 ciclos fue 28% (n = 8), RP 55% (n = 16), EE 7% (n = 2) y EP 3% (n = 1), no evaluado 7% (n = 2). Dos pacientes no completaron los 4 ciclos por toxicidad, 2 por progresión, 1 exitus y otro está pendiente. La tasa de respuestas tras finalizar la QT fue: RC 11 (48%), RP 10 (43%), EE 1 (4.5%) y EP 1 (4.5%). Las toxicidades de la QT se resumen en la tabla 1. Se realizó aféresis a 23 pacientes (79%). Nueve necesitaron = 2 sesiones para movilizar. En el momento del análisis, se había realizado TPH en 17 pacientes. De los 29 candidatos, en 4 hubo fallo de movilización, 3 se desestimaron por toxicidad/comorbilidades, 1 por progresión y 4 estaban a la espera del mismo. Cinco pacientes recayeron tras el TPH. Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la supervivencia libre de evento a los 2 años fue de 55,4% (CI 95%: 37.2-82.5%). En el momento

TOXICIDAD	CICLO 1 N = 29	CICLO 2 N = 29	CICLO 3 N = 28	CICLO 4 N = 23
HEPÁTICA	n = 5 / 20%	n = 2 / 11%	n = 1 / 5%	n = 3 / 16%
RENAL	n = 3 / 12%	n = 3 / 15%	n = 2 / 10%	n = 0
NEUROLÓGICA	n = 2 / 8%	n = 0	n = 0	n = 1 / 5%
MUCOSAS	n = 2 / 8%	n = 2 / 10%	n = 1 / 5%	n = 1 / 5%
DIGESTIVA	n = 2 / 8%	n = 1 / 6%	n = 2 / 9%	n = 2 / 11%
INFECCIONES	n = 15 / 54%	n = 2 / 11%	n = 9 / 38%	n = 6 / 30%
OTROS	n = 5 / 19%	n = 9 / 41%	n = 7 / 29%	n = 3 / 17%



del análisis, 7 pacientes habían fallecido (progresión, 5 y infección, 2) con una supervivencia global a los 2 años de 63.2% (CI 95%: 44.0-90.7%).

Conclusiones: en esta serie de pacientes con LCP se obtuvo una tasa de RC/RP elevada con una toxicidad manejable, permitiendo una supervivencia mantenida en el tiempo particularmente en aquellos que logran la RC.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-105

LA EVALUACIÓN MEDIANTE PET INTERINO PREDICE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN ESTADÍO AVANZADO

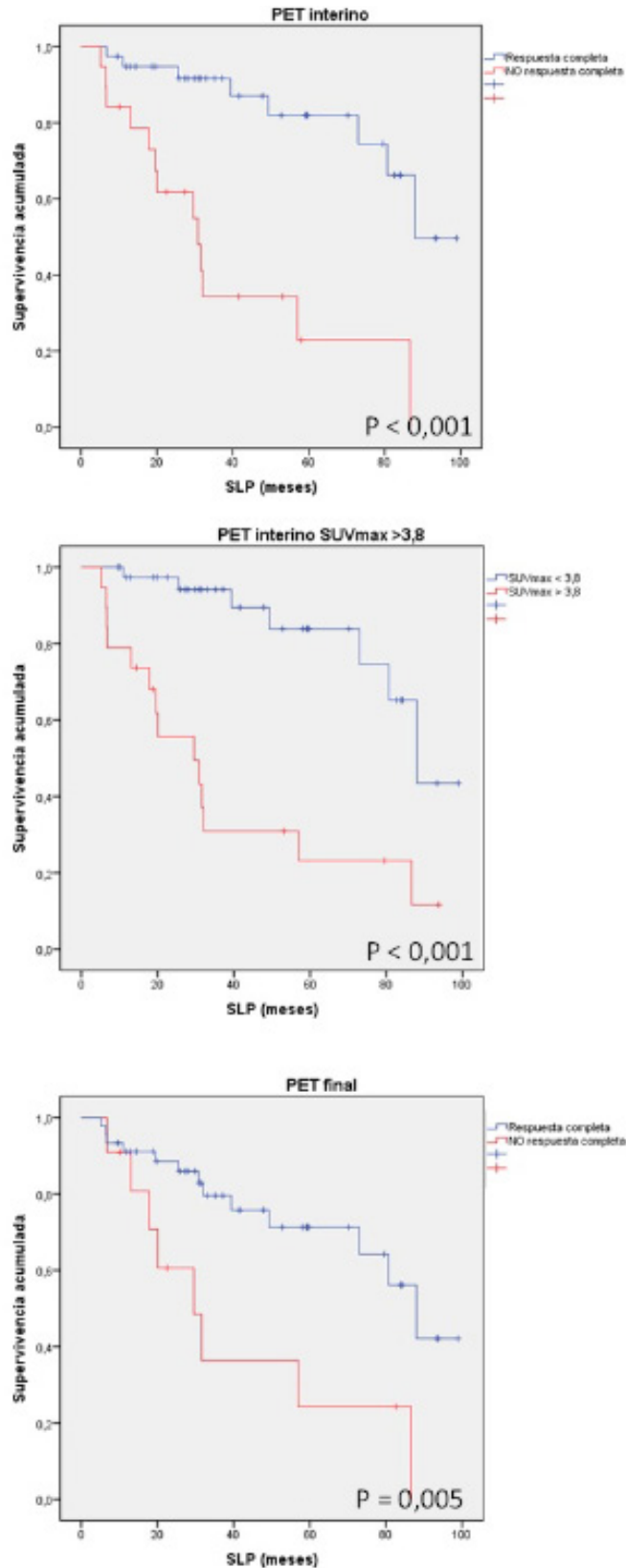
Poza Santaella, María¹, Zamanillo Herreros, Irene¹, Íñiguez García, Rodrigo¹, Barrio, Santiago¹, Sarandeses, Pilar¹, Martín, Alejandro¹, Rodríguez, Antonia¹, Baumann, Tycho¹, Grande, Carlos¹, Rufián, Laura¹, Martínez-López, Joaquín¹, Jiménez-Ubieto, Ana¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el segundo LNH más común. Aunque generalmente se presenta con un curso indolente, existe un subgrupo de pacientes con peor evolución, menor supervivencia libre de progresión (SLP) y mayor riesgo de transformación histológica (TH). Desde la clasificación de Lugano, los criterios de Deauville que utilizan la escala de 5 puntos (D5PS) son el método estándar de evaluación de la respuesta mediante PET en LH y LNH. Sin embargo, el valor pronóstico de la D5PS en la evaluación interina en LF (PETINT) no está

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Edad (años), mediana (rango)	64 (26-95)
Sexo masculino	29 (50%)
Síntomas B	18 (31%)
ECOG-PS ≥ 2	2 (3.5%)
Nº de zonas nodales > 4	48 (83%)
Enfermedad Bulky	15 (26%)
Infiltración de médula ósea	33 (57%)
Hemoglobina < 12 g/dL	10 (17%)
LDH elevada	20 (34%)
β2- microglobulina elevada (n = 55)	25 (45%)
FLIPI risk (n = 55)	Bajo riesgo: 2 (4%) Riesgo intermedio: 20 (36%) Alto riesgo: 33 (60%)
PRIMA PI risk (n = 55)	Bajo riesgo: 20 (36%) Riesgo intermedio: 17 (31%) Alto riesgo: 18 (33%)
Tratamiento de inducción	R-CHOP: 37 (64%) R-Bendamustina: 21 (36%)
Tratamiento de mantenimiento	Rituximab: 44 (76%)



bien establecido. Además, el valor del parámetro cuantitativo SUVmax en el PETINT no ha sido estudiado.

El objetivo de este estudio es determinar el valor pronóstico de la respuesta en el PETINT y del parámetro SUVmax interino en una cohorte de pacientes con LF tratados con inmunoterapia (IQ).

Métodos: Se analizaron 179 pacientes diagnosticados entre 2011 y 2020 en Hospital 12 de Octubre. Se excluyeron 40 pacientes que no necesitaron tratamiento y 68 que no tuvieron una evaluación interina

mediante PET. Además, se excluyeron los pacientes con TH (9) y con LF grado 3B (4). De los 58 pacientes restantes, todos presentaban estadio III-IV de Ann-Arbor y fueron tratados con IQ. Los exámenes PET/TC se adquirieron al inicio, a mitad de la inducción (después de 4 ciclos de tratamiento) y al final del tratamiento. Se consideró PET positivo cuando la puntuación de Deauville (DS) fue de 4 o 5.

Resultados: Después de una mediana de seguimiento de 43 meses, 20 (34%) progresaron. En el PETINT, 19 (32%) pacientes eran PET(+), y 10 de ellos permanecieron PET(+) en el final. Sólo un paciente con PETINT(-), se convirtió en PET(+) al final del tratamiento. Los pacientes con PETINT(+) presentaron una mediana de SLP de 31 meses en comparación con 88 meses en los PETINT(-) ($p < 0,001$), Figura 1. El 38,2% de los PETINT(+) presentó progresión de la enfermedad en menos de 24 meses (POD24) vs 5,2% de los que obtuvieron un PETINT(-), con una $p < 0,001$. El valor predictivo negativo de PETINT fue del 95%. No se observaron diferencias en la SG.

3/19 (16%) pacientes con PETINT(+) presentaron transformación histológica vs 1/39 (2%) con PETINT(-). La supervivencia libre de transformación fue menor en pacientes con PETINT(+), con tendencia a la significación ($p = 0,057$).

Se obtuvieron resultados similares de SLP independientemente del índice pronóstico, el tratamiento o el mantenimiento recibido.

Analizando el valor pronóstico del SUVmax, los pacientes con SUVmax < 3,8 (28/58; 48%) presentaron mejores resultados, con mayor SLP ($p < 0,001$) y menos TH ($p = 0,004$). Figura 2.

Además, los hallazgos de PET/TC a final de tratamiento fueron predictivos de recaída, con una mediana de SLP de 30 meses en PET(+) vs 88 meses en PET(-) ($p = 0,005$). El PET(+) a final de tratamiento también presentó un mayor riesgo de transformación ($p = 0,004$). Figura 3.

Conclusiones: Este estudio sugiere que la evaluación de la respuesta en el PETINT predice la recaída en pacientes con LF en estadio avanzado tratados IQ de primera línea. Con resultados previos contradictorios, se necesitan más estudios para confirmar estos datos preliminares. Probablemente, nuevas pruebas de laboratorio como la EMR monitorizada por biopsia líquida podrían mejorar la detección de este subgrupo de pacientes de alto riesgo y ayudar a desarrollar una estrategia de tratamiento adaptada a la respuesta.

CO-106

ANÁLISIS EN VIDA REAL DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS BENDAMUSTINA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR REFRACTARIO A RITUXIMAB O EN RECAÍDA (ESTUDIO GADOLook).

Sancho-Cia, Juan Manuel¹, Martínez-Banaclocha, Natividad², Callejas-Charavía, Marta³, Sánchez-Blanco, Javier⁴, Hernández-Rivas, Jose Angel⁵, Donato-Martín, Eva María⁶, Espeso de Haro, Manuel⁷, Muntañola-Prat, Ana⁸, Rivas-Delgado, Alfredo⁹, Rodríguez Garzotto, Analía¹⁰, Champ Martíns da Cruz, Diana¹⁰, Córdoba Mascaño, Raul¹¹

¹ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ²Depto. de oncología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante.; ³h.u. príncipe de asturias; ⁴Hospital Morales Meseguer; ⁵Hospital Infanta Leonor; ⁶Hospital Universitario Doctor Peset; ⁷Hospital Carlos Haya; ⁸Hospital Mutua de Terrasa; ⁹H. Clínico De Barcelona; ¹⁰Roche; ¹¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: Los pacientes con linfoma folicular (LF) se diagnostican con frecuencia en estadio avanzado debido a su estado asintomático. La inmunoterapia con rituximab es el tratamiento de inducción habitual para los pacientes con LF sintomático o con una carga tumoral elevada, seguido de mantenimiento con rituximab. Sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes no responden a la inmunoterapia de primera línea con rituximab o recaen prematuramente. Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de clase II totalmente humanizado que, en combinación con bendamustina y seguido de mantenimiento, ha demostrado beneficio clínico en pacientes con LF refractario a rituximab en comparación con bendamustina en monoterapia, según los resultados del estudio fase III (aleatorizado y controlado) GADOLIN [1]. Sin embargo, no hay datos de esta combinación en pacientes con LF refractario o en recaída en vida real.

Metodos: GADOLook es un estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad de obinutuzumab más bendamustina en pacientes adultos con LF en recaída o refractarios a rituximab en un escenario de práctica clínica habitual en hospitales

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de LF de la población del estudio en el momento del diagnóstico del linfoma y en el momento del tratamiento con obinutuzumab-bendamustina.

Característica	Al diagnóstico N = 62	En el inicio del tratamiento con obinutuzumab-bendamustina N = 62
Edad (años), mediana (min, max)	59 (39-86)	61 (39-90)
Género, n (%)		
Hombre	38 (61,3)	
Grado histológico, n (%)^a		
1-2	40 (64,5)	45 (72,6)
3*	11 (17,7)	--
3A	7 (11,3)	17 (27,4)
Estado funcional ECOG, n (%)^b		
0-1	39 (62,9)	39 (62,9)
2	2 (3,2)	2 (3,2)
Estadio de la enfermedad (Clasificación Ann Arbor), n (%)^c		
I-II	6 (9,7)	10 (16,1)
III-IV	54 (87,1)	50 (80,6)
Criterios de alta carga tumoral LF (GELF), n (%)^d		
LDH o β2-microglobulina elevada en suero	25 (40,3)	28 (45,2)
Volumen (>7 cm) o >3 ganglios linfáticos en distintas áreas >3 cm	24 (38,7)	20 (32,3)
Presentación clínica: Síntomas B	13 (21,0)	3 (4,8)
Complicación potencial: compresión de órganos por el tumor, derrame pleural o peritoneal	8 (12,9)	5 (8,1)
Bazo: agrandamiento sintomático del bazo	6 (9,7)	2 (3,2)
FLIPI I, n (%)^e		
Bajo riesgo (0-1 puntos)	11 (17,7)	14 (22,6)
Riesgo intermedio (2 puntos)	20 (32,3)	19 (30,6)
Alto riesgo (3-5 puntos)	26 (41,9)	25 (40,3)
FLIPI II, n (%)^f		
Bajo riesgo (0-1 puntos)	16 (25,8)	20 (32,3)
Riesgo intermedio (2 puntos)	10 (16,1)	14 (22,6)
Alto riesgo (3-5 puntos)	17 (27,4)	7 (11,3)
Estado del paciente, n (%)^g		
Refractario	33 (53,2)	
En recaída	29 (46,8)	
Número de tratamientos previos		
Mediana (min, max)	2 (1,0-5,0)	
1, n (%)	25 (40,3)	
2, n (%)	25 (40,3)	
≥3, n (%)	12 (19,4)	
Principales tratamientos previos, n (%) (≥1%)	N = 118	
R-CHOP	47 (39,8)	
Rituximab en monoterapia	30 (25,4)	
R-CVP o R-bendamustina	12 (10,2)	
R-ESHAP	7 (5,9)	
Idelalisib	4 (3,4)	
R-ICE	2 (1,7)	
Radioterapia	2 (1,7)	
TPH	1 (1,6)	

españoles. Se incluyeron pacientes con LF que hubieran recibido rituximab o una pauta que incluyera rituximab en cualquier línea anterior y hubieran recibido = 3 ciclos de obinutuzumab más bendamustina como tratamiento de rescate.

Resultados: Entre diciembre de 2019 y octubre de 2020 se incluyeron 62 pacientes en 24 hospitales españoles. Las características en el momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento con obinu-

tuzumab-bendamustina se recogen en la Tabla. Sesenta y un pacientes recibieron obinutuzumab-bendamustina de inducción (mediana de 6 ciclos [rango 4-6]), seguido de obinutuzumab de mantenimiento en 26 pacientes y TPH en 23 (autólogo en 19). Durante la inducción, se registraron interrupciones temporales de obinutuzumab y bendamustina en el 8,1% y el 6,5% de los pacientes, respectivamente y retrasos en el 22,6% y 17,7%, respectivamente. La tasa de respuesta global (TRG) tras la inducción fue del 88,5%: respuesta completa (RC): 57,4%; y respuesta parcial (RP): 29,5%. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, no se alcanzaron las medianas de la supervivencia libre de progresión (SLP) ni de la supervivencia global (SG). El riesgo a 2 años de SLP y SG se estimó en un 16,4% y un 32,8%, respectivamente. Los acontecimientos adversos de grado = 3 (notificados en el 25,8% de los pacientes) fueron trombocitopenia (3,2%) e infección de las vías respiratorias (3,2%). En el análisis multivariante de los factores que influyen en la respuesta, la alta carga tumoral, definida como tumor >7 cm o >3 ganglios linfáticos en áreas distintas >3 cm, fue el único factor predictivo independiente asociado a una TRG inferior [OR: 0,088 (IC 95%: 0,009-0,822); p = 0,033].

Conclusiones: Los pacientes con LF refractarios o en recaída tras rituximab se beneficiaron en práctica clínica real del tratamiento de rescate con obinutuzumab más bendamustina en términos de efectividad, sin modificaciones significativas en el manejo, y un perfil de seguridad aceptable.

CO-107

POLATUZUMAB VEDOTINA, RITUXIMAB Y BENDAMUSTINA PARA EL TRATAMIENTO DE LDCBG R/R: EXPERIENCIA DE VIDA REAL EN NUESTRO CENTRO.

Cubillas García de la Torre, Damián¹, Quesada Sánchez, Marina Rosalía¹, Sáez Marín, Adolfo Jesús¹, Rodríguez Izquierdo, Antonia¹, Baumann, Tycho Stephan¹, Martínez Sánchez, Pilar¹, Sánchez Pina, José María¹, Calbacho Robles, María¹, Cortijo Cascajares, Susana¹, Martínez López, Joaquín¹, Jiménez Ubieta, Ana¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente. El 40% de los pacientes presentarán enfermedad refractaria o recaída. En pacientes no candidatos a trasplante (TAPH) las opciones terapéuticas son limitadas. Polatuzumab vedotina, un anticuerpo monoclonal conjugado anti CD79, en combinación con Rituximab y Bendamustina (RPB) está aprobado para el tratamiento de pacientes con LDCBG en recaída o refractario no candidatos a un TAPH gracias a los resultados del EC GO29365.

Objetivos: Describir la experiencia con el uso del esquema de QT RPB en vida real en el Hospital 12 de Octubre desde 2019 hasta la actualidad.

Metodos: Se recogen de forma retrospectiva los datos de 20 pacientes tratados con al menos 1 ciclo de RPB. Se define SG como tiempo hasta el éxito y SLP como tiempo hasta la progresión, recaída o muerte.

Resultados: Las características de los enfermos aparecen en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 20.6 meses, la mediana de SG es de 20.7 meses y la mediana de SLP de 11.7 meses (gráfica 1). En cuanto al análisis por subgrupos no se vieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de líneas previas, estado de recaída o refractariedad, ni según la intención de tratamiento (rescate o puente al TPH o CAR-T). La respuesta fue evaluada en 17 pacientes; de los cuales el 70% obtuvo respuesta (RC: 92%, RP: 8%), mientras que el 30% no han obtenido ningún tipo de respuesta (EE: 10%; EP: 20%). En 4 pacientes la intención del tratamiento fue como puente al trasplante alogénico y en 2 casos a terapia CAR-T. El 50% de ellos pudieron continuar terapia posterior con excelente resultado.

En cuanto a seguridad del fármaco (ver tabla 2), los principales efectos adversos fueron anemia (60%), trombopenia (65%) y la neutropenia (65%). 2 pacientes presentaron episodios de neutropenia febril, uno de ellos con una infección neumónica grave asociada. 1 paciente presentó una infección por VVZ. 3 pacientes (15%) presentaron polineuropatía de bajo grado, que no requirió ajuste de dosis ni discontinuación de tratamiento.

11 pacientes fallecieron durante el seguimiento, 8 de ellos por progresión, 2 por infección COVID-19 y uno por neumonía bacteriana.

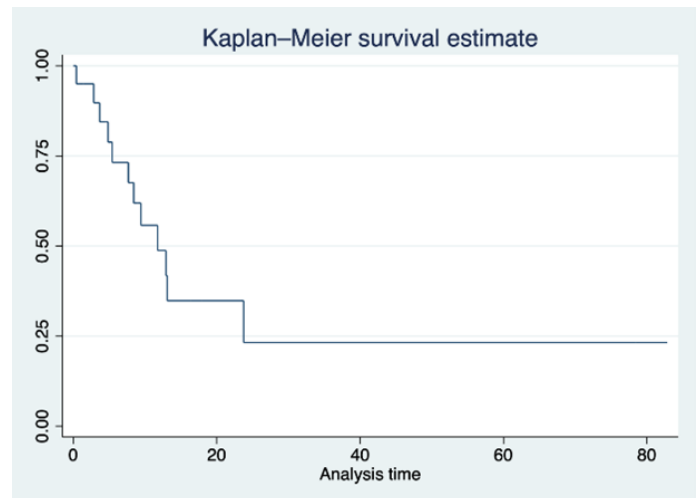
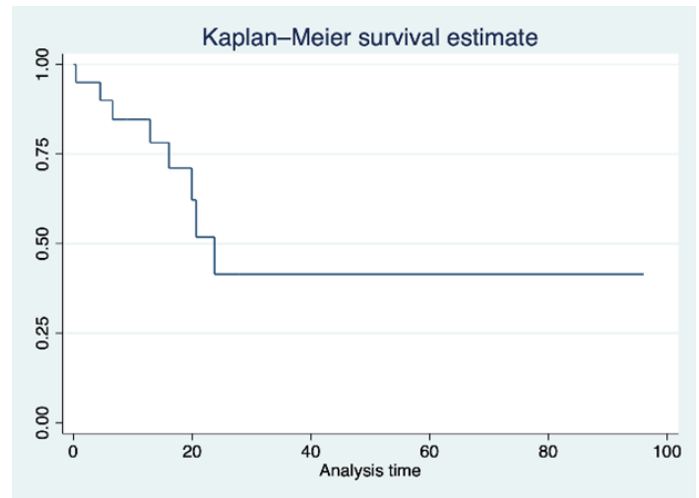
Conclusiones: A pesar del limitado número de pacientes, el tratamiento de rescate con RPB muestra excelentes resultados con adecuada toxicidad; con medianas de SLP y SG superiores a las que se arrojan en el EC GO29365. Adicionalmente este régimen podría ser una exitosa opción como puente a CAR-T o trasplante.

Tabla 1. Pacientes tratados con RPB en nuestro centro.

Edad	N
• > 60 años	12 (60%)
• < 60 años	8 (8%)
Sexo	
• Mujer	10 (50%)
• Varón	10 (50%)
Mediana de edad	64 (41-83)
Subtipo histológico LBDCG	
• GCB	9 (45%)
• ABC	11 (55%)
• Doble/triple Hit	3 (15%)
• Doble expresor	5 (25%)
• Transformado LNH de bajo grado	2 (10%)
• PTLT	2 (10%)
Detalles del tratamiento antes de Pola-BR	
• R CHOP	13 (65%)
• Da-R-EPOCH	1 (5%)
• R-hyper-CVAD	0 (0%)
• R-GEMOX	5 (25%)
• BURKIMAB	2 (10%)
• Rituximab	1 (5%)
• R- ESHAP	8 (40%)
• Lenalidomida	1 (5%)
• Ibrutinib	1 (5%)
• CAR-T	3 (15%)
• TASPE	2 (10%)
• Alo TPH	1 (5%)
Refractario	
• Sí	10 (50%)
• No	10 (50%)
Líneas de terapia anteriores	
• Ptes con 1 L	5 (25%)
• Ptes con 2 L	7 (35%)
• Ptes ≥3 líneas	8 (40%)
TASPE previo	
• Sí	2 (10%)
• No	18 (90%)
Estadio previo a tratamiento con Polatuzumab	
• I/II	2 (10%)
• III/IV	18 (90%)
IPI previo a tratamiento con Polatuzumab	
0-1	3 (15%)
2	4 (20%)
3	5 (25%)
4-5	8 (40%)
Síntomas B previos a Polatuzumab	
• Sí	9 (45%)
• No	11 (55%)
LDH previo a Polatuzumab	
• ≤UNL	12 (60%)
• >2x UNL	8 (40%)
Enfermedad extraganglional previo a Polatuzumab	
• Sí	13 (65%)
• No	7 (35%)
Intención de tratamiento	
• Rescate	6 (30%)
• Puente TPH/CART	14 (70%)

Tabla 2. Toxicidad

Citopenias	
• Anemia	12 (60%)
• Neutropenia	13 (65%)
• Trombopenia	13 (65%)
Infección	
• Neumonía	1 (5%)
• VVZ	1 (5%)
Neuropatía febril	2 (10%)
Toxicodermia	0 (0%)



CO-108

MANEJO PRECOZ DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS Y RESULTADOS DE LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T COMERCIALES EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Martín López, AA¹, Pérez López, E¹, Cabero Martínez, A¹, Prieto García, L¹, García Blázquez, M¹, Alaña García, M², Albala Martínez, N³, López Parra, M¹, Tamayo Alonso, P⁴, Díaz-González, LG⁴, Arias Rodríguez, P⁵, Esteban Velasco, C⁶, Blanco Muñoz, OJ⁷, Villarón Ríos, E¹, Yeguas Bermejo, A¹, Jiménez Cabrera, S⁸, Alcoceba Sánchez, M¹, Sánchez-Guijo Martín, F¹, Gutiérrez Herrero, S⁹, Martín Martín, L⁹, Gutiérrez Gutiérrez, N¹, Orfao, A¹⁰, Caballero Barrigón, MD¹, Martín García-Sancho, A¹, López Corral, L¹

¹Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL- Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca; ²Neurología, Hospital Universitario de Salamanca; ³Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Radiología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁶Cirugía General, Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca; ⁸Farmacología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁹Servicio Citometría, Universidad de Salamanca; ¹⁰Servicio Citometría, Universidad de Salamanca, IBSAL-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca

Introducción: La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti-CD19 es la estrategia terapéutica de elección para pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario (R/R) tras al menos 2 líneas de tratamiento. El síndrome de liberación de citocinas (SLC) es la complicación más frecuente tras la terapia CAR-T. Su gravedad es variable y se evalúa según la escala de gradación de la ASTCT, quienes también proponen su algoritmo de manejo.

Métodos: Se han incluido los pacientes con LDCBG R/R que fueron sometidos a terapia con células CAR-T comerciales en nuestro centro entre mayo de 2019 y diciembre de 2021. Las respuestas se evaluaron según la clasificación de Lugano 2014 y las toxicidades se clasificaron de acuerdo con los criterios ASTCT.

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes con LDCBG R/R tratados con axicabtagén ciloleucel (n = 24) o tisagenlecleucel (n = 18). Las características basales se muestran en la tabla 1. El 90.5% (n = 38) de los pacientes presentaron SLC tras la infusión del CAR-T, grado 1 en 28 casos (66.7%) y grado 2 en 10 (23.8%), con una mediana de duración de 4 días (1-9). El SLC comenzó en las primeras 24 horas (SLC precoz) en 12 enfermos (28.6%). Se administró Tocilizumab en la mayoría de los pacientes (81%, n = 34) [mediana de dosis: 2 (1-3)] y se empleó Dexametasona en 20 de ellos (47.6%). En nuestro centro, además de por SLC grado = 2, SLC grado 1 persistente >72 horas y fiebre refractaria, realizamos un manejo precoz del SLC en pacientes que presentan alto riesgo de desarrollar SLC grave, y por tanto, iniciamos Tocilizumab en las primeras 24-48 horas en estos casos. Seleccionamos este grupo de alto riesgo en base a los siguientes factores: pacientes de edad avanzada y/o frágiles, comorbilidades, tipo de constructo, alta carga tumoral, parámetros inflamatorios elevados e inicio precoz y/o rápida evolución del SLC. No hemos observado ningún caso de SLC grado 3 o superior. Este manejo precoz del SLC no ha supuesto mayor toxicidad neurológica (9 pacientes [21.4%] desarrollaron ICANS, grados 3-4 en 4 casos [9.5%]) ni menor expansión de las células CAR-T ni tasas de respuesta inferiores. En nuestra serie, las tasas de respuesta global (RG) y completa (RC) al día +30 tras la infusión del CAR-T fueron del 54.8% y 38.1%, respectivamente. En las tablas 2, 3 y 4 se exponen las variables que tienen impacto en estas respuestas. Tras una mediana de seguimiento de 7.9 meses (0.2-29.5), 22 (52.4%) pacientes habían progresado y 18 (42.9%) habían fallecido, la mayoría por progresión (n = 16). La supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) a los 12 meses fue del 42.8% y 53.8%, respectivamente (mediana SLP y SG de 3.3 y 14 meses) (figuras A y B).

Conclusiones: En nuestra experiencia, el manejo precoz del síndrome de liberación de citocinas podría evitar el desarrollo de SLC grave en pacientes de alto riesgo, sin incrementar la toxicidad neurológica y sin que ello afecte la respuesta a la terapia CAR-T.

Figura A (SLP):

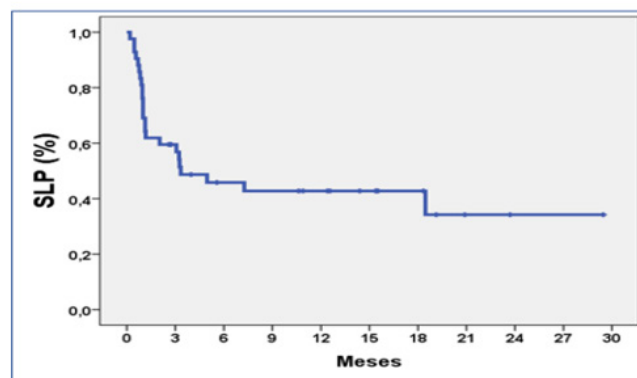


Figura B (SG):

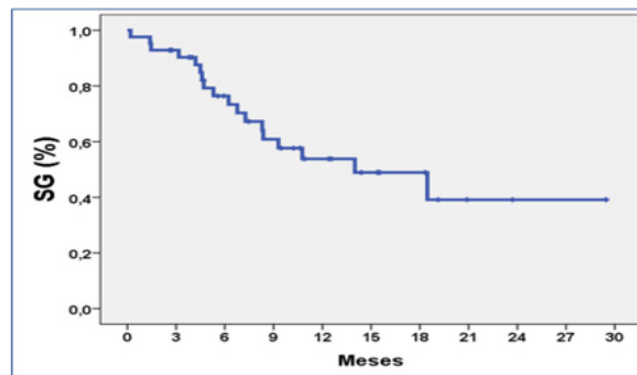


Tabla 1: Características basales de los pacientes

Pacientes LDCBG (N=42)	N (%)	Pacientes LDCBG (N=42)	N (%)
Edad (años), mediana (rango)	63 (32-76)	Trasplante autólogo previo	10 (23.8)
Edad >70 años	9 (21.4)	Refractario primario	21 (50)
Sexo (masculino)	26 (61.9)	Refractario según Scholar-1	35 (83.3)
Diagnóstico:		Tratamiento puente:	
- LDCBG NOS	34 (81)	- No	10 (23.8)
- Linfoma primario mediastínico	2 (4.7)	- Sí	32 (76.2)
- Linfoma doble/triple hit	5 (11.9)	Tipo de tratamiento puente:	
- Linfoma B alto grado	1 (2.4)	- Corticoides (+/- RT)	7 (16.7)
Linfoma folicular transformado	6 (14.3)	- Quimioterapia	25 (59.5)
Líneas previas de tratamiento:		Respuesta pre-linfodepleción:	
- 3 o más líneas	12 (28.6)	- Progresión	34 (81)
- Mediana de líneas (rango)	2 (2-7)	- RP / RC	6 (14.3) / 2 (4.7)

Tablas 2, 3 y 4: Variables con impacto en las respuestas al día +30 tras la infusión del CAR-T

	RC +1 mes - N (%)	p	RG +1 mes - N (%)	p
Número de líneas de tratamiento recibidas antes de la linfoaféresis	2 (N=29) 15 (51.7)	0.014	21 (72.4)	0.009
≥3 (N=11)	1 (9.1)		3 (27.3)	

	RC +1 mes - N (%)	p	RG +1 mes - N (%)	p
LBDCG refractario según criterios Scholar	NO (N=7) 6 (85.7)	0.007	7 (100)	0.017
SÍ (N=33)	10 (30.3)		17 (51.5)	

	RC +1 mes - N (%)	P	RG +1 mes - N (%)	p
Situación de la enfermedad antes de iniciar la QT de linfodepleción	RC (N=2) 2 (100)	0.055	2 (100)	0.036
	RP (N=6) 4 (66.7)		6 (100)	
	Progresión (N=32) 10 (31.2)		16 (50)	

SEHH - ERITROPATOLOGÍA

CO-109

REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS RARAS (REHEM-AR): CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, MANEJO Y COMPLICACIONES EN LA COHORTE DE PACIENTES CON BETA-TALASEMIA

Bardón Cancho, Eduardo J.¹, Benítez, David², Velasco, Pablo², García Morin, Marina¹, Pérez Rus, Gloria¹, Payán, Salvador³, Pérez, Inmaculada³, Ruiz Lobet, Anna⁴, Berruero, Rubén⁴, Senent, Leonor⁵, Argilés, Bienvenida⁵, Ortega Acosta, María José⁶, Peláez Pleguezuelos, Irene⁶, García de Andoín, Nagore⁷, Bermúdez, Mar⁸, Salido Fierrez, Eduardo J.⁹, Vázquez López, María de los Ángeles⁹, Granados Prieto, María José⁹, González Navarro, Pablo; Cella, Elena

¹HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN; ²Hospital Universitario Vall d'Hebron; ³Hospital Universitario Virgen del Rocío; ⁴Hospital Sant Joan de Deu; ⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ⁷Hospital Universitario Donostia; ⁸Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ⁹Hospital Universitario Torrecárdenas

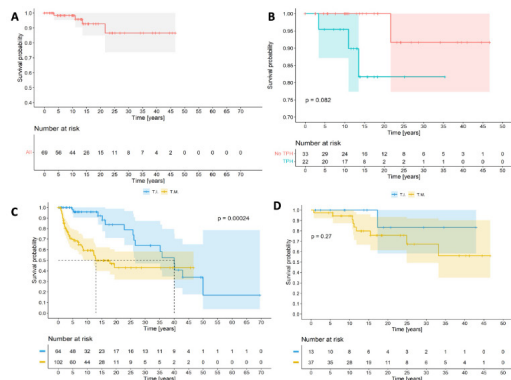
Introducción: En las dos últimas décadas, en gran medida por el avance de los movimientos migratorios desde áreas endémicas, ha aumentado el número de pacientes con hemoglobinopatías en seguimiento en las consultas de Hematología de nuestro país. Por este motivo ha surgido la necesidad de completar y oficializar la información epidemiológica de estos pacientes en España, mediante la creación de un registro nacional de hemoglobinopatías conocido como REHEM-AR (Registro Español de Hemoglobinopatías y Anemias Raras), auspiciado por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). El REHEM-AR recoge datos de pacientes con hemoglobinopatías cualitativas y cuantitativas, membranopatías, enzimopatías y otras anemias. En el presente trabajo se describirán y analizarán los datos de las cohortes de Talasemia mayor (TM) e intermedia (TI).

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico y ambispectivo, que incluye pacientes de cualquier edad con TM y TI registrados en REHEM-AR hasta el 31 de diciembre de 2020. Se presentan los datos demográficos y clínicos.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con Talasemia mayor e intermedia. Los datos de variables cualitativas se expresan en forma de frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan en forma de mediana y, entre paréntesis, rango intercuartílico y, entre corchetes, rango de datos.

Tipo de Hbpatía	Talasemia Mayor	Talasemia Intermedia	Total
Número de pacientes (%)	103 (38,0)	65 (24,0)	271 (100)
Ratio Hombre/Mujer	1,24	0,62	0,92
Vivos (%)	66 (64,1)	59 (90,1)	197 (72,7)
Fallecidos (%)	4 (3,9)	1 (1,5)	6 (2,2)
Seguimiento perdido (%)	33 (32,0)	5 (7,7)	68 (25,1)
Edad al diagnóstico (años)	0.63 (0.25, 1.51) [0.00-6.03]	6.78 (1.50, 27.88) [0.00-64.99]	1.00 (0.20, 3.92) [0.00-64.99]
Edad actual (años) ¹	13.86 (7.23, 20.06) [0.23-47.70]	31.75 (14.79, 46.78) [0.28-69.58]	12.63 (6.05, 22.46) [0.00-70.31]
Tiempo seguimiento (años)	13.29 (6.68, 18.33) [0.04-46.70]	8.77 (5.05, 19.33) [0.28-69.58]	7.92 (3.82, 15.67) [0.00-69.58]
Principales países de nacimiento paciente	España: 64 (62,1) Marruecos: 7 (6,8) Pakistán: 7 (6,8) Italia: 4 (3,9) Rumanía: 4 (3,9)	España: 38 (58,5) Marruecos: 3 (4,6) Italia: 3 (4,6) India: 3 (4,6)	
Principales países de nacimiento padre	España: 32 (31,1) Marruecos: 23 (22,3) Pakistán: 9 (8,7) Italia: 5 (4,8) Rumanía: 5 (4,8)	España: 25 (38,5) Marruecos: 8 (12,3) Pakistán: 4 (6,1) Argelia: 2 (3,1) Colombia: 2 (3,1) Rumanía: 2 (3,1)	
Principales países de nacimiento madre	España: 33 (32,0) Marruecos: 23 (22,3) Pakistán: 9 (8,7) China: 5 (4,8) Rumanía: 5 (4,8)	España: 25 (38,5) Marruecos: 8 (12,3) Pakistán: 4 (6,1) Argelia: 2 (3,1) Colombia: 2 (3,1) Rumanía: 2 (3,1)	

Hbpatía: hemoglobinopatía
¹Sólo para pacientes activos



Resultados: De los 1741 pacientes que incluye el REHem-AR, se identificaron 168 talasemias desde 24 centros tras excluir los duplicados. De estos, 103 pacientes eran TM (61,4%) y 65 TI (38,6%). Las características demográficas se muestran en la tabla 1. En la TM el motivo de diagnóstico principal fue la clínica de anemia (77,7%) y el 11,6% se diagnosticaron por cribado neonatal de anemia falciforme. La curva de supervivencia en TM se muestra en la figura 1A y en función de TPH en la figura 1B.

Respecto al manejo en TM y TI, las características del tratamiento quelante se resumen en la tabla 2A. Se indicó la esplenectomía en 16 pacientes (15,5%) a una edad mediana de 9,2 años (6,3, 12,0). En 5 pacientes se realizó colecistectomía (4,9%), a una edad mediana de 17,5 años

Tipo de Hbpatía	Talasemia Mayor (N=103)	Talasemia Intermedia (N=65)
Tratamiento quelante (%)	80 (77,7)	23 (35,4)
- Deferasirox	71 (88,7)	23 (100,0)
- Deferasaxina	47 (58,7)	6 (28,1)
- Deferipirona	18 (22,3)	6 (28,1)
Nº de quelantes utilizados¹:		
- 1	35 (43,7)	14 (60,9)
- 2	34 (42,5)	6 (28,1)
- 3	11 (13,7)	3 (13,0)
Edad primer quelante	2.7 (1.9, 7.6) [1.2-37.1]	24.4 (11.9, 39.2) [2.2-55.7]
Fármaco primer quelante:		
- Deferasirox	60,8%	77,3%
- Deferasaxina	33,8%	38,2%
- Deferipirona	5,4%	4,5%
Edad segundo quelante	6.2 (2.8, 12.6) [0.5-38.3]	34.6 (26.3, 49.1) [5.8-56.2]
Fármaco segundo quelante:		
- Deferasirox	52,8%	50,0%
- Deferasaxina	22,2%	0,0%
- Deferipirona	25,0%	50,0%
Edad tercer quelante	13.8 (8.9, 20.2) [6.2-33.9]	50.9 (29.9, 65.0) [8.8-59.2]
Duración tratamiento:		
- Deferasirox	6.3 (3.0, 13.4) [0.2-40.2]	3.6 (2.1, 7.4) [0.1-16.4]
- Deferasaxina	6.3 (3.3, 10.4) [0.2-24.9]	3.6 (1.5, 6.4) [0.1-13.4]
- Deferipirona	7.2 (3.9, 16.0) [0.0-40.2]	5.1 (2.6, 9.7) [2.9-16.4]
- Deferipirona	1.3 (0.6, 2.8) [0.2-11.3]	0.6 (0.3, 1.9) [0.0-3.3]

Tipo de Hbpatía	Talasemia Mayor (N=103)	Talasemia Intermedia (N=65)
Hemodéresis	64 (62,1)	18 (27,7)
3.2 (1.6, 6.0)	26.1 (15.7, 37.9)	
21 (20,2)	13 (20,0)	
Distonipatia (DXM 2.Score < 2)	16.7 (14.9, 28.4)	35.6 (26.6, 48.0)
17 (16,3)	1 (1,5)	
Alteraciones hormonales	11.4 (6.5, 14.2)	12.1 (10.8, 12.4)
11 (10,7)	0 (0,0)	
Hipoglucemia alta o diabetes	7.7 (5.4, 12.7)	4 (6,1)
9 (8,7)	0 (0,0)	
Hipoparatiroidismo	12.3 (11.5, 15.4)	12.3 (12.0, 12.4)
3 (2,9)	0 (0,0)	
Ast. hormonas tiroideas	12.3 (12.2, 14.0)	0 (0,0)
0 (0,0)	0 (0,0)	
Ast. cortisol	0 (0,0)	8.1 (8.1, 8.1)
5 (7,7)	0 (0,0)	
Alimentación	6.4 (4.0, 29.4)	7.0 (5.5, 12.9)
13 (12,6)	3 (3,1)	
Talla < 2 DS	11.4 (7.9, 12.8)	1.8 (0.9, 2.7)
12 (11,9)	2 (3,1)	
HTA/hipertopía	14.7 (6.5, 16.8)	49.7 (44.0, 55.4)
10 (9,7)	3 (4,6)	
Hepatitis vírica	1.4 (0.6, 2.7)	3.0 (2.5, 4.0)
9 (8,7)	13 (20,0)	
Litiasis biliar	16.4 (12.7, 22.6)	30.4 (28.0, 39.6)
7 (6,8)	6 (9,2)	
Cardiopatía	21.6 (15.4, 36.5)	27.7 (6.4, 45.8)
3 (2,9)	1 (1,5)	
Trombosis	18.0 (9.3, 25.1)	37.3 (30.9, 41.0)
1 (1,0)	0 (0,0)	
ACV	4.0 (4.0, 4.0)	0 (0,0)
1 (1,0)	2 (3,1)	
Hipertensión pulmonar	9.9 (8.5, 26.9)	12.8 (24.5, 41.4)
0 (0,0)	1 (1,5)	
Síndrome hiperhemolítico	0 (0,0)	6.9 (6.2, 7.6)

(15.6, 20,2) y con un intervalo mediano entre el diagnóstico de litiasis biliar y la cirugía de 1.0 años (0.7, 1.1). Cuarenta y un pacientes con TM (39,8%) fueron sometidos a TPH, a una edad mediana de 6.4 años (4,4, 9,5). Cinco pacientes (12,2%) han presentado o presentan signos y síntomas de enfermedad injerto contra receptor (EICR) crónico. El 51,5% de los trasplantados presentan un quimerismo completo, mientras el 24,2% presentan un quimerismo mixto. Ocho pacientes sufrieron un rechazo del injerto. Sólo un paciente con TI (1,5%) con diagnóstico de deltatbeta0-talasemia/beta0talasemia doble heterocigoto fue sometido a TPH a la edad de 8.2 años.

Las principales complicaciones sufridas por los pacientes y su edad de presentación se muestran en la tabla 2B. Las curvas de Kaplan-Meier del diagnóstico de hemodéresis y de resultado patológico en la RM cardíaca T2* se muestran en la Figura 1C y D, respectivamente.

Conclusiones: Los registros de pacientes facilitan poder comparar datos entre las muestras poblaciones de diferentes países, así como sensibilizar y promover los conocimientos epidemiológicos acerca de estas enfermedades raras. Además, mediante el seguimiento prospectivo se puede dibujar la evolución de la enfermedad, prestando atención a las diferentes complicaciones que pueden ir apareciendo, y favorecer así la transición de estos pacientes entre la atención pediátrica y la adulta.

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a una beca educativa proporcionada por Novartis España.

CO-110

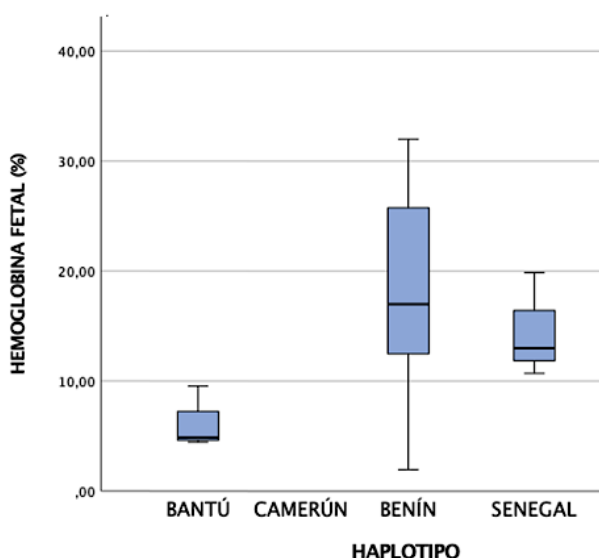
FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. RELACIÓN DE LOS HAPLOTIPOS Y LOS POLIMORFISMOS EN EL CLÚSTER BETA, BCL11A Y HBS1L-MYB

Ropero, Paloma¹, Peral, Miriam;González, Fernando A;Nieto, Jorge M¹, Villegas, Ana;Sánchez, Luis², Martín, Horacio;Estival, Pablo;Escribano, Silvia;Calo, Aída;Gómez, Miguel;Colás, Blanca;Rochas, Sara¹, Benavente, Celina;Grupo Español de Eritropatología³

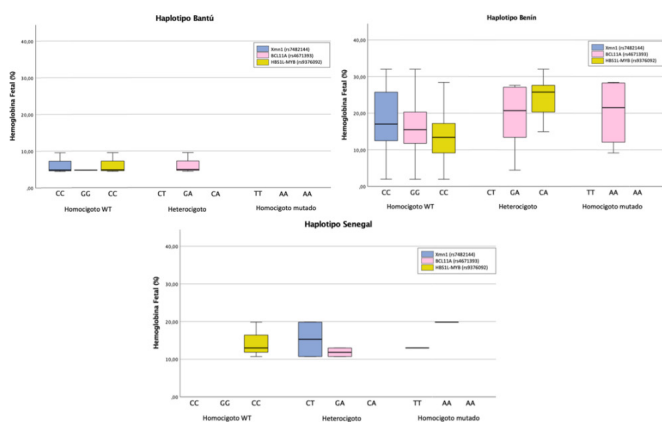
¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria HCSC; ²Departamento de Biodiversidad, Ecología y Evolución. Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid; ³Grupo Español de Eritropatología

Introducción: En la enfermedad de células falciformes (ECF) los niveles elevados de Hb F se han convertido en el predictor más robusto de un fenotipo más favorable, de modo que pacientes con mayores niveles de HbF pueden tener una enfermedad más leve (menos crisis dolorosas, menor morbilidad y mayor supervivencia). La producción y concentración de HbF son rasgos altamente heredables, el 89% de la variabilidad se debe a factores genéticos, el 11% restante a factores como edad, sexo y factores ambientales desconocidos. La estrategia es encontrar fármacos que activen la producción de HbF. El más utilizado es la hidroxiurea, la mayoría de los pacientes responden adecuadamente, sin embargo, existe entre un 10-20% de adultos que muestran una respuesta mínima y requieren concentraciones muy elevadas para alcanzar niveles de HbF suficientes que minimicen los síntomas de la enfermedad. Esta variabilidad de respuesta parece ser debida, entre otras causas, a los niveles basales de Hb F, regulados genéticamente por haplotipos del clúster β-globina, y tres QTLs: Xmn1 del locus β-globina, del cromosoma 11p15, CL11A en el cromosoma 2p15 y la región intergénica HBS1L-MYB en el cromosoma 6q23. Nuestro objetivo es ver si existe relación directa entre estos QTLs y los haplotipos y si los haplotipos relacionados con

VARIACIÓN DE Hb F DEPENDIENDO DEL HAPLOTIPO



	XmnI (rs7482144)			BCL11A (rs4671393)			HBS1L-MYB (rs9376092)	
	CC	CT	TT	GG	GA	AA	CC	CA
Frecuencia	24 (88,9%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)	11 (40,7%)	5 (18,4%)	21 (77,8%)	6 (22,8%)



la menor gravedad por tener valores aumentados de Hb F, presentan un mayor número de estos SNPs.

Métodos: 27 pacientes con ECF en homocigosis, sin otra patología asociada y sin tratamiento con hidroxiurea. Estudio hematimétrico y recuento de reticulocitos. Cuantificación de Hb A2, HbF y HbS. Genotipado de los haplotipos del clúster β y de los QTLs mediante amplificación y digestión con enzimas de restricción (PCR-RFLP) y secuenciación de Sanger. El análisis estadístico de los datos mediante SPSS IBM Statistics.

Resultados: Haplotipos Benín (51,8%), Bantú (7,4%), Senegal (5,6%) y Camerún (1,8%). Los niveles de HbF entre los haplotipos del clúster β aparecen en la Tabla 1. En cuanto al genotipado de los SNPs se presentan en la Tabla 2 y la relación entre los SNPs, haplotipos del clúster β y los niveles de HbF quedan recogidos en la Tabla 3.

Conclusiones: Los individuos con una o dos copias del haplotipo Bantú presentan los niveles de Hb F más bajos, aproximadamente del 5%, mientras que los individuos con los niveles más altos son Benín y Senegal, aproximadamente el 15%. La distribución de Hb F entre los tres genotipos del SNP XmnI localizado en el clúster de β-globina, sugieren una tendencia hacia niveles superiores cuando el alelo mutado T está presente. En cuanto a los genotipos del SNP BCL11A, se reportó mayor variabilidad. El alelo mutado A está presente en 11 (40,7%) individuos de manera heterocigota y en 5 (18,4%) de manera homoci-

gota (genotipo GA y AA, respectivamente). Este SNP está asociado a mayores niveles de Hb F. Del SNP HBS1L-MYB sólo se han reportado dos genotipos de los tres posibles, sin ningún homocigoto para el alelo mutado A. Es la única variable que presenta asociación estadísticamente significativa con los niveles de Hb F con una p-valor<0,05.

Se ha encontrado una relación directa entre los haplotipos y el número de SNPs, reportándose que los haplotipos con niveles más elevados de HbF y con ello un fenotipo menos severo, presentaban mayor número de SNPs. En este sentido sería importante determinar si el aumento de HbF por la hidroxiurea podría estar condicionada por el haplotipo y los SNPs, para predecir la posible respuesta del tratamiento.

CO-111

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UNA NUEVA DELECIÓN CAUSANTE DE ALFA TALASEMIA EN UN PACIENTE GEORGIANO

ARAMBARRI OYARZABAL, AMAIA¹, ARRIETA AGUILAR, JULIA², CASADO SÁNCHEZ, MARIA³, MORENO GAMIZ, MAITE², DEL ORBE BARRETO, RAFAEL ANDRES²

¹HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA; ²HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

Introducción: La alfa talasemia es un trastorno hereditario autosómico recesivo caracterizado por una anemia hipocrómica microcítica. Es causada por una síntesis defectuosa de la α-globina, provocada por mutaciones que afectan a los genes que controlan este proceso.

El bloque multigénico o clúster de las globinas de tipo α se localiza a 150 kb del telómero del cromosoma 16 (16p13.3) y contiene tres genes de globina codificadoras (HBZ, HBA1 y HBA2); dos genes de función desconocida (HBM y HBQ1) y dos pseudogenes (HBZP y HBAP1). Siguiendo, en dirección 5'-3', el siguiente orden: HBZ-HBZP-HBM-HBAPQ-HBA2-HBA1-HBQ1.

Hasta la fecha se han notificado más de 120 mutaciones diferentes, la mayoría de ellas deleciones de longitudes variables que afectan al locus de la globina α. En este trabajo reportamos el hallazgo de una nueva deleción de aproximadamente 16.3 kb que afecta al clúster genético de la α-globina.

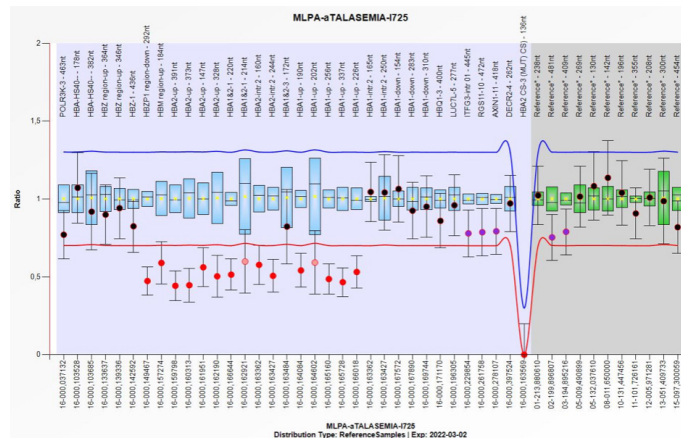
Paciente: Varón de 31 años, procedente de Georgia, con los siguientes parámetros hematológicos: número de hematíes 5.71*10⁶/uL, hemoglobina (Hb) 122g/L, volumen corpuscular medio (VCM) 66.6fL, concentración hemoglobina corpuscular media 320g/L, sin parámetros de ferropenia.

Métodos: El estudio molecular para identificar las deleciones en el clúster del gen α se realizó mediante la prueba de amplificación de sonda dependiente de la ligadura multiplex (MLPA). Para ello se utilizó el kit SALSA MLPA, P140-C1 HBA (MRC-Holanda, Países Bajos). La normalización de los datos del MLPA se efectuó utilizando MRC-Coffalyser v.210604.1451 (MRC-Holland, the Netherlands).

El estudio de las mutaciones puntuales, responsables de la mayoría de los defectos moleculares en la β-talasemia, se realizó mediante secuenciación directa del gen HBB.

Para la búsqueda de mutaciones ya identificadas se han utilizado los bases de datos ClinVAR, Ithantet y HbVAR.

Resultados: Identificamos una reducción del 50% en el número de copias en el clúster del gen α, desde la sonda 292nt (entre HBZ y HBZP1,



sitio de unión NG_000006.1 20361-20362) hasta la sonda 226nt (0.6 kb antes de *HBA1*, sitio de unión NG_000006.1 36907-36908). Esto implica una delección de aproximadamente 16.3 kb que incluye los genes *HBZP1*, *HBAP2*, *HBAP1* y *HBA1* (imagen 1).

No se detectó ninguna mutación en el clúster del gen β .

Conclusión: En la revisión llevada a cabo hemos identificado el reporte de una delección de 16.6 kb que elimina una proporción significativa del clúster de la globina α , incluyendo los genes *HBZ1*, *HBM*, *HBA1P1* y *HBA2* (1). A diferencia de nuestro caso, esta mutación se detectó en dos pacientes de origen vietnamita y ambos presentaban alteraciones hematológicas leves: Hb 128 y 124 g/L y VCM 84.8 y 89.4fL respectivamente.

En las talasemias, las mutaciones son características de cada región. En este caso no se ha encontrado información acerca de la distribución de las variantes causantes de la α -talasemia en Georgia.

Los constantes desplazamientos de la población han hecho que la distribución de la talasemia haya cambiado, suponiendo un desafío diagnóstico y terapéutico en aquellos países que anteriormente se consideraban no endémicas. Así, este nuevo hallazgo amplía el espectro de las alteraciones moleculares de la α -talasemia, destacando la importancia del estudio molecular para el diagnóstico definitivo y para la consiguiente comprensión del fenotipo clínico.

Referencias: 1.- Rugless, Michelle J et al. "A large deletion in the human alpha-globin cluster caused by a replication error is associated with an unexpectedly mild phenotype." *Human molecular genetics* (2008).

CO-112

RESPUESTA DE LOS ESFEROCITOS A LOS CAMBIOS OSMÓTICOS MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO

Sánchez Villalobos, M¹, Beltrán Videla, A¹, Salido Fierrez, E¹, Algueró Martín, MC¹, Serrano Jara, C¹, Heredia Cano, A¹, Navarro Almenzar, B¹, Poveda García, A¹, Torchia Esteban, M¹, Fernández Poveda, E², Moraleda Jiménez, JM¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Santa Lucía

Introducción: El diagnóstico de las membranopatías hereditarias se basa en el empleo de test indirectos que demuestran la alteración en la relación superficie/volumen y la capacidad osmótica del hematíe. El estudio de la deformabilidad por ectacitometría es la técnica de referencia en la valoración de la capacidad de deformación del hematíe en un gradiente osmótico, sin embargo, la disponibilidad de esta técnica en la práctica clínica es limitada.

Objetivo: Evaluar mediante citometría de flujo (CMF) el comportamiento de los eritrocitos ante distintas osmolaridades simulando la prueba de ectacitometría de gradiente osmótico, y compararlo con la técnica diagnóstica de referencia en esferocitosis: EMA (eosín-5-mailemida).

Metodología: Se estudiaron 30 individuos sanos (29 adultos, 1 niño) y 5 de pacientes con esferocitosis hereditaria (EH) (4 adultos, 1 niño). A partir de los datos del hemograma se realizó una dilución en suero fisiológico (SF) 0,9% para obtener la misma concentración de partida de dilución madre (DM) mediante la siguiente fórmula: DM = 130/(Nº de eritrocitos 10⁶/µl) en 1000µl de SF 0,9%. De la DM se realizó una segunda dilución de trabajo en un tubo de citometría con 10ul de DM en 400ul de suero fisiológico.

La CMF se realizó en un citómetro BD-LSR Fortessa X-20 de Beckton-Dickinson. El protocolo de adquisición se ajustó con los parámetros de Forward-Scatter (FSC) y Side-Scatter (SSC) en forma logarítmica, aunque se mantuvieron activos los parámetros lineales. En el protocolo se activó la parada por tiempo a 500s, indicando ventanas de adquisición cada 30 segundos, de tal forma que para comprobar el comportamiento eritrocitario en medio hipoosmolar, se realizaba una pausa con rotación con adicción de 100ul de H2O disminuyendo la osmolaridad en cada punto: 308, 246, 205, 176, 136, 123 y 112 mOsm/Kg. Para la realización de la curva hiperosmolar, se añadieron en cada pausa 100 µL de una solución de NaCl con una osmolaridad de 0.23 Osm/Kg, aumentando en cada punto la osmolaridad en 308, 422, 504, 590, 620, 656, 701 y 777 mOsm/Kg.

Resultados: Las figuras representan la variación del FSC de la población de eritrocitos. La figura 1 corresponde a un control sano y la figura 2 a un paciente con EH.

De cada región con una concentración osmolar determinada, se recogieron dos parámetros en escala lineal, el Forward-Scatter heigh y el

Side-heigh para calcular el índice de elongación (IE) mediante la siguiente fórmula: IE = (FSC - SSC) / (FSC + SSC).

En los gráficos se representa la variación del IE con respecto a la osmolaridad para sanos y enfermos. El IEmax se obtuvo a 308 mOsm/Kg.

En la tabla se muestra media y DS en el test EMA (% pérdida fluorescencia) y del IEmax, tanto en controles como en enfermos. Empleando curva ROC, la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas fue idéntica en nuestra población, encontrando el punto de IE de 0,101 como el de mayor discriminación. La diferencia del IEmax entre ambas poblaciones fue estadísticamente significativa (p < 0,0001).

	EMA	IE
ESFEROCITOSIS	31,9 (4,2)	0,092 (0,015)
CONTROLES	N/A	1,45 (0,033)

Conclusiones: Mediante CMF se puede estudiar la deformabilidad de los hematíes en diferentes medios osmóticos.

Encontramos claras diferencias en el comportamiento entre controles y pacientes con EH.

Es preciso confirmar los resultados en una población más amplia, establecer su utilidad diagnóstica y poder comparar con la ectacitometría de gradiente osmótico para valorar su reproducibilidad.

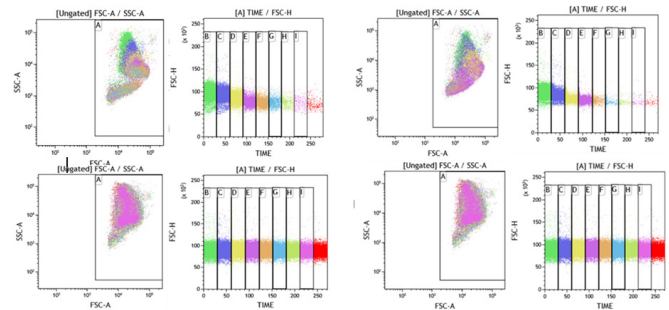
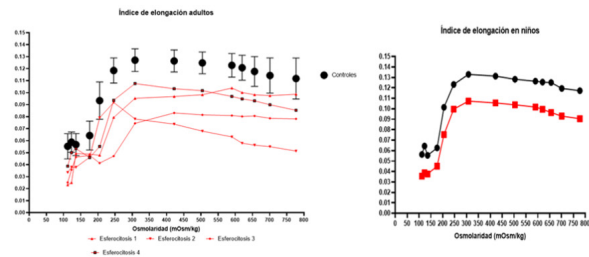


Figura 1.

Figura 2.



CO-113

EFFECTIVIDAD DE UN PROTOCOLO ASISTENCIAL PARA REDUCIR LA ANEMIA FERROPÉNICA COMO CAUSA DE RECHAZO EN DONANTES DE SANGRE VOLUNTARIOS

García Erce, José Antonio¹, Aranguren, Alicia¹, Ganuza, Arantxa¹, Del Castillo, Cristina¹, Urra, María Jesús¹, Zabalegui, Ascención²

¹BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE NAVARRA; ²Hospital Universitario de Navarra

Introducción: Niveles de hemoglobina por debajo de los límites comúnmente admitidos son la causa más común de rechazo, ya sea en primeros donantes como en los donantes habituales. En este sentido, las donantes mujeres en edad fértil son las que constituyen el colectivo de mayor riesgo. Hace siete años (2805205) el Comité Científico de Seguridad Transfusión emitió un acuerdo titulado "DONACION DE SANGRE Y FERROPENIA" con 13 recomendaciones.

Objetivo: Desarrollo de un plan plurianual para aplicación progresiva de las recomendaciones del CCST para reducir la tasa de rechazo global, el número de donantes rechazados por anemia, reducir la incidencia de anemia y déficit de hierro.

Material y Métodos: Se revisó y validó una nueva técnica de escrutinio pre donación. Se procedió a implementar un protocolo para estudio de nivel subóptimo de hemoglobina (hb), tanto pre donación como post donación, así como ante la presencia de alteraciones hema-

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Exclusiones	3681	4387	4613	4982	4041	4169	3925	3337	3429
Mujeres exclu	2240	2475	2610	2937	2399	2401	2121	1838	1962
Hombre exclu	1441	1912	2003	2045	1642	1768	1804	1499	1467
*Hb subóptim	1606	1488	1377	1794	1257	878	711	376	461
(%)	43,62	33,92	25,85	36,01	31,13	21,06	18,11	11,27	13,44
Mujer	1233	1067	1035	1322	987	709	535	266	355
Hombre	373	421	342	472	256	199	176	110	106
Anemia mujer	55,04%	43,11%	39,66%	45,01%	41,14%	29,53%	25,22%	14,47%	18,09%
Anemia homb	25,88%	22,02%	17,07%	23,08%	15,59%	11,26%	9,76%	7,34%	7,23%
Estudios anemia					1				
Mujer					239	405	400	315	369
Hombre					167	270	254	183	230
Ratio Estudios/Anemias					0,00	0,19	0,46	0,56	0,84
Mujer					0,00	0,17	0,38	0,47	0,69
Hombre					0,00	0,20	0,68	0,83	1,20

timétricas en el hemograma. Se remitió información a los Directores de Centro de Salud. Se integró en historia clínica informática los estudios de anemia y los informes asociados. Se redactaron unas recomendaciones nutricionales, dietéticas y de cuidados adaptadas a cada tipo de donante. Se dirigió donantes a donación de aféresis.

Resultados: La Tabla recoge la evolución de la tasa de rechazo global, los rechazos por "anemia", el porcentaje de rechazos por anemia, estudios de anemia realizados, ratio.

Respecto a 2016 se ha reducido un 31,17% los rechazos (-33,2% en mujeres y 28,26% en hombres); un 74,30% los donantes con "anemia". Se ha reducido un 62,68% la tasa de rechazo global; un 73,15% la tasa de rechazo por anemia (en mujeres un 59,80% y en hombres un 68,69%)

Comentarios: Consideramos fundamental un protocolo asistencial de estudio y prevención precoz de la ferropenia y anemia en donantes para reducir los rechazos y asegurar su fidelización, además de la labor sociosanitaria implícita.

CO-114

ESTUDIO Y POSIBLE DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS QUE PRESENTAN ACTIVIDADES DE ADAMTS13 ENTRE EL 5-10%.

Rochas López, Sara¹, Martínez Nieto, Jorge¹, Ropero Gradilla, Paloma¹, Escribano Serrat, Silvia¹, Colás Lahuerta, Blanca¹, Gómez Álvarez, Miguel¹, Gulino, Horacio Martín¹, Calo Pérez, Aída¹, Estival Monteliú, Pablo¹, Chamorro Fernández, Antonio Javier², Mingot, María Eva³,

García Gala, Jose María⁴, Vega Cabrera, María Cristina⁵, García, María del Carmen⁶, Amores Hernández, Irene⁵, Churruga Sarasqueta, Juan⁷, Bonete Román, Mónica⁸, González Fernández, Ataulfo¹, Villegas Martínez, Ana¹, Benavente Cuesta, Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Hospital Virgen del Rocío; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias; ⁵Hospital Universitario la Paz; ⁶Hospital Costa del Sol; ⁷Hospital Infanta Leonor; ⁸Hospital Universitario Virgen de la Macarena

Introducción: La Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) es una emergencia hematológica caracterizada por un déficit severo de ADAMTS13. Dependiendo de la publicación consultada, la deficiencia de ADAMTS13 se define tanto como una actividad <5% o <10%. Todo esto genera una incertidumbre en el diagnóstico cuando se presentan casos con actividades comprendidas en ese rango (5-10%).

Objetivos: Definir el porcentaje de pacientes con Microangiopatía Trombótica (MAT) que presentan actividades ambiguas en una cohorte amplia y buscar una explicación a los niveles de ADAMTS13 que presentan dichos pacientes.

Métodos: En nuestro hospital se han recibido 2999 muestras de 2017 pacientes con MAT para la determinación de ADAMTS13 (ELISA, Technoclone). Se han seleccionado los casos con actividades entre el 5-10% al diagnóstico y se han estudiado las siguientes variables: score para la PTT, condiciones clínicas asociadas, actividad de ADAMTS13 al debut y en respuesta completa (RC), tratamiento y respuesta al mismo, inhibidor de ADAMTS13, IgG anti-ADAMTS13 y genética de ADAMTS13.

Resultados: La distribución de los resultados de actividad de ADAMTS13 aparece en la Figura 1. De las muestras para diagnóstico, solo se identificaron 8 pacientes con actividades entre el 5-10%.

3 de los 8 pacientes (#1-3) tienen un diagnóstico final de PTT adquirida al presentar inhibidor o anticuerpos IgG antiADAMTS13. Otro paciente presentó una mutación patogénica en homocigosis en el gen ADAMTS13, por lo que se estableció un diagnóstico de PTT congénita (#4) (Tabla 1).

En los 4 casos restantes no se puede establecer un diagnóstico claro de PTT. Dos de estos casos (#5 y #6) son pacientes con MAT asociada a sepsis, que no cumplen scores de PTT, no presentan autoinmunidad

Tabla 1. Pruebas diagnósticas y evolución de los pacientes.

ID	Condiciones asociadas	TTO	Respuesta	Score PTT (ASAP*)	Actividad ADAMTS13 en el episodio (%)	Actividad ADAMTS13 en RC (%)	INH	IgG Anti-ADAMTS13	Genética (ADAMTS13)	Diagnóstico más probable
#1	Enfermedad autoinmune	Inmunoterapia	Sí	Cumple	9.5	87	Positivo	Negativo	Normal	PTTa
#2	Ninguna	RP	Sí	No cumple (Plq > 44 10 ³ /uL)	5.5	36	Negativo	Positivo	Normal	PTTa
#3	Cirrosis	PFC Transfusiones	No (éxito)	No cumple (Cr > 2g/dL)	9.8	-	Negativo	Positivo	Normal	PTTa
#4	Embarazo	RP	Sí	Cumple	8.48	8	Negativo	Negativo	(c.2930G>A, p.C977Y) en homocigosis (P)	PTTc
#5	Neoplasia y sepsis	RP y Rituximab	Sí	No cumple (Plq > 44 10 ³ /uL)	9	44	Negativo	Negativo	Normal	MAT asociada a sepsis
#6	Sepsis	RP	Sí	No cumple (Cr > 2g/dL)	9.5	90	Negativo	Negativo	Normal	MAT asociada a sepsis
#7	Postparto	No	Sí	Cumple	7.4	32	Negativo	Negativo	c.1261C>T (Arg421Cys) en heterocigosis (PP)	¿?
#8	Vasculitis y Síndrome Good Pasture	RP y Rituximab	Sí	No cumple (Cr > 2g/dL)	9	37	Negativo	Negativo	c.1978C>T (Arg660Trp) en heterocigosis (PP)	¿?

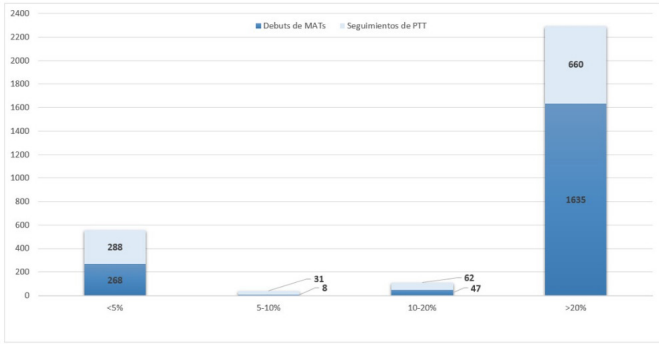
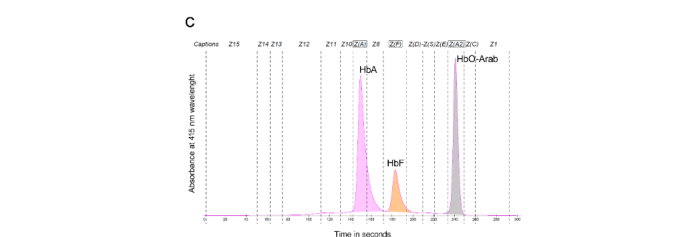
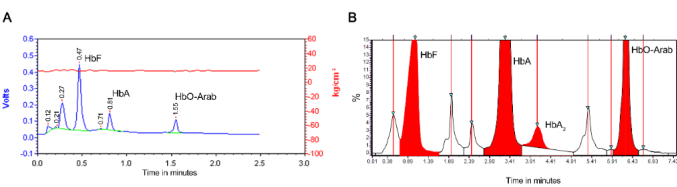
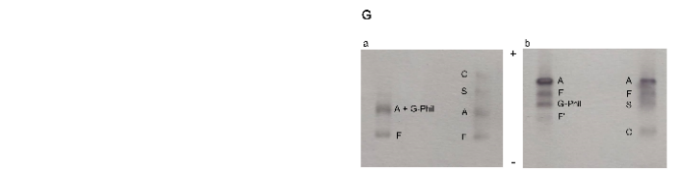
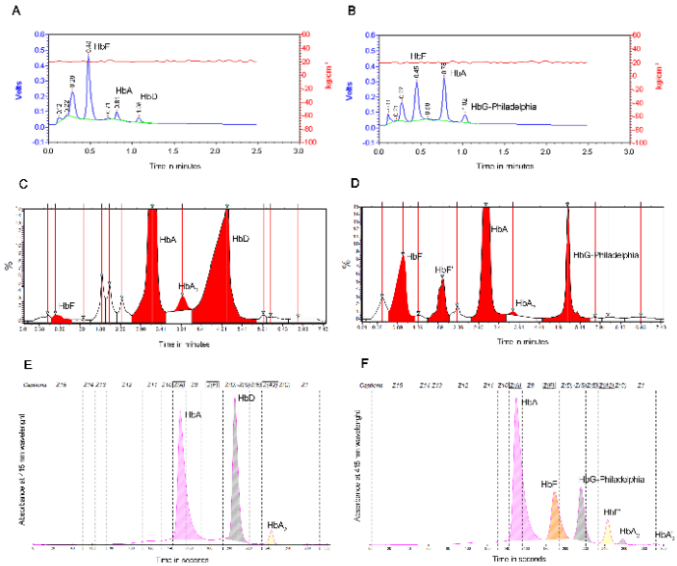


FIGURA 1. Distribución por rangos de actividad de ADAMTS13 en 2999 determinaciones. La mayoría de determinaciones resultan en actividades menores al 5% (un 18,3% de las determinaciones) o mayores al 10% (80,1% de las determinaciones). Solo el 0,4% de las determinaciones de diagnóstico mostraron actividades en el intervalo del 5-10% (excluidos los seguimientos y recaídas de pacientes previamente diagnosticados de PTT).



contra ADAMTS13 ni mutaciones genéticas. Los últimos casos (#7 y #8), con un cuadro leve de MAT, sin inhibidor ni IgG, presentaron únicamente una mutación en heterocigosis en ADAMTS13.

Conclusiones: El número de determinaciones con actividades del 5 al 10% al diagnóstico es muy bajo (0.4% del total), sin embargo, un resultado en este rango puede ser problemático, ya que no se puede concluir que todos estos pacientes tengan una PTT. La sepsis es una causa bien establecida de MAT, que en general se asocia a niveles reducidos de ADAMTS13 (48.8% en sepsis vs 62.7% en otras MATs; $p < 0.001$; U Mann-Whitney) en nuestra cohorte y en otras. Una actividad del 5 al 10% en un paciente con sepsis no debería ser considerada inequívocamente como una PTT, a no ser que se encuentren indicios de autoinmunidad contra ADAMTS13.

El papel de las mutaciones en heterocigosis en ADAMTS13 no está claro y es un campo a estudiar en el futuro. La recuperación parcial de los niveles de actividad en RC indica que estos dos pacientes no tienen mutaciones adicionales en ADAMTS13 que no hayamos detectado. Es plausible que algunos casos heterocigotos puedan presentar de forma reversible niveles de actividad menor al 10% ante un disparador potente (postparto, vasculitis, etc.).

7 de los 8 pacientes se recuperaron del cuadro de MAT, algunos incluso sin recibir terapia plasmática (#1 y #7), lo que sugiere que la gravedad de la MAT podría ser menor en algunos de estos casos con actividad residual. En el paciente que fallece, los niveles de actividad estaban falsamente aumentados por las transfusiones de sangre e infusiones de plasma previas a la extracción de la muestra, probablemente enmascarando un déficit más severo de ADAMTS13 (<5%) en un paciente con una presentación clínica muy compleja (#3).

CO-115

ALGUNAS DIFERENCIAS EN LOS RESULTADOS ENTRE EL CRIBADO Y LA CONFIRMACIÓN EN UN PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

Sánchez Llorca, Paula¹, Núñez Jurado, David², Palma Vallengano, Antonio³, Pérez de Soto, Inmaculada¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla; ²Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción: El cribado neonatal de enfermedad de células falciformes (ECF) está implementado en todas las comunidades autónomas españolas. Las técnicas de estudio permiten también la detección de otras hemoglobinopatías, incluyendo el estado de portador. Los cientos de hemoglobinopatías estructurales existentes pueden ser caracterizadas de diferente modo según la metodología utilizada, y por ello un cribado neonatal adecuado requiere un estudio confirmatorio.

Metodología: En el programa de cribado neonatal de Andalucía y Ceuta, la muestra de sangre inicial se obtiene del recién nacido (RN) por punción en el talón en las primeras 48-72 horas y se recoge sobre un papel de filtro. En dos laboratorios de cribado diferentes (Hospital Universitario Regional de Málaga y Hospital Universitario Virgen del Rocío), la muestra se eluye y se analiza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando el sistema *VARIANT Newborn Screening (Vnbs) System (Bio-Rad Laboratories, Munich, Germany)*.

Cuando el resultado difiere de la normalidad, se cita al RN en una unidad de referencia provincial, y se obtiene una muestra por venopunción sobre la que se realiza la confirmación en el laboratorio de Eritropatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Para ello se realiza electroforesis capilar (EC) mediante el sistema *Minicap Flex Piercing (Sebia, Lisses, France)* y HPLC mediante el *G7 Automated HPLC Analyzer (Tosoh Bioscience, Inc., South San Francisco, CA)*. Cuando se estima necesario se realiza también electroforesis en gel de agarosa a pH alcalino y ácido, y excepcionalmente se dispone de muestra suficiente para estudio molecular. Se presentan tres ejemplos de discrepancia entre los resultados primeros y la confirmación

Resultados: El intervalo de tiempo entre el estudio inicial y la confirmación puede justificar que aparezca un pequeño porcentaje de hemoglobina (Hb) A en pacientes que inicialmente tenían un patrón FS o FC y que son heterocigotos compuestos para la Hb S o la Hb C y una β^0 -talasemia, diferenciándose así de los pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos con β^0 -talasemia cuando no se dispone de hemograma ni de historia familiar.

La Hb G-Philadelphia es una variante estructural de cadena alfa que en nuestro caso es detectada como Hb D mediante el *VARIANT Vnbs*, de forma que estos RN son inicialmente tomados como portadores de Hb D. El estudio de confirmación permite diferenciar (imagen 1) esta hemoglobinopatía de la Hb D, y por EC obtenemos un patrón característico de 6 fracciones (Hb F, Hb A, Hb A2 y sus respectivas variantes).

La clave para distinguir la Hb D y la Hb G-Philadelphia en el estudio inicial radica en la proporción respecto a la Hb A, que es menor en el caso de la segunda.

Por último, la Hb O-Arab, una variante β, produce un patrón FA5 con el VARIANT Vnbs, mientras que por los métodos de confirmación presenta un patrón de migración característico (imagen 2).

Conclusión: El cribado neonatal de ECF permite diagnosticar otras variantes cuyo diagnóstico correcto requiere una combinación de métodos bioquímicos, así como personal especializado y entrenado en el diagnóstico de hemoglobinopatías en RN.

CO-116

45 AÑOS DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN DE β TALASEMIA EN LA BAHÍA DE CÁDIZ

Mulero Portilla, Noelia¹, Garrastazul Sánchez, M^a Paz¹, Hernández Alfaro, M^a José², Valenzuela Caballero, Ana¹, Recio Luque, Teresa¹, Rodríguez Serván, Isabel M^ª¹, Yera Cobo, María¹, Popa Dusacovschi, Oana³, Rodríguez Aguado, Orestes⁴, Sainz Otero, Ana M.⁵, Risueño Pacheco, Carmen E⁶, Rodríguez Sánchez, María¹, Cos Hörh, Carmen¹, Muñoz Muñoz, Juan Antonio⁷

¹H.U. Puerta del Mar de Cádiz; ²H. U. Puereta del Mar de Cádiz; ³H.U. Puerta del Mar de Cádiz; ⁴Emergencias Sanitarias 061 Cádiz; ⁵Facultad de enfermería y fisioterapia. UCA; ⁶Biologa; ⁷RAMCC

Hace 45 años se puso en marcha el programa para la detección de talasemia en la Bahía de Cádiz debido a que atendíamos en nuestro Servicio a 4 pacientes con talasemia mayor. El programa se basó en el estudio de las microcitosis de los hemogramas realizados en nuestra Unidad y la aplicación de determinadas ecuaciones para establecer una sospecha diagnóstica que era estudiada posteriormente incluyendo el diagnóstico, información y el consejo genético de los pacientes.

Método: 1) Escrutinio basado en la detección de los hemogramas con VCM = 75 fl y aplicación de las ecuaciones de England y Mentzer, así como el estudio de RDW-SD. La sospecha de talasemia le era comunicada al médico solicitante con el fin de programar los estudios posteriores en Hematología. 2) Diagnóstico de los pacientes mediante: Estudio del metabolismo del hierro y de la hemoglobina (cuantificación, electroforesis y genética). 3) Estudio familiar y realización de consejo genético, así como estudio prenatal de los casos de riesgo. 4) Periódicamente se realiza estudio de microcitosis para valoración del método de escrutinio y de la frecuencia génica de β talasemia

Resultados: Durante estos años hemos atendido a 8 pacientes con β talasemia homocigota de las cuales 4 fueron diagnosticados antes de 1979, 2 al inicio del programa y 2 en los primeros años del programa, siendo sus causas la no valoración adecuada de microcitosis en la madre y la infravaloración del riesgo de la pareja. Han fallecido 6 pacientes, 1 caso está en tratamiento con hemoterapia y ferroquelación y el otro recibió un trasplante de médula ósea y se encuentra en remisión completa. También hemos atendido a 2 parejas en las que sus miembros eran portadores de β talasemia y pudieron tener hijos sin anomalías como resultado de los estudios realizados y asesoramiento y consejo reproductivo. Además, hemos atendido en nuestro Servicio a lo largo de estos años a 1893 pacientes con el diagnóstico de β talasemia heterocigota.

Periódicamente realizamos estudio de microcitosis para reevaluar el método de escrutinio utilizado y conocer la incidencia de talasemia, así como la frecuencia génica de la misma. Se han analizado un total de 121868 hemogramas, 4380 (3,54%) tenían un VCM = 75 fl y 886 (4,94% de las microcitosis y 0,72% del total de muestras) fueron etiquetados de β talasemia. El estudio de la frecuencia génica resulta $3,6 \times 10^{-5}$ con valores extremos de $3,2 \times 10^{-5}$ y $4,2 \times 10^{-5}$, estos datos indican que no hay variaciones significativas y la población se encuentra en equilibrio, sumándose a esto la escasa influencia de población migrante en nuestra zona, por lo que no es de esperar variaciones en esta incidencia.

Conclusiones: 1) La aplicación rutinaria del programa de estudio de microcitosis ha permitido obtener datos fiables de prevalencia y frecuencia génica de la β talasemia en nuestra población, encontrándose en equilibrio génico. 2) Aunque hace 26 años que no se diagnostica ningún caso homocigoto, debemos seguir vigilantes pues es posible que exista alguna pareja de heterocigotos no diagnosticados. 3) Dada la situación actual migratoria, seguiremos valorando los hemogramas en busca de talasemia u otras hemoglobinopatías

CO-117

ESTUDIO GENETICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA. ¿ES NECESARIO PARA EL DIAGNOSTICO EN EL SIGLO XXI?

Castilla García, Lucía¹, Aspa Cilleruelo, Jose María¹, Martínez Nieto, Jorge², Ayala Díaz, Rosa María³, Sánchez Perez, Ricard³, Magro Mazo, Elena¹, Argüello Marina, María¹, Martínez Vazquez, Celia;López de Hontanar Torres, Guzmán;Rodriguez Barquero, Pedro;García Suárez, Julio;López Rubio, Montserrat

¹Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.; ²Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Clínico San Carlos.; ³Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Introducción: La esferocitosis hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita (AHC) más frecuente afectando 1/2000 individuos de

TABLA 1. Características demográficas, clínicas y analíticas de pacientes con diagnóstico de EH confirmadas mediante estudio genético y no confirmadas.

	EH CONFIRMADAS (N = 23)	SOSPECHA DE EH NO CONFIRMADA (N = 17)
ANTECEDENTES		
Motivo de estudio inicial	Estudio familiar: 43% Estudio por ictericia neonatal: 22% Hiper Cromía: 13% Crisis hemolíticas: 13% Esferocitos en SP: 4% Otras causas: 4%	Hiper Cromía: 41% Estudio familiar: 35% Crisis hemolíticas: 6% Esferocitos en SP: 6% Colelitiasis: 6% Otras causas: 6%
Antecedentes familiares de esferocitosis	83%	47%
Estudio genético de hemocromatosis*	13%	24%
Edad al diagnóstico (años)	21 (8-46)	45 (35.5-61)
Tiempo de seguimiento (meses)	59 (75-225)	51 (71-125)
VARIABLES ANALÍTICAS		
Mediana (Rango intercuartílico)		
Hemoglobina (gr/dl)	14.8 (13.4-15.7)	15.3 (13-16)
Volumen corpuscular medio (fl)	91 (87-92.5)	89 (86-95)
CHCM (gr/dl)	34.7 (33.8-35.5)	34.4 (33.4-35.2)
% Hematíes hipocromos	0.4 (0.2-0.8)	0.3 (0.2-1)
% Hematíes hiper Cromos	11 (3-18.5)	5.1 (1.5-7.8)
Plaquetas (10 ³ /μl)	246 (212-334)	200 (149-251)
Reticulocitos (10 ⁶ /μl)	222 (90-330)	110 (80-147)
LDH (U/l)	232 (183-338)	191 (178-226)
Bilirrubina Total (mg/dl)	2.23 (0.8-4.4)	1.07 (0.78-1.8)
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.49 (0.2-0.7)	0.25 (0.2-0.53)
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1.63 (0.61-3.36)	0.88 (0.49-1.43)
Haptoglobina (mg/dl)	7 (6.5-45)	50 (7.6-79)
Índice de saturación de transferrina (IST)	33.5 (24-43)	27.5 (22.5-33)
Ferritina al diagnóstico (ng/ml)	154 (75-346)	110 (57-198)
VARIABLES CLÍNICAS		
Esplenomegalia	35%	41%
Esplenectomía	26%	6%
Colelitiasis	35%	29%
Colecistectomía	30%	17%
Crisis hemolíticas	13%	12%

* Las variables cuantitativas han sido analizadas mediante el test de Wilcoxon y las cualitativas mediante Chi²

ascendencia europea. Se han descrito mutaciones patogénicas en 5 genes que codifican proteínas de la membrana y del citoesqueleto de los hematíes: ANK1 (ankirina), SPTB(β -espectrina), SPTA1(α -espectrina), SLC4A1(banda-3) y EPB42(proteína 4.2). El fenotipo clínico es muy heterogéneo, desde la hemólisis compensada asintomática, hasta la dependencia transfusional. El 70% de la EH se hereda de forma autosómica dominante (AD), 10% de forma recesiva y el resto son mutaciones de novo.

Objetivos: confirmar el diagnóstico clínico de esferocitosis hereditaria y estudiar la relación genotipo-fenotipo de nuestros pacientes.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo de 67 pacientes en seguimiento en nuestro centro entre 1982 y 2022 con sospecha de EH en base a antecedentes familiares, datos de laboratorio (RGO disminuida, % de hipercromos elevado, esferocitos en el frotis y datos bioquímicos de hemólisis). Se analizan datos biológicos y clínicos al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad. Se realiza estudio molecular mediante NGS con panel de AHC en 42 pacientes.

Resultados: Los datos analíticos y clínicos se muestran en la Tabla 1. De los 67 pacientes, 55% varones y mediana de edad al diagnóstico de 30 años. De los 42 pacientes estudiados mediante NGS, 23 fueron diagnosticados de EH y 2 de anemia diseritropoyética congénita (ADC). En 17 pacientes no se hallaron alteraciones diagnósticas de EH, aunque algunos fueron portadores de variantes genéticas de AHC: 1 variante benigna de EH, 2 variantes en el gen RHAG, 1 variante patogénica en el gen PKLR y una mutación en PIEZO 1 de significado incierto con una mutación en DNAJC21 relacionada con el síndrome de fallo medular tipo III. En la tabla 2 se muestran las variantes encontradas en los pacientes con EH. Los pacientes con diagnóstico confirmado de EH presentaban < edad al diagnóstico, >% de hipercromos, cifras mayores de reticulocitos y de datos bioquímicos de hemólisis, mayor sobrecarga férrica y de esplenectomías. Sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Uno de estos pacientes fue esplenectomizado con diagnóstico clínico de EH y diagnóstico posterior de ADC.

Tabla 2. Estudio de variantes de pacientes con diagnóstico de Esferocitosis hereditaria.

Paciente	Sexo	Raza	Gen	Genotipo	Variante/Mutación	Valor clínico	Descrita previamente (Clinvar y Omim)
1	Masculino	Caucásica	SPTA1	Doble Heterocigosis	1. c.173 G>T (NM_003126.2) (p.L577F). 2. c.1181A>G(NM_003126.2) (p.N394S).	1. Probablemente patogénica. 2. De significado incierto.	Variante conocida
2	Femenino	Caucásica	SPTA1	Doble Heterocigosis	1. Ala970Asp. 2. Arg41Pro	1. Significado incierto 2. Probablemente patogénica	1. Variante conocida. 2. Variante nueva.
3	Femenino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	variante STOP Tyr1606Ter	Patogénica	Variante nueva
4	Masculino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	Lys1614GlnfsTer3	Patogénica	Variante nueva
5	Femenino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	Variante STOP Arg1579Ter	Patogénica	Variante conocida
6	Femenino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	Leu147Val	Significado incierto	Variante nueva
7	Femenino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	Arg1625Ter	Patogénica	Variante nueva
8	Femenino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	Leu147Val	Significado incierto	Variante nueva
9	Masculino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	STOP Arg955Ter	Patogénica	Variante conocida
10	Femenino	Caucásica	SPTB	Heterocigosis	STOP Tyr1606Ter	Patogénica	Variante nueva
11	Femenino	Caucásica	SLC4A1	Heterocigosis	c.349 + 1delG	Patogénica	Variante nueva
12	Femenino	Caucásica	SLC4A1	Heterocigosis	c.349 + 1delG	Patogénica	Variante nueva
13	Masculino	Caucásica	SLC4A1	Heterocigosis	Tyr553Ter	Patogénica	Variante conocida
14	Masculino	Caucásica	SLC4A1	Heterocigosis	Thr837Met	Probablemente patogénica	Variante conocida
15	Masculino	Caucásica	SLC4A1	Heterocigosis	Phe532del	Patogénica	Variante nueva
16	Femenino	Caucásica	ANK1	Heterocigosis	c.4571T>G(NM_001142446.1) (p.L1524R)	Probablemente patogénica	No descrita previamente. Presente en el 0,03% de la población europea.
17	Masculino	Caucásica	ANK1	Heterocigosis	c.4571T>G(NM_001142446.1) (p.L1524R)	Probablemente patogénica	No descrita previamente. Presente en el 0,03% de la población europea.
18	Masculino	Caucásica	ANK1	Heterocigosis	Exón 22/43. Nucle: NM_001142446.12.c.2540dupT. Aminoácido: NP_001135918.1:p. Asp848GlyfsTer6.	Patogénica	Variante conocida
19	Femenino	Caucásica	ANK1	Heterocigosis	Val1368Glu	Probablemente patogénica	Variante nueva
20	Femenino	Caucásica	ANK1	Heterocigosis	c.4571T>G(NM_001142446.1) (p.L1524R)	Probablemente patogénica	1.Variante conocida. 2.Variante nueva.
21	Masculino	Caucásica	ANK1	Heterocigosis	His1183Arg	Probablemente patogénica.	Variante nueva.
22	Masculino	Caucásica	SLC4A1	Heterocigosis	Asp396Asn	Patogénica	1. Variante conocida. 2. Variante conocida.
23	Masculino	Caucásico	SPTA1	Heterocigosis	Ala970Asp. LELY hetero	Significado incierto	1. Variante conocida 2. Variante conocida

Conclusión: Hasta ahora, las AHC han sido diagnosticados mediante historia familiar y parámetros clínicos-analíticos. El estudio genético reclasifica a pacientes que han podido ser etiquetados de EH erróneamente y que puede ser trascendental a la hora del enfoque terapéutico, especialmente en la elección de esplenectomía; así como para evitar formas graves mediante el estudio familiar y prenatal. Hemos encontrado 12 variantes nuevas.

CO-118

OPTIMIZACIÓN DEL SCORE ASAP EN EL DIAGNÓSTICO DE PTT

Escribano Serrat, Silvia¹, Estival Monteliú, Pablo¹, Colás Lahuerta, Blanca¹, Sánchez Muñoz, Raquel², Valenzuela Caballero, Ana³, Alonso Cabrero, Alejandro⁴, Rochas López, Sara¹, Ropero Gradilla, Paloma¹, González Fernández, Fernando Ataulfo¹, Martínez Nieto, Jorge¹, Benavente Cuesta, Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital Torrecárdenas; ³Hospital Puerta del Mar; ⁴Hospital La Princesa

Introducción: La Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) es una Microangiopatía Trombótica (MAT) producida por un déficit grave (<10%) de ADAMTS13, congénito o adquirido. Se trata de una emergencia hematólogica cuya mortalidad sin tratamiento es cercana al 90%. Puesto que el diagnóstico diferencial entre MATs es complejo y no se dispone de la determinación de ADAMTS13 como prueba urgente se han desarrollado diferentes scores (PLASMIC, score Francés y ASAP) que permiten evaluar la probabilidad pre-test de que exista un déficit severo de ADAMTS13. Los scores permiten identificar el subgrupo de individuos con alta probabilidad de PTTs, sin embargo, continúa existiendo un porcentaje de pacientes clasificados como de bajo riesgo por estas herramientas. Esto podría llevar a posponer el inicio del tratamiento, aumentando la mortalidad.

Objetivos: Obtener un score lo más sensible posible para la PTT, para ello presentamos una nueva versión del score ASAP (previamente desarrollado por nuestro grupo en 2017 a partir de 260 pacientes), empleando una de las cohortes de MATs más extensas en el mundo (1306 pacientes adultos).

Métodos: Se han considerado todos los pacientes con sospecha de MAT recibidos en nuestro centro para la determinación de la actividad de ADAMTS13 (ELISA, technoclone®). De estos, se han excluido aquellos que presentaban alguna de las siguientes condiciones: 1) <1% de esquistocitos 2) No trombopenia o disminución de plaquetas <25% 3) Recaídas de pacientes ya diagnosticados de PTT 4) Menores de 18 años 5) Ausencia de datos. 1306 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio, de los cuales 230 fueron PTT (18%). Las variables estadís-

Tabla 1. Características basales de toda la cohorte y por subgrupos. Las variables cualitativas se expresan con frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas quedan reflejadas con la media y desviación estándar. LDH: lactato deshidrogenasa; HTA: hipertensión arterial; CID: coagulopatía intravascular diseminada.

	Todos los pacientes (n = 1306)	PTT (n = 230)	No PTT (n = 1076)
Edad	53 (17,29)	49 (15,5)	54 (17,6)
Sexo- varón	560 (42,9%)	74 (32%)	486 (45,2%)
Actividad ADAMTS13 (%)	50,1 (31,9)	0,3 (0,6)	60,8 (24,3)
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	57,4 (60,5)	15,4 (13,1)	66,3 (62,9)
Hemoglobina (g/dL)	9,2 (4,2)	9,2 (4,6)	9,2 (4,1)
LDH (U/L)	1229 (1538,7)	1370 (864,9)	1199 (1645,8)
Creatinina (mg/dL)	3 (3,3)	1,2 (0,8)	3,4 (3,5)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	130 (10%)	2 (0,9%)	128 (11,9%)
Trasplante de órgano sólido	128 (9,8%)	0	128 (11,9%)
Cáncer activo	155 (11,9%)	5 (2,2%)	150 (13,9%)
HTA maligna	62 (4,7%)	0	62 (5,8%)
CID	35 (2,7%)	0	35 (3,3%)

Tabla 2. Variables estadísticamente significativas en el análisis univariante.

	X ²		
	PTT (n = 230)	No PTT (n = 1076)	p
Edad ≤68 años	205	833	<0,0001
Plaquetas ≤44 × 10 ⁹ /L	221	460	<0,0001
Creatinina ≤2 mg/dL en hombres ≤1,9 mg/dL en mujeres	214	491	<0,0001
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	2	128	<0,0001
Cáncer activo	5	150	<0,0001
Trasplante de órgano sólido	0	128	<0,0001
HTA maligna	0	62	<0,0001
CID	0	35	<0,0001

Tabla 3. ASAP modificado, variables y puntuación. Resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los distintos puntos de corte.

	ASAP MODIFICADO			
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Edad ≤68 años			1 punto	
Plaquetas ≤44 × 10 ⁹ /L			1 punto	
Creatinina ≤2 mg/dL en hombres ≤1,9 mg/dL en mujeres			1 punto	
No trasplante de progenitores hematopoyéticos ni trasplante de órgano sólido			1 punto	
No cáncer activo			1 punto	
No HTA maligna			1 punto	
No CID			1 punto	
ASAP (7 puntos)	79,57	92,74	70,11	95,50
ASAP (≥6 puntos)	96,09	61,77	34,97	98,66
ASAP (≥ 5 puntos)	99,57	23,90	21,87	99,61

ticamente significativas en los análisis univariantes se incluyeron en el score final con 1 punto para cada variable. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para distintas puntuaciones.

Resultados: En las Tablas 1 y 2 se describen las características de la cohorte y las variables que mostraron diferencias significativas entre el grupo de PTT vs otras MATs. La S, E, VPP y VPN para distintos puntos de corte se muestran en la Tabla 3.

Conclusiones: Un punto de corte ≥6 puntos maximiza la sensibilidad y el VPN, de forma que podría ayudar a identificar los casos en los que existe la necesidad de iniciar de forma empírica la terapia plasmática ya que la PTT es posible (solo un 3,91% de las PTTs tuvieron una puntuación menor a 6).

Por otro lado, con un score de 7 se pueden identificar los casos con alta probabilidad de ser PTT (7 de cada 10 casos resultaron ser PTT). Este VPP es uno de los más elevados descritos hasta el momento por los scores validados.

Los scores Francés y Plasmic se han desarrollado a partir de cohortes de 214 y 496 pacientes, respectivamente. Los estudios a partir de cohortes extensas de pacientes son especialmente relevantes en enfermedades poco prevalentes como la PTT, donde es muy difícil desarrollar ensayos clínicos y estudios prospectivos. Esta nueva versión del score ASAP se ha desarrollado sobre una cohorte de 1306 pacientes, que supone 2,5 veces más pacientes de los usados para desarrollar el score Plasmic. A pesar de los resultados, es precisa la validación externa del score ASAP en otras cohortes de pacientes con MAT.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CO-119

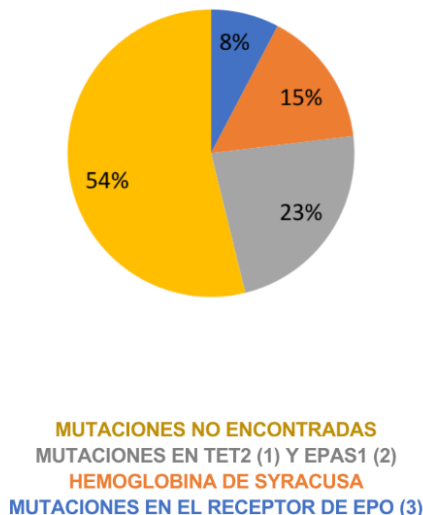
DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN ERITROCITOSIS CONGÉNITA

Castilla García, Lucía¹, Aspa Cilleruelo, Jose María¹, Magro Mazo, Elena¹, Sánchez Perez, Ricard², Ayala Díaz, Maria iRosa², Ropero Gradilla, Paloma³, Martínez Nieto, Jorge³, González Fernández, Ataulfo³, Argüello Marina, María¹, Lopez de Hontanar Torres, Guzmán¹, Rodríguez Barquero, Pedro Antonio¹, Martínez Vázquez, Celia¹, López Rubio, Montserrat¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ²Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Hospital Universitario Clínico San Carlos

El diagnóstico etiológico de las eritrocitosis resulta en ocasiones frustrante ya que cerca de un 70% son idiopáticas. En las eritrocitosis primarias la única forma conocida de eritrocitosis congénita se asocia a defectos del receptor de la eritropoyetina, causados por mutaciones en el gen EPOR y tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Es una entidad rara suponiendo sólo el 12% de las eritrocitosis, con EPO disminuida. Las eritrocitosis congénitas secundarias cursan con niveles de EPO elevados y en ellas los precursores eritroides son normales. Son causadas principalmente por mutaciones en genes de proteínas reguladoras de las vías de detección del oxígeno (O₂) como VHL, PHD2(EGLN1) y HIF2A(EPAS1); mutaciones en los genes de la cadena α o β de la globina(HBB, HBA2, HBA1), o por mutaciones que causan deficiencia de 2,3-bisfosfoglicerato mutasa(BPGM) con déficit de 2,3-BPG, presentando todas ellas un incremento de la afinidad de la Hb por el O₂. Identificar las eritrocitosis idiopáticas en seguimiento en las consultas de hematología y estudiar mediante estudios moleculares posibles causas hereditarias para poder realizar posteriormente un despistaje familiar. Estudio descriptivo retrospectivo de 13 pacientes en seguimiento en consultas de hematología del Hospital Príncipe de Asturias. Mediante revisión de las historias clínicas se recogieron los antecedentes personales y familiares, valores analíticos en el momento del diagnóstico y las pruebas diagnósticas mediante las cuales se descartaron causas secundarias y primarias como la policitemia vera (ecografía de abdomen, radiografía de tórax, gasometría con cooximetría...). A todos los pacientes se les realizó estudio de hemoglobinopatías en el Hospital Clínico San Carlos mediante cromatografía líquida de alta eficacia, electroforesis capilar y estudio de ADN. Por su parte el Hospital 12 de Octubre realizó estudio genético

FIGURA 1. MUTACIONES ENCONTRADAS RELACIONADAS CON POLIGLOBULIA.



(1) Frecuencia alélica 50%. Gen TET2. c.1355A>C(NM_001127208.2)(p.E452A).
 (2) Frecuencia alélica 51%. Gen EPAS1. c.1700T>C(NM_001430.4)(p.M567T)
 (3) EPO: VARIANTE c1460A>G (p.N487S) en el exón 8 del gen receptor de EPO.

mediante next-generation sequencing. Las características demográficas y analíticas se muestran en la tabla. De un total de 13 pacientes hemos encontrado una mutación causante de eritrocitosis en 6 de ellos entre los cuales existen dos clusters familiares. El primer grupo lo componen tres pacientes, dos con mutaciones en EPAS1 y TET2, y el tercero en TET2 y DNMT3. El segundo grupo familiar consiste en una madre y su hijo con Hb de Syracuse. Hay un paciente con mutación en el receptor de EPO. Entre los pacientes sin alteración patogénica identificada hemos encontrado un paciente con EPO por encima de los niveles de la normalidad y otros dos con alteraciones en P50 en la gasometría arterial (uno con P50 elevada y el otro disminuida). En el 80% de nuestros pacientes el manejo terapéutico ha sido mediante sangrías periódicas para obtener un hematocrito <45% que se han interrumpido en ocasiones por anemia ferropénica secundaria. En 6 pacientes que además asociaban factores de riesgo cardiovascular, se asoció tratamiento antiagregante con ácido acético salicílico. Ninguno de nuestros pacientes ha presentado eventos trombóticos. El diagnóstico de las eritrocitosis es un reto porque las características clínicas pueden solaparse con diferentes etiologías y no es posible distinguirlas mediante técnicas bioquímicas y moleculares convencionales. En ocasiones se trata de patologías con clínica de carácter leve o incluso inexistente, lo que supone un retraso en el diagnóstico de estos pacientes. Dado que la NGS dirigida proporciona un análisis de las mutaciones rápido y preciso, esta técnica podría aplicarse directamente a los casos de eritrocitosis en los que se sospecha una causa genética para así poder mejorar el asesoramiento del paciente y su familia e iniciar un tratamiento precoz.

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS (n = 13)

EDAD (mediana y rango)	50 (22–73)
AÑOS DE SEGUIMIENTO (mediana y rango)	6 (5–18)
GÉNERO	Masculino N = 10 (76.92%) Femenino N = 3 (23.07%)
HISTORIA FAMILIAR DE POLIGLOBULIA	N = 9 (69.23%)
COMORBILIDAD RESPIRATORIA	N = 3 (23.07%)
TRATAMIENTO CON ANTIAGREGANTES	N = 6 (46.15%)
FLEBOTOMÍAS REALIZADAS	N = 10 (76.92%)

TABLA 2. HEMOGRAMA, P50 Y ERITROPOYETINA (n = 13)

	Plaquetas (/μL)	Leucocitos (/μL)	Hemoglobina (/μL)	Eritropoyetina	P50 (mmHg)	Reticulocitos (/μL)	Hematocrito (%)
Media	218769	7123	17,24	7,75	27	0,10 × 10 ⁶	51
Mediana	209000	6500	17,40	7,64	27	0,10 × 10 ⁶	50
p25	192000	6100	16,20	6,2	25,5	0,09 × 10 ⁶	50
p75	257000	8100	18,20	13,6	28,5	0,11 × 10 ⁶	53
IQR	65000	2000	2,00	7,4	3	0,02 × 10 ⁶	3

CO-120

ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS: REVISIÓN DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO EN UNA SERIE DE 27 CASOS.

De Pablo-Miró, Mar¹, Cid, Joan¹, Nomdedeu, Meritxell¹, Torrente, Miguel Ángel¹, Lozano, Miguel¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La enfermedad por crioaglutininas (CAD, por sus siglas en inglés) es una entidad clínico-patológica distinta caracterizada por un trastorno linfoproliferativo de células B en la médula ósea. Estas células producen inmunoglobulinas clonales (generalmente de clase IgM- κ) que actúan como auto-anticuerpos anti-eritrocitarios, capaces de activar la cascada del complemento y desarrollar anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos (cAIHA). En el laboratorio de inmunohematología se detecta una prueba de la antiglobulina directa positiva para complemento (C3) y presencia de crioaglutininas en el suero del paciente. El conocimiento actual de la fisiopatología y los nuevos enfoques terapéuticos de la CAD así como la disponibilidad de nuevos enfoques terapéuticos implican que es crucial un correcto diagnóstico de la enfermedad para administrar a nuestros pacientes el mejor tratamiento disponible. El objetivo de nuestro estudio fue revisar el diagnóstico de los pacientes con prueba de la antiglobulina directa positiva para complemento (C3) y presencia de crio-aglutininas en sangre.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes del Hospital Clínic de Barcelona en quienes se detectó una prueba de la antiglobulina directa positiva para complemento (C3) y presencia de crio-aglutininas en sangre en el periodo entre 2015 y 2021. Se recogieron los datos clínicos y analíticos, así como otros estudios diagnósticos (en concreto la realización de un proteinograma y una biopsia de médula ósea). Se revisó el diagnóstico inicial de estos pacientes, la evolución clínica y los tratamientos recibidos.

Resultados: Nuestra serie consta de 27 pacientes (12 varones y 15 mujeres) con una edad mediana de 71 años (rango 33-90). El motivo de consulta inicial fue anemia en 12 (44%) pacientes. El estudio de la anemia se realizó en todos los pacientes y demostró signos de hemólisis en 23 (85%) pacientes. El proteinograma se realizó en 19 (70%) pacientes y se observó un componente monoclonal en 8 (42%) pacientes, siendo IgM kappa el más frecuente (73%). La biopsia de médula ósea se realizó en 11 (41%) pacientes, y en 7 (64%) de ellos se observó un infiltrado linfocitario. En total, en 5 (19%) pacientes se realizó el diagnóstico de CAD con los estudios practicados. El seguimiento clínico de los pacientes fue de una mediana de 38.5 meses (rango 4-98). Durante este seguimiento, 13 (48%) pacientes recibieron tratamiento en 23 diferentes ocasiones: en 10 (43%) ocasiones recibieron corticoides, en 6 (26%) rituximab y otros tratamientos en 7 (31%) ocasiones. En nuestra serie, 2 (7%) pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la CAD.

Conclusiones: El estudio diagnóstico de pacientes con prueba de la antiglobulina directa positiva para complemento (C3) y presencia de crioaglutininas en el suero no se realizó de forma completa en nuestra serie. Si bien el estudio de la anemia se realizó en todos los casos, el estudio de la presencia de un componente monoclonal se realizó sólo en el 70% de los casos y la biopsia de médula ósea sólo en el 40% de los casos. Por todo ello, el diagnóstico de CAD en nuestra serie de pacientes fue bajo (sólo el 19% de casos). Es necesaria una revisión clínica y analítica de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos, así como estudiar la presencia de un componente monoclonal y realizar una biopsia de médula ósea para llegar a un correcto diagnóstico y poder ofrecer así un tratamiento óptimo.

SEHH - SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

CO-121

SEGUIMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIA NEGATIVAS (NMPC PH-). ¿CÓMO NOS HA CAMBIADO LA PANDEMIA?. UTILIDAD DE LAS CONSULTAS Y SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES; EXPERIENCIA EN 30 CENTROS ESPAÑOLES.

Ortuzar, Ariana¹, Fox, María Laura², Vera, Juan Antonio³, Lorenzo Vizcaya, Álvaro⁴, Marín Sánchez, Alberto⁵, Llopis Calatayud, Inmaculada⁶, Carbonell, Sara⁷, Mata Serna, Raquel⁸, Marco Buades,

Josefa E.⁹, Quiroz Cervantes, Keina¹⁰, Martínez Hellin, Ángela¹¹, Blum Domínguez, Alejandra¹², Caballero Navarro, Gonzalo¹³, Cáceres Sansaloni, Amparo¹⁴, Guerrero Fernández, Lucía¹⁵, Muñoz Linares, Cristina¹⁶, Gasior Kabat, Mercedes¹⁷, Pérez López, Raúl¹⁸, Fernández Rodríguez, Ángeles¹⁹, Martínez Bilbao, Cristina²⁰, Cobo Rodríguez, María Teresa²¹, Díaz, Álvaro²², Durán, M. Antonia²³, Santaliestra Tomas, Marta²⁴, García-Gutierrez Valentin²⁵, Aspa Cilleruelo José María²⁶, Hernández Boluda Juan Carlos²⁷, Segura Adrián²⁸, Raya José María²⁹, Navas Elorza Begoña², Osorio Santiago

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ²Hospital Clínico San Carlos de Madrid; ³Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; ⁴Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ⁵Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; ⁶Hospital Universitario de La Ribera Alzira, Valencia; ⁷Hospital Clínic de Barcelona; ⁸Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz, Madrid; ⁹Hospital Universitario Dr Peset de Valencia; ¹⁰Hospital Universitario de Móstoles; ¹¹Hospital Universitario San Cecilio de Granada; ¹²Hospital Grupo Recoletas (Campo Grande, Zamora, Palencia y Segovia); ¹³Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza; ¹⁴Hospital Arnau de Vilanova de Valencia; ¹⁵Complejo asistencial de Palencia; ¹⁶Hospital Universitario del Henares, Coslada; ¹⁷Hospital Universitario La Paz, Madrid; ¹⁸Hospital Universitario Clínico Virgen de la Arrixaca, Murcia; ¹⁹Hospital Universitario Central de Asturias; ²⁰Hospital del Galdakao-Usansolo, Bizkaia; ²¹Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid; ²²Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia; ²³Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca; ²⁴Hospital Universitari Mutua Terrassa, Barcelona; ²⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid; ²⁶Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares; ²⁷Hospital Clínico Universitario de Valencia; ²⁸Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ²⁹Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Introducción: La COVID19 ha propiciado la expansión de la atención virtual. Las NMPC Ph- son buenas candidatas a este tipo de seguimiento.

Objetivo: evaluar el seguimiento en NMPC Ph-, su nivel de eficacia y la aceptación de los enfermos.

Material y métodos: análisis retrospectivo de historias clínicas de pacientes con Trombocitemia esencial: TE, Policitemia Vera: PV y Mielofibrosis: MF, entre marzo/2020 y febrero/2022 en 30 centros españoles. Los pacientes completaron encuestas de satisfacción. El estudio fue aprobado por un Comité ético central.

Resultados: se recopiló información de 541 pacientes (Tabla1) y 4410 visitas (mediana de seguimiento 19 meses, 17-20). Porcentajes

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la cohorte de pacientes NPMC Ph-

	N = 541 (100%)
Edad (mediana, rango completo)	67 (21-94)
Sexo (mujeres,%)	304 (56.2%)
Hª natural de la enfermedad	
Diagnóstico inicial (n,%)	TE 311 (57.5%) PV 175 (32.3%) MF 55 (10.2%)
Diagnóstico actual (n,%)	TE 260 (48%) PV 157 (29%) MF 124 (23%)
Año del diagnóstico (mediana, rango completo)	2014 (1976-2021)
Tiempo a la transformación o cambio de diagnóstico (mediana, RIC)	TE→ PV (N = 15) 7 años (3-10) TE→ MF (N = 39) 7 años (4-12) PV→ MF (N = 31) 11 años (7-14)
Manejo terapéutico	
Nº de tratamientos previos (n,%)	107 (19.8%) Ninguno 350 (64.7%) 1 56 (10,4%) 2 16 (3%) ≥3

Tratamientos citorreductores previos (n,%)

Hidroxiurea	411 (76%)
Ruxolitinib	89 (16.5%)
Anagrelide	222 (15%)
Interferón	16 (3%)
Otros (mometinib, azacitidina, Lenalidomida, busulfán...)	4 (0.7%)

Citorreducción actual (n = 513) (n,%)

Ninguna	92 (18%)
Hidroxiurea	246 (48%)
Ruxolitinib	92 (18%)
Anagrelide	51 (7%)
Interferón	10 (2%)
Combinaciones	26 (5%)
HU + anagrelide	15 (3%)
HU + Ruxolitinib	7 (1.5%)
Anagrelide + IFN/Ruxolitinib	2 (<0.5%)
Busulfán	1 (<0.5%)
Azacitidina +/- Ruxolitinib	1 (<0.5%)
Requerimiento de sangrías (n,%)	78 (14.4%)
Requerimientos transfusionales (n,%)	43 (7.9%)
< 1 CH/mes	20 (3.7%)
>1 CH/mes	23 (4.2%)
H ^a eventos tromboticos (n,%)	76 (14%)
	53% arteriales*

Antiagregación/ anticoagulación (n,%)

Antiagregados	407 (75.2%)
Anticoagulados	65 (12%)
No anticoagulados ni antiagregados	81 (15%)
Antiagregados + anticoagulados	12 (2.2%)

de pacientes y visitas por patología: TE 48% y 37,5%, PV 29% y 27%, MF 23% y 35,4%. **La mediana de visitas fue 7** (TE 6, PV 7, MF 12,6;p < 0.001). **La periodicidad mediana de las visitas fue de 2.36 meses**(1.8-3.4): TE 3meses (2.5-3.8), PV 2.5meses (1.9-3.2) y MF 1.7meses (1.2-2.5)(p = 0.005) con homogeneidad entre centros, aunque mayor variabilidad en TE (4.5 vs 2,1meses entre centros con más/menos visitas).

Hubo un **60.1% de visitas presenciales**, **39% telefónicas** y solo **0.9% de videoconsultas**(Tabla 2) con predominio de **telefónicas en TE y PV vs MF** (48% y 44% vs 26%, p < 0.001) **y en jóvenes** (70años 36%, p < 0.001). Sí hubo diferencias en el porcentaje de visitas telefónicas ente centros (75% vs 18%).

Respecto a la utilidad de las visitas (Tabla3), **solo en el 25.7% se realizaron cambios terapéuticos** (farmacológico/transfusiones/sangrías), con menos cambios en **TE vs PV y MF** (p < 0.001). Los pacientes llegaron mal controlados en un 6% de visitas, más frecuentemente en PV (9.9%,p < 0.001). **La efectividad de las consultas telefónicas alcanzó el 90%**, requiriéndose consulta presencial complementaria en un 5.5%. **Comparando semestres** se observó un porcentaje mayor de consultas telefónicas en periodos iniciales con disminución posterior (33.1% vs 11%;p < 0.001), paralela a la mejoría de la pandemia.

El 98,3% de pacientes respondieron encuesta de satisfacción. Únicamente el 31% refieren haber percibido cambio en el seguimiento; 97% de ellos comprende las causas. El 76.6% considera adecuado el número de consultas telefónicas. **Un 56.2% de los pacientes prefiere consultas presenciales** y solo un 11.2% se decanta por las telefónicas como modalidad predominante; un 24.7% prefieren alternar modalidad según clínica. Únicamente 19.3% mostraron interés en videoconsultas (principalmente jóvenes,p < 0.001). **Los >70 años y/o con MF muestran preferencia por consultas presenciales** y los 90.5% están satisfechos con el seguimiento con un 83% de comentarios positivos,

Tabla 2. Distribución de visitas por patología según la modalidad de consulta

N,% TOTAL	TOTAL N = 4410	TE N = 1653	PV N = 1194	MF N = 1563	Sig.
Visitas presenciales	2653 (60.1%)	847 (51.2%)	651 (54.5%)	1155 (73.9%)	p <0.001*
Visitas telefónicas	1721 (39%)	790 (47.8%)	529 (44.3%)	402 (25.7%)	p <0.001*
Videollamadas	42 (0.9%)	16 (1%)	19 (1.6%)	(0.4%)	-

*Diferencias objetivables entre los grupos TE y MF así como PV y MF. No diferencias estadísticamente significativas entre TE y PV.

Tabla 3. Utilidad de las visitas global y por patología

N,%	TOTAL N = 4410	TE N = 1653	PV N = 1194	MF N = 1563	Sig. p1 p2 p3
Visitas en las que se cambió la medicación	1134 (25.7%)	403 (24.4%)	333 (27.9%)	398 (25.5%)	P 0.0387 P 0.165 P 0.5
Visitas en las que se pautó sangría	240 (5.4%)	19 (1.1%)	194 (16.2%)	27 (1.7%)	P <0.001 P <0.001 P 0.281
Visitas en las que no se cambió nada	3006 (68.1%)	1219 (73.7%)	778 (65.2%)	1009 (64.6%)	P <0.001 P 0.77 P <0.001
Visitas en las que el paciente llegó mal controlado	266 (6%)	81 (4.9%)	118 (9.9%)	67 (4.3%)	P <0.001 P <0.001 P 0.46
Visitas presenciales que tenían que ser presenciales	1555 (58.6%)*	367 (43.3%)*	372 (57.1%)*	816 (70.7%)*	P <0.001 P <0.001 P <0.001
Visitas presenciales que podrían haber sido telefónicas	1114 (42%)*	498 (58.8%)*	302 (46.4%)*	314 (27.2%)*	P <0.001 P <0.001 P <0.001
Consultas telefónicas que fueron efectivas	1549 (90%)**	730 (92.4%)**	448 (84.7%)**	371 (92.3%)**	P <0.01 P <0.01 P 0.96
Visitas telefónica que precisaron visita presencial complementaria	95 (5.5%)**	21 (2.7%)**	50 (9.5%)**	24 (5.9%)**	P <0.001 P 0.06 P 0.0075

p1 TE vs PV; p2 PV vs MF; p3 TE vs MF. *Respecto al total de visitas presenciales. ** Respecto al total de visitas telefónicas

aludiendo los negativos a deficiencias de comunicación en la teleconsulta, impuntualidad, cambios de médico, no recepción de informes, no exploración física y seguimiento inadecuado en At Primaria; **sugieren/solicitan** facilitar el contacto vía mail, app, etc.

Conclusiones: la telemedicina permite un seguimiento eficiente de las NMPCPh. La MF precisa un seguimiento más frecuente y más visitas presenciales. La mayoría de pacientes prefieren visitas predominantemente presenciales, aunque los más jóvenes y/o con TE son más partidarios de combinar con teleconsultas. No parece haber gran interés en introducir la videoconsulta. Solo se producen cambios terapéuticos en una de cada 4 consultas y solo en el 6% se registró que el paciente llegara mal controlado, planteándose la posibilidad de espaciar más las consultas, especialmente en TE. Se confirma un alto grado de satisfacción con el seguimiento durante la pandemia, con margen de mejora en aspectos puntuales.

CO-122

UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA Y EL FACTOR DE VON WILLEBRAND EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Nomdedeu Fàbrega, Meritxell¹, Moreno Castaño, Ana Belen¹, Garrote, Marta¹, Arellano Rodrigo, Eduardo¹, Carbonell Ordeig, Sara¹, Tàssies Penella, Dolors¹, Diaz-Ricart, Maribel¹, Reverter Calatayud, Joan Carles¹, Álvarez Larrán, Alberto¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Las alteraciones de la hemostasia primaria se han implicado en las complicaciones trombóticas y hemorrágicas en las neoplasias mieloproliferativas (NMP) por lo que su evaluación podría ser de utilidad en el manejo de estos pacientes.

Métodos: Estudiamos la hemostasia primaria en 248 pacientes con NMP tipo trombocitemia esencial (TE n = 129) policitemia vera (PV n = 71) y mielofibrosis (MF n = 48) mediante: antígeno (FVW:Ag) (nor-

mal: 60-160 U/dL), actividad (VWF:GPIbM) del factor de von Willebrand (FVW) (normal: 60-160 U/dL); tiempo de cierre con el analizador de la función plaquetaria (PFA-200) (patológico: canal colágeno-Epifrina > 200 segundos; canal colágeno-ADP > 140 segundos). Se consideró que VWF:GPIbM < 60 U/dL y ratio VWF:GPIbM / FVW:Ag < 0,7 eran sugestivos de enfermedad de von Willebrand adquirida (EVWA). En pacientes antiagregados con AAS, definimos la resistencia in vitro como un tiempo de PFA-200 Col-Epi < 200 segundos. Los resultados se correlacionaron con el diagnóstico, valores hematológicos, genotipo convencional o por NGS (n = 176) y tratamiento en el momento del estudio. Los pacientes con trombocitopenia < 50x10⁹/L fueron excluidos del análisis de PFA-200.

Resultados: En la Tabla 1 describimos las variables clínicas de los pacientes. El VWF:GPIbM estaba disminuido en 14 casos, aumentado en 85 casos, y normal en el resto. Identificamos una correlación directa con la edad (β = 0,29, R2 = 0.08, p = 0,001), e inversa con la cifra de plaquetas (β = -0,45, R2 = 0.20, p < 0,001), independiente del genotipo. Encontramos PFA-200 alargado en los canales Col-Epi y Col-ADP en 129 (54%) y 63 (26%) casos, respectivamente.

En 10 (4%) pacientes hallamos parámetros sugestivos EVWA. Todos ellos presentaban trombocitosis (tabla 2). La cifra de plaquetas elevadas (>600x10⁹/L) se asoció a valores de FVW sugestivos de EVWA, con una sensibilidad y especificidad del 90% y 83%, respectivamente (AUC: 0.938, IC95%:0.896-0.980).

De los 99 pacientes no antiagregados, 31 (31%) presentaban un PFA-200 alargado. El PFA-200 alargado se asoció a Hb más baja, leucocitos más altos, plaquetas más altas, mayor carga mutacional de JAK2, VWF:GPIbM más bajo y genotipo CALR. Dicha alteración se observó en el 71% de los pacientes con genotipo CALR. En el análisis multivariado, el VWF:GPIbM disminuido (OR: 0,98, IC95%: 0,97-0,99, p = 0,001) y la mutación CALR (OR: 0,98, IC95%: 0,97-0,99, p = 0,001), mantuvieron su valor.

De los 130 pacientes que recibían AAS, se encontró resistencia in vitro en 31 casos (24%) (PV 30%, TE 25%, MF 0%). La resistencia al AAS se

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio según el genotipo (N = 248)

	JAK2 N = 170	CALR N = 41	MPL N = 4	TN N = 33	Total N = 248	P
Sexo masculino, n (%)	76 (44)	19 (46,3)	1 (25)	5 (15,2)	101 (40,4)	0,013
Edad, años*	67 (22-89)	65 (28-92)	63 (52-74)	68,03 (20-90)	67 (20-92)	0,759
Hb, g/L*	136 (83-165)	126 (84-167)	119 (106-122)	134 (115-160)	134 (83-175)	<0,001
Leucocitos, x 10 ⁹ /L*	6,6 (2-30)	6,4 (2-14)	8,7 (3-20)	6,5 (4-19)	6,6 (2-30)	0,298
Plaquetas, x 10 ⁹ /L	298 (8-1378)	401 (66-1796)	388 (180-652)	390 (33-810)	344 (8-1796)	0,047
Mutaciones alto riesgo, n/total (%)**	15/121 (12)	4/19 (21)	2/4 (50)	5/32(16)	26/176 (15)	0,1
Diagnóstico, n (%)						
PV	71 (41)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	71 (29)	<0,001
TE	70 (41)	28 (68,3)	1 (25)	30 (91)	129 (52)	
MF	29 (17)	13 (31,7)	3 (75)	3 (9)	48 (19)	
Total	170 (100)	41 (100)	4 (100)	33 (100)	248 (100)	
Antiagregante, n (%)¶	104 (60)	25 (61)	0 (0)	12 (36,4)	141 (56)	0,007
Anticoagulante, n (%)	44 (25,6)	5 (12,2)	0 (0)	2 (6,1)	51 (20)	0,021
Citorreducción, n(%)¶¶	125 (72,7)	30 (73,2)	2 (50)	20 (60,6)		0,407

Tabla 2. Características clínicas y hematológicas en 10 pacientes con neoplasia mieloproliferativa que presentaban parámetros de laboratorio sugestivos de Enfermedad de von Willebrand adquirida

Paciente	Diagnóstico	Edad (años)	Sexo (H/M)	FVW:Ag (U/dL)	VWF:GPIbM (U/dL)	Ratio FVW Act/Ag	FVIII (U/dL)	Hb (g/L)	Hto (%)	Leucocitos (x10E9/L)	Plaquetas (x10E9/L)	Genotipo
1	PV	55	H	98	58	0,59	85	130	43	10,50	862	JAK2
2	PV	60	M	138	57	0,41	147	136	47	15,70	980	JAK2
3	TE	47	M	88	57	0,65		106	34	8,70	652	MPL
4	PV	83	H	103	55	0,53	109	157	49	11,50	1378	JAK2
5	PV	23	M	73	48	0,66	60	128	41	13,70	530	JAK2
6	TE	28	H	65	45	0,69	57	149	46	11,40	633	JAK2
7	TE	39	M	59	40	0,68	48	155	48	7,70	657	JAK2
8	PV	51	H	63	36	0,57	56	142	48	11,60	685	JAK2
9	TE	33	H	78	33	0,42	73	134	46	17,10	1261	JAK2
10	TE	30	M	67	32	0,48	94	127	43	4,30	1796	CALR

asoció con un mayor recuento plaquetario y VWF:GPIbM más elevados. Un 50% de los pacientes con VWF:GPIbM aumentado (>160 U/dL) tenían resistencia al AAS, mostrándose el VWF:GPIbM como una variable independiente en el análisis multivariado.

Conclusiones: En las NMP los parámetros de la hemostasia primaria se encuentran frecuentemente alterados y se correlacionan con las características clínicas y analíticas de la enfermedad. La EVWA y la resistencia *in vitro* a la AAS, alteraciones habituales en estos pacientes, se asocian a trombocitosis y actividad del FVW más elevada, respectivamente. Por ello, parece razonable que el estudio de la hemostasia primaria se incluya en la evaluación de las NMP.

CO-123

VALIDACION PROSPECTIVA DEL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE RIESGO TROMBÓTICO PARA TROMBOCITEMIA ESENCIAL (IPSET-TROMBOSIS) EN 1366 PACIENTES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL (RETE).

Carbonell Ordeig, Sara¹, Cuevas, Beatriz², Velez, Patricia³, Noya Pereira, María Soledad⁴, Caballero Navarro, Gonzalo⁵, Ferrer Marín, Francisca⁶, Pérez Encinas, Manuel⁷, Gómez Casares, María Teresa⁸, Pérez López, Raúl⁹, Magro Mazo, Elena¹⁰, Moretó Quintana, Ana¹¹, Hernandez-Boluda, Juan Carlos¹², Pastor Galán, Irene¹², Angona, Anna¹³, Mata Vázquez, María Isabel¹⁴, Guerrero Fernández, Lucía¹⁵, Guerra, José María¹⁶, Carreño, Gonzalo¹⁷, Fox, Laura¹⁸, Murillo, Ilda¹⁹, García Gutiérrez, Valentín²⁰, Mora, Elvira²¹, Arellano Rodrigo, Eduardo²², Álvarez Larrán, Alberto²²

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Universitario de Burgos; ³Hospital del Mar, Barcelona; ⁴Hospital Universitario A Coruña; ⁵Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza; ⁶Hospital Universitario Morales-Meseguer, Murcia; ⁷Hospital Clínico Universitario Santiago Compostela; ⁸Hospital Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ⁹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ¹⁰Hospital Príncipe Asturias, Alcalá de Henares; ¹¹Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo; ¹²Hospital Clínico de Valencia; ¹³ICO Girona - Hospital Josep Trueta; ¹⁴Hospital Costa del Sol, Marbella; ¹⁵Complejo Hospitalario Río Carrión, Palencia; ¹⁶Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca; ¹⁷Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹⁸Hospital Vall Hebron, Barcelona; ¹⁹Hospital General San Jorge, Huesca; ²⁰Hospital Ramón y Cajal, Madrid; ²¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ²²Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La estratificación del riesgo trombótico es el punto de partida para la asignación del tratamiento en los pacientes diagnosticados de Trombocitemia Esencial (TE). El IPSET-Trombosis incluye el estado mutacional de JAK2V617F y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, además de la edad y la historia de trombosis, con lo que se consigue mejorar la predicción de eventos trombóticos en comparación con la estratificación clásica. Sin embargo, debido a la falta de estudios prospectivos que confirmen el poder predictivo su uso en la práctica clínica es actualmente limitado.

Métodos: Se siguieron de forma prospectiva 1366 pacientes del Registro Español de Trombocitemia Esencial (RETE). El IPSET-Trombosis se calculó en el momento de la inclusión en el registro. La probabilidad hasta el primer evento trombótico se estimó con el método de Kaplan-Meier aplicando el test de log-rank para las comparaciones.

Resultados: La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TE hasta la inclusión fue de 3,9 años, con 373 pacientes incluidos en el primer año después del diagnóstico de la TE. De acuerdo a la estratificación del IPSET-Trombosis 232 (17%) pacientes correspondieron al grupo de bajo riesgo, 324 (23.7%) al grupo de riesgo intermedio y 810 (59.3%) al grupo de alto riesgo. En el momento de la inclusión, 1046 (77%) pacientes estaban recibiendo tratamiento antiagregante (65,5%, 81% y 79% de los pacientes con IPSET de riesgo bajo, intermedio y alto, p < 0,0001). Un total de 125 (9%) pacientes estaban recibiendo anticoagulantes (1,3%, 6,5% y 12,5% de los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente p < 0,0001) y 963 (70%) pacientes recibían terapia citorrreductora (52%, el 55,5% y el 82% de los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente p < 0,0001).

Con un seguimiento mediano de 2.4 años se detectaron 68 eventos trombóticos (arteriales n = 33, venosos n = 35) en un total de 60 pacientes. El IPSET-Thrombosis logró discriminar tres grupos de riesgo trombótico, siendo la probabilidad de trombosis a los 5 años del 1.7% en el grupo de bajo riesgo, 4.8% en el grupo de riesgo intermedio y 12.9% en el grupo de alto riesgo (p < 0.001). La aplicación del IPSET Trombosis revisado resultó en la siguiente estratificación: muy bajo riesgo n = 146 (10.7%), bajo riesgo n = 224 (16.4%), riesgo intermedio n = 253 (18.5%) y alto riesgo n = 743 (54.4%). La probabilidad de trombosis a 5

años de acuerdo con el IPSET Trombosis revisado fue 1.8%, 3.1%, 4.6% y 13.4% en los grupos de muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, respectivamente (p = 0.001).

Conclusiones: Los resultados de este análisis apoyan el uso del índice IPSET-trombosis como herramienta en la práctica clínica en pacientes diagnosticados de TE. Se requieren estudios prospectivos para determinar el tratamiento más adecuado en cada una de las categorías de riesgo

CO-124

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO MEDIANTE MAPEO ÓPTICO GENÓMICO EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS

Díaz-González, A¹, Mora, E¹, Avetisyán, G¹, Furió, S¹, Liquori, A², Santiago, M¹, Cervera, J¹, Ferrer-Marín, F³, Teruel-Montoya, R³, Alvarez-Larrán, A⁴, Hernández-Boluda, JC⁵, Such, E¹

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), Valencia; ³Hospital Morales Meseguer IMIB, Murcia; ⁴Hospital Clínic, Barcelona; ⁵Hospital Clínico, Valencia

Introducción: El pronóstico de los pacientes con mielofibrosis (MF) es muy heterogéneo. De esta forma, es necesaria la aplicación de escalas pronósticas precisas que nos permitan predecir el curso de la enfermedad. Actualmente, los índices pronósticos más recientes como el MIPPS70v2 integran la información derivada de datos clínicos, moleculares y citogenéticos. La principal limitación a la hora de aplicar estos índices pronósticos es la falta de información relativa al cariotipo debido a la fibrosis de médula ósea u otros factores relacionados con

Imagen 1: Gráfico circos plot y número de alteraciones por paciente

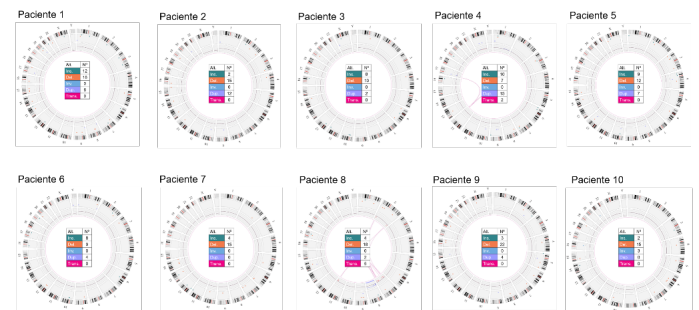


Imagen 2: Alteraciones a destacar

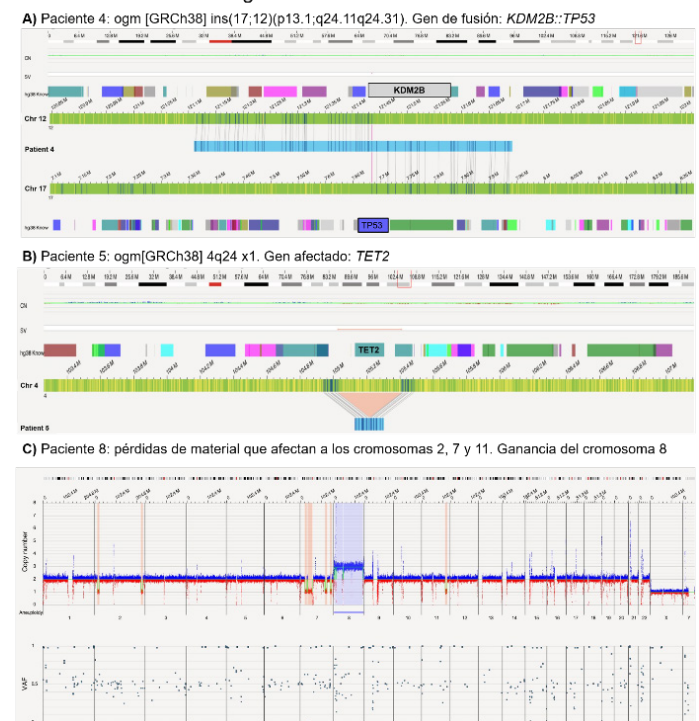


Tabla 1: Resumen de las alteraciones citogenéticas por las técnicas estándar y OGM

Paciente	Dx	Sexo	Edad	Cariotipo	NGS	Tipo muestra	OGM ISCN 2020	Gen fusión
1	MF	M	75	No valorable	JAK2 (p. Val617Phe; VAF 13%)	SP	Negativo ¹	-
2	MF	H	79	46,XY[6]	JAK2 (p. Val617Phe; VAF 41%), ASXL1 (c.1720-2A>A; VAF 45%), SRSF2 (p.Pro95His; VAF 42%) and ETV6 (p.Arg105*; VAF 41%)	SP	Negativo ¹	-
3	MF	M	53	46,XX[18]	CALR (p.Leu367Thrfs*?; VAF 39.3%)	SP	Negativo ¹	-
4	MF-TE	M	78	46,XX,del(X)(q22)[12]/46,XX,add(6)(p25)[2]/46,XX[1]	CALR (p.Leu367Thrfs*?; VAF 44%) and ASXL1 (p.Arg1068*; VAF 6.3%)	SP	ogm[GRCh38] 1q21.2q44(149571909_24894333)x3,6p25.3p22.3x1,ins(17;12)(p13.1;q24.11q24.31),Xq11.1q28(63301777_155792271)	KDM2B::TP53
5	MF-TE	M	50	46,XX[15]	CALR (p.Leu367Thrfs*?; VAF 31%) and TET2 (p.Leu1322Pro; VAF 22%)	SP	ogm[GRCh38] 4q24 x1	-
6	MF	H	43	46,XY[20]	JAK2 (p. Val617Phe; VAF 55%)	SP	Negativo ¹	-
7	MF-TE	H	80	46,XY[15]	MPL (p.Trp515Leu; VAF 43%), RUNX1 (p.Leu112Val; VAF 39%), SRSF2 (p.Pro95.Arg102del; VAF 40.1%) and TP53 (p.His179Arg; VAF 23%)	SP	Negativo ¹	-
8	MF	H	58	47,XY,del(7)(p10),+8[10]	EZH2 (p.R690H; VAF 91%) y ASXL1 (p.5665Lfs*3; VAF 46%)	SP	ogm [GRCh38] 2p25.1p24.1(11649589_21362412)x1,t(2;7)(p25.1;q31.31),t(2;7)(p24.1;p14.3),2p23.1(30733182_30748760)x1,t(2;11)(q31.1;q23.2),2q36.1q37.1(224249181_233801629)x1,t(2;7)(q36.1;q32.1),fus(7;7)(p21.1;q11.1),fus(7;7)(p14.3;q31.1),7p14.3p11.2(3457301_50027799)x1,7q31.1(111417160_111521103)x1,7q31.31(118388163_118992894)x1,7q31.31q32.1(120386289_129537957)x1,7q35q36.1(144047127_151789138)x1,t(7;11)(q31.31;q24.1),8p23.3p11.1(1489851_43799809)x3,8q11.1q24.3(45972483_141282390)x3,11q23.2q24.1(113532792_122621363)x1, t(2;7)(p24.1;p14.3)	AC018742.1-NPSR1-AS1:NUTF2P8-NPSR1-AS1
9	MF	M	54	No valorable	CALR (p.Leu367Thrfs*?; VAF 42%)	SP	Negativo ¹	-
10	MF-TE	M	63	No valorable	CALR (p.Leu367Thrfs*?; VAF 43%) y CBL (p.Tyr371His; 3%)	MO	Negativo ¹	-

MF: mielofibrosis, MF-TE: mielofibrosis post trombocitemia esencial, H: hombre, M: mujer, SP: sangre periférica, MO: médula ósea. 1 = No se encontraron alteraciones clínicamente significativas

la enfermedad. De hecho, en series de vida real, hasta un 50% de los pacientes no tienen un cariotipo valorable.

Recientemente ha surgido una nueva tecnología diagnóstica llamada Mapeo Óptico Genómico (OGM) que caracteriza todas las alteraciones estructurales (SVs) en un solo flujo de trabajo además de detectar alteraciones en el número de copias (CNVs). Para llevar a cabo la técnica se necesita DNA de alto peso molecular que se puede obtener a través de sangre periférica o médula ósea eliminando la necesidad de metafases.

El objetivo de este trabajo es aplicar el OGM en pacientes con mielofibrosis para poder realizar una caracterización citogenética completa.

Métodos: La cohorte actual está compuesta por muestras prospectivas obtenidas a lo largo del seguimiento de 10 pacientes con MF primaria y secundaria a trombocitemia esencial pertenecientes al HULAFE y en seguimiento en consultas externas. A todos los pacientes se les realizó un cariotipo y un panel de NGS que incluye 30 genes relacionados con NMP. Para el OGM se obtuvo DNA de alto peso molecular de muestras de sangre periférica (9 pacientes) y médula ósea (1 paciente). Posteriormente se realizó un marcaje fluorescente del DNA con una enzima de restricción DLE-1. Este DNA marcado se carga en un chip Saphyr (3 muestras por chip) para ser posteriormente analizado por el instrumento Saphyr y analizados bioinformáticamente en el programa Bionano Access (Bionano Genomics, San Diego).

Resultados: Todos los pacientes pudieron ser evaluados por OGM. Las alteraciones detectadas están recogidas en las figuras anexas. Se detectaron una mediana de 6 inserciones (rango 2-12), 15 deleciones (rango 7-22), 4 duplicaciones (rango 2-15), 3 inversiones en único paciente y 7 translocaciones en 2 pacientes. A destacar de los resultados:

El paciente#4 presentaba por cariotipo del(X)(q22)[12]/46,XX,add(6)(p25)[2]/46,XX[1] y el OGM fue capaz de confirmar los hallazgos conocidos por el cariotipo y además una ins(17;12) que da lugar a un gen de fusión KDM2B::TP53 que permanecía críptico al cariotipo.

Por otro lado, el paciente#5 presentaba un cariotipo sin alteraciones junto con mutación de CALR y TET2 por NGS. El OGM pudo detectar además la deleción de la otra copia del gen TET2 localizado en la región 4q24.

El paciente #8 mostraba un cariotipo: 47,XY,del(7)(p10), +8[10]. Sin embargo, el OGM reveló una alteración compleja del cromosoma 7 fruto de una translocación complejo que involucra a los cromosomas 2,7 y 11 junto con microdeleciones en las regiones adyacentes a la zona de translocación. Además, se confirmó la trisomía 8

Tres pacientes con cariotipo convencional no valorable y 4 pacientes con cariotipo normal en 20 metafases pudieron ser caracterizados por OGM sin encontrar alteraciones clínicamente relevantes.

Conclusiones: La aplicación del OGM permite obtener la información del cariotipo en esta cohorte de pacientes superando las limitaciones de las técnicas convencionales. Estos resultados preliminares muestran la prometedora aplicación del OGM en pacientes con mielofibrosis.

CO-125

MASTOCITOSIS CUTÁNEA CON CRITERIOS MENORES DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Palomo Rumschisky, Pablo¹, Bolea Jarreta, Lucía¹, De Felipe Nogueras, Blanca¹, Gonzalez de Olano, David¹, Ballester, Asunción¹, Carpio, Laura¹, Pérez García, Bibiana¹, García-Cosío, Mónica², Santón, Almudena¹, Villarrubia Espinosa, Jesús¹, Martín Moro, Fernando¹, Herrera Puente, Pilar¹, López Jiménez, Francisco Javier¹, Piris Villaespesa, Miguel¹

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

Introducción: existen una serie de criterios diagnósticos para establecer si una mastocitosis en la piel es sistémica o no. Según la OMS, se debe tener el criterio mayor y uno menor o en ausencia del criterio mayor, 3 menores. No obstante, algunos de los pacientes diagnosticados de mastocitosis cutánea (MC), cumplen alguno de los criterios menores de mastocitosis sistémica (MS), sin llegar a cumplir criterios de sistémica. El objetivo de este trabajo es determinar las características de este grupo de pacientes.

Material y métodos: estudio retrospectivo de pacientes con mastocitosis con afectación cutánea en seguimiento en nuestro centro (periodo 1995-2022). Se han analizado y comparado, mediante estadísticos descriptivos, las características clínicas, biológicas, terapéuticas y pronósticas de la serie en función del número de criterios menores de MS según la OMS.

Resultados: de los 125 pacientes con mastocitosis con afectación cutánea, 93 eran evaluables al tener estudio de médula ósea. De ellos, 16 pacientes poseían diagnóstico de MC. Los resultados se muestran en la Tabla 1 agrupados en función del número de criterios menores. 9 pacientes no cumplen ningún criterio menor, 4 cumplen uno y 3 pacientes dos. Ninguno de los pacientes cumple el criterio mayor de la OMS. Todos los pacientes se encontraban vivos en el momento de la recogida de datos. En base al número de criterios menores, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sintomatología (anafilaxia, gastrointestinal, flushing y prurito) de los pacientes ni al número de fármacos necesarios para controlar los mismos. La edad de inicio de síntomas se distribuye de manera uniforme en los

Tabla 1. Análisis descriptivo de pacientes del estudio

Número de criterios menores	0 (n=9)	1 (n=4)	2 (n=3)	p	
Variables demográficas					
Edad (años), mediana (rango)	45 (30)	54.5 (28)	55 (21)	0.227	
Edad inicio síntomas (años), mediana (rango)	32 (33)	29 (21)	39 (21)	0.288	
Sexo femenino, n (%)	7 (77)	3 (75)	2 (66)	0.929	
Características biológicas de la mastocitosis					
Criterios menores cumplidos					
Morfología atípica, n (%)	0	3 (75)	2 (66)		
Mutación cKIT, n (%)	0	1 (25)	1 (33)		
Expresión de CD25 o CD2, n (%)	0	0	2 (66)		
Triptasa >20 µg/L, n (%)	0	0	1 (33)		
Triptasa µg/L, mediana (rango)	6.2 (13)	5.4 (4)	18.7 (21)	0.062	
Triptasa >10 µg/L, n (%)	1 (11)	0	3 (100)	0.004	
Características clínicas					
Número de síntomas	0-1, n (%)	3 (33)	3 (75)	3 (100)	0.090
	2-3, n (%)	6 (66)	1 (25)	0	
Número de fármacos	1-2, n (%)	5 (55)	2 (50)	2 (66)	0.906
	3-4, n (%)	4 (44)	2 (50)	1 (33)	
Scores pronósticos					
REMA-PFS	0, n (%)	9 (100)	3 (75)	0	0.002
	1, n (%)	0	1 (25)	3 (100)	
NonAdvSM-IPSM	0, n (%)	8 (88)	3 (75)	1 (33)	0.157
	1, n (%)	1 (11)	1 (25)	2 (66)	

REMA-PFS: Red española de mastocitosis - progression free survival; NonAdvSM-IPSM: Non-advanced systemic mastocytosis - international prognostic scoring system for mastocytosis

tres grupos. La triptasa sérica se encuentra más elevada a medida que se cumplen más criterios diagnósticos. Aplicando scores pronósticos de MS, el REMA-PFS posee mayores puntuaciones a más criterios diagnósticos (siendo dos pacientes los que puntúan por la mutación de *KIT*), a diferencia del Non-AdvSM-IPSM.

Conclusiones: se presenta una cohorte de pacientes con MC en base al número de criterios diagnósticos de MS que cumplen de la OMS. La triptasa se ve incrementada a medida que se cumplen más criterios diagnósticos, por lo que puede ser un predictor de la presencia de otros criterios menores. Asimismo, en el score REMA-PFS se obtiene peor puntuación a medida que se cumplen más criterios menores. Se necesitan más estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para determinar el significado de la presencia de criterios menores en los pacientes con MC.

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

CO-126

RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y PLAQUETA-LINFOCITO COMO BIOMARCADORES DE RIESGO TROMBÓTICO EN POLICITEMIA VERA

Antón-Maldonado, Cristina¹, Garrido, Pedro¹, Cuenca-Zamora, Ernesto¹, Soler-Espejo, Eva¹, Morales, M^aLuz¹, Such, Esperanza², Hernández-Boluda, JC³, Alvarez-Larrán, Alberto⁴, Lozano, M^aLuisa¹, Teruel-Montoya, Raul¹, Ferrer-Marín, Francisca¹

¹Hospital G. Universitario JM Morales Meseguer; ²Hospital La Fe Valencia; ³Hospital Clínico de Valencia; ⁴Hospital Clinic Barcelona

Introducción: El objetivo del tratamiento de los pacientes con policitemia vera (PV) es la prevención de los eventos trombóticos. Sin embargo, en la actualidad, sólo variables clínicas, específicamente, la edad (>60 años) y la historia de trombosis previas se reconocen como factores de riesgo trombótico. Por tanto, encontrar biomarcadores que puedan predecir o mejorar las escalas de riesgo trombótico es una prioridad. La ratio neutrófilo-linfocito (RNL), y la ratio plaqueta-linfocito (RPL) son índices hematimétricos rápidos y fáciles de obtener que han demostrado ser biomarcadores inflamatorios predictores de mortalidad cardiovascular en la población general y de supervivencia en pacientes oncológicos. En pacientes con policitemia vera (PV), recientes trabajos sugieren que unas RNL y/o RPL elevadas pueden tener un impacto pronóstico negativo en la supervivencia global y en el riesgo de sufrir un evento trombótico (SLT). El objetivo de este trabajo fue evaluar el valor de la RNL y la RPL en la predicción del riesgo de trombosis de pacientes con PV, de forma independiente y/o en combinación con factores pronósticos clásicos.

Métodos: Análisis retrospectivo unicéntrico de una cohorte de 105 pacientes diagnosticados consecutivamente en nuestro centro de PV con criterios OMS. Se recogieron las variables clínicas y biológicas incluidas

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Policitemia Vera incluidos en el análisis (N=89)

Edad (años), mediana (IQR)	68 (53-76)
Mujeres, N (%)	40 (44.9%)
Comorbilidad, N (%)	
Tabaquismo	31 (34.9%)
Fumador	15 (16.9%)
Exfumador	16 (18%)
Diabetes mellitus	19 (21.3%)
HTA	50 (56.2%)
Dislipemia	26 (29.2%)
Antecedentes de Trombosis, N (%)	24 (27%)
Trombosis Arterial	19 (21.3%)
AIT/ACV	9 (10.1%)
Cardiopatía Isquémica	8 (9%)
Otros	2 (2.2%)
Trombosis Venosa	7 (7.9%)
TVP	2 (2.2%)
TEP	1 (1.1%)
Espélica	1 (1.1%)
Otros	3 (3.4%)
Trombosis al Diagnóstico, N (%)	5 (5.6%)
Trombosis Arterial	3 (3.4%)
Trombosis Venosa	2 (2.2%)
Mutación Jock 2, N (%)	89 (100%)
V617F	88 (98.9%)
Heterocigoto	51 (57.3%)
Homocigoto	6 (6.7%)
Exon 12	1 (1.1%)
Parámetros Hematológicos al Diagnóstico, mediana (IQR)	
Leucocitos, x10 ⁹ /L	10.5 (8.7-13)
Neutrófilos, x10 ⁹ /L	7.5 (5.5-9.5)
Monocitos, x10 ⁹ /L	0.7 (0.5-0.8)
Linfocitos, x10 ⁹ /L	2.1 (1.6-2.4)
Hemoglobina, g/L	170 (155-179.5)
Plaquetas, x10 ⁹ /L	517 (378-699.5)
RNL	3.74 (2.84-4.90)
RNL derivado	2.31 (1.85-3.07)
RPL	257.88 (184.91-361.54)
Tiempo de seguimiento (años), mediana (IQR)	5 (3-9.5)
Trombosis durante el seguimiento, N (%)	15 (16.9%)
Arterial	8 (9%)
Venosa	7 (7.9%)
Éxitus durante el seguimiento, N (%)	24 (27%)
ELN alto Riesgo, N (%)	67 (75.3%)

en el registro de PV del Grupo GEMFIN. Además, a partir del hemograma al diagnóstico se calculó la RNL y RPL como el cociente entre las cifras de neutrófilos y linfocitos y plaquetas y linfocitos, respectivamente. El valor predictivo para el riesgo trombótico se analizó mediante regresión de Cox Uni y multivariante. Se analizaron como variables dicotómicas, utilizando las curvas Característica Operador Receptor (COR) para establecer el valor umbral. El análisis de tiempo hasta el evento se realizó con Kaplan Meier y log-rank. El tiempo hasta trombosis se calculó desde el diagnóstico hasta el primer evento trombótico (arterial/venoso). Las trombosis incluidas fueron cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica y accidente cerebrovascular para las arteriales, y embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis venosa superficial para las venosas.

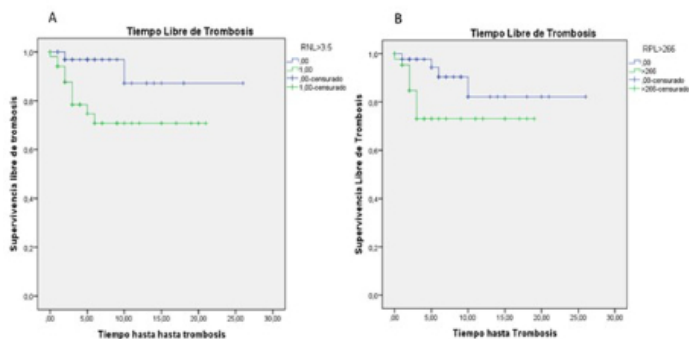
Resultados: De los 105 pacientes incluidos se seleccionaron 89 de los que disponíamos de los parámetros hematimétricos completos para el análisis. Las características clínico-biológicas de esta cohorte se recogen en la **Tabla 1**. Con una mediana de seguimiento de 5 años, se produjeron 15 eventos trombóticos (17%) y 24 éxitus (27%). Los valores umbrales para la RNL (3.5) y RPL (266) fueron seleccionados siguiendo las curvas COR. Como esperábamos, una edad >65 años se asoció a un mayor riesgo trombótico (HR = 5.15, p = 0.034). Interesantemente, en el análisis univariante, la RNL >3.5 se asoció a mayor riesgo de sufrir un evento trombótico (HR 4.6, p = 0.044). En el caso de la ratio RPL, un valor >266 se asoció también a un mayor riesgo de trombosis sin alcanzar, no obstante, la significación estadística (HR = 3.16 p = 0.053). En la **Fig 1** se observan las curvas de tiempo hasta trombosis para la RNL

Tabla 2. Análisis de Regresión de Cox Univariante y Multivariante. HR: Hazard Ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	P-valor	HR (IC95%)	P-valor
Edad>65 años	5.15 (1.14-23.35)	0.034	4.18 (0.91-19.28)	0.066
Historia de trombosis	1.04 (0.33-3.30)	0.953		
RNL>3.5	4.66 (1.04-20.87)	0.044	3.70 (0.82-16.77)	0.090
RPL>266	3.16 (0.98-10.13)	0.053		
ExFumador	1.36 (0.377-4.93)	0.637		
Fumador	0	0.977		
Diabetes Mellitus	0.30 (0.04-2.28)	0.244		
HTA	1.68 (0.56-5.05)	0.358		
Dislipemia	1.05 (0.33-3.37)	0.930		

Tabla 1. Características clínico-biológicas y estado mutacional de los pacientes de la serie.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		
Mujeres, n (%)		34/58 (59%)
Edad, mediana (mín, máx)		34 (18, 40)
ECOG < 2, n (%)		30/30 (100%)
Diagnóstico, n (%)	MF primaria	34/58 (58%)
	MF secundaria a TE	23/58 (40%)
	MF secundaria a PV	1/58 (2%)
Tiempo entre TE/PV y MF, años mediana (mín, máx)		10.5 (3.1, 25.3)
Antecedentes de trombosis ¹ , n (%)		5/46 (11%)
Trombosis al diagnóstico, n (%)		3/32 (9%) (Venosa: 3)
Hemorragia al diagnóstico, n (%)		3/53 (6%)
Síntomas constitucionales, n (%)		6/57 (11%)
Esplenomegalia palpable, n (%)		40/57 (70%)
Esplenomegalia sintomática, n (%)		6/56 (11%)
Síntomas por alteración microvascular, n (%)		14/54 (26%)
Factores de riesgo cardiovascular, n (%)	Tabaquismo	10/49 (20%)
	Diabetes Mellitus	3/48 (6%)
	Hipertensión arterial	4/48 (8%)
Hemoglobina, mediana (mín, máx)		122.5 (79, 160)
Plaquetas, mediana (mín, máx)		500 (78, 1361)
Leucocitos, mediana (mín, máx)		8.3 (2.5, 45.1)
Blastos, mediana (mín, máx)		0 (0, 4)
LDH, mediana (mín, máx)		642 (77, 1856)
Mediana de seguimiento, años (mín, máx)		9 (0.2, 21)
IPSS, n (%)	Bajo	34/57 (60%)
	Intermedio-1	17/57 (30%)
	Intermedio-2	3/57 (5%)
Grado de fibrosis, n (%)	Alto	3/57 (5%)
	MF-1	6/50 (12%)
	MF-2	30/50 (60%)
	MF-3	14/50 (28%)
Genotipo, n (%)	CALR, n (%)	32/58 (55%)
	JAK2, n (%)	21/58 (36%)
	MPL, n (%)	2/58 (3%)
	Triple negativo, n (%)	2/58 (3%)
	Otros (combinaciones) ²	1/58 (2%)
Mutaciones "no driver", n (%)	ASXL1, n (%)	8/31 (26%)
	EZH2, n (%)	0/28 (0%)
	IDH1, n (%)	0/30 (0%)
	IDH2, n (%)	0/30 (0%)
	SRSF2, n (%)	0/30 (0%)
	U2AF1, n (%)	1/28 (4%)
	TET2, n (%)	5/28 (17.9%)
Citogenética	Cariotipo complejo, n (%)	1/58 (2%)
	Cariotipo normal, n (%)	9/58 (15.5%)
	Del 13q, n (%)	1/58 (2%)
MIPSS-70, n (%)	Otras alteraciones ³ , n (%)	2/58 (3%)
	Bajo	12/26 (46%)
	Intermedio	13/26 (50%)
	Alto	1/26 (4%)



(A) y la RPL (B). Por el contrario, no observamos asociación estadística con los antecedentes de trombosis ni con los FRCV (Tabla 2). En el análisis multivariante, ninguna de las variables incluidas, esto es, edad y RNL > 3.5, alcanzó una asociación estadísticamente significativa.

Conclusiones: En una cohorte actual de pacientes con PV, la RNL y RPL parecen ser biomarcadores útiles de riesgo trombótico. Nuestros resultados se deben validar en una cohorte más amplia de pacientes.

CO-127

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON MIELOFIBROSIS DE EDAD IGUAL O INFERIOR A 40 AÑOS DEL REGISTRO GEMFIN

Aren, Mercè¹, Zamora, Lurdes¹, Arellano-Rodrigo, Eduardo², Arbelo, Elisa³, Somolinos, Nieves⁴, Pérez-Encinas, Manuel⁵, Ramírez, María José⁶, Ferrer-Marin, Francisca⁷, Angona, Anna⁸, Mora, Elvira⁹, Gassiot, Mercedes¹⁰, Mata, María Isabel¹¹, Silva, Gabriela¹², Saavedra, Silvana¹³, Senín, Alicia¹⁴, Gómez-Casares, María Teresa¹⁵, Fox, Laura¹⁶, García-Gutierrez, Valentín¹⁷, Velez, Patricia¹⁸, Moreno-Chulilla, Antonio¹⁹, Pérez-López, Raúl²⁰, Osorio, Santiago²¹, Álvarez-Larrán, Álvaro², Hernández-Boluda, Juan Carlos²², Xicoy, Blanca¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-Institut Josep Carreras; ²Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; ³Hospital Virgen Macarena; ⁴Hospital Universitario de Getafe; ⁵Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; ⁶Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera; ⁷Hospital J.M. Morales Meseguer; ⁸Institut Català d'Oncologia Girona-Hospital Josep Trueta; ⁹Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ¹⁰Hospital Universitario La Paz; ¹¹Complejo Hospital Costa del Sol; ¹²Hospital Universitario de la Princesa; ¹³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ¹⁴Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet-Hospital Duran i Reynals; ¹⁵Gerencia Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ¹⁶Hospital Universitari Vall d'Hebrón; ¹⁷Hospital Ramón y Cajal; ¹⁸Hospital del Mar; ¹⁹Hospital Clínic Universitario Lozano Blesa; ²⁰Hospital Clínic Universitario Virgen de la Arrixaca; ²¹Complejo Hospitalario Gregorio Marañón; ²²Hospital Clínic Universitario Valencia

Introducción: La mielofibrosis (MF) es más frecuente en edad avanzada, pero en un 15% se presenta en adultos jóvenes. La edad = 60 años es uno de los factores que condicionan el pronóstico de trombosis y supervivencia de la MF y por ello el algoritmo terapéutico difiere del aplicado a pacientes de edad más avanzada. El objetivo de este estudio fue evaluar las características clínico-biológicas, el tratamiento recibido y las complicaciones de una serie de pacientes adultos con edad igual o menor a 40 años diagnosticados de MF e incluidos en el grupo GEMFIN.

Tabla 2. Tratamiento y complicaciones de los pacientes de la serie.

TRATAMIENTO	
Antiagregante, n (%)	21/58 (36%) AAS: 20; Clopidogrel: 1
Anticoagulante, n (%)	3/58 (5%) Acenocumarol: 3
Inhibidor JAK, n (%)	18/58 (31%) Ruxolitinib: 17
Eritropoyetina, n (%)	7/58 (12%)
Esplenectomía, n (%)	2/58 (3%)
Danazol, n (%)	5/58 (9%)
Hidroxiurea, n (%)	25/58 (43%)
Interferón, n (%)	7/58 (12%)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos, n (%)	13/58 (22%)
COMPLICACIONES Y EVOLUCIÓN	
Trombosis, n (%)	4/58 (7%) Arterial: 1 (ACV/AIT) Venosa: 3 (Profunda: 2, Budd-Chiari: 1)
Hemorragia, n (%)	3/58 (5%) - Mayor: 3 (Gastrointestinal: 2, ND: 1)
Leucemia Aguda Mieloblástica, n (%)	2/58 (3%)
Segunda neoplasia ¹ , n (%)	3/58 (5%)

¹ Tumor de cabeza de páncreas (1) y mioma uterino (2).

Métodos: Se incluyeron 58 pacientes con diagnóstico de MF primaria o secundaria y edad menor o igual a 40 años de la base de datos del grupo GEMFIN.

Se analizaron las características clínico-biológicas en el momento del diagnóstico, antecedentes de trombosis, tratamientos recibidos y complicaciones (trombosis, hemorragia, progresión a leucemia y segundas neoplasias). Se analizó la supervivencia global (SG).

Resultados: Las características clínico-biológicas de la serie se resumen en las Tabla 1 y 2. De los 58 pacientes analizados, 34/58 (59%) eran mujeres y la mediana de edad era de 34 años (extremos 18, 40). Un 40% (23/58) eran MF secundarias a trombocitemia esencial. Un 60% (34/57) tenían un IPSS de bajo riesgo y un 46% (12/26) un MIPSS-70 de bajo riesgo. Tenían antecedentes de trombosis 5/46 (11%) de los casos. A nivel de genotipo, 32/58 (55%) de los pacientes presentaban mutaciones en *CALR* y únicamente un 3% eran triples negativos. Se detectaron mutaciones en *ASXL1* en 8/31 (26%) de los pacientes y no se detectaron mutaciones en *SRSF2*, *IDH1/2* y *EZH2*. Un 43% (25/58)

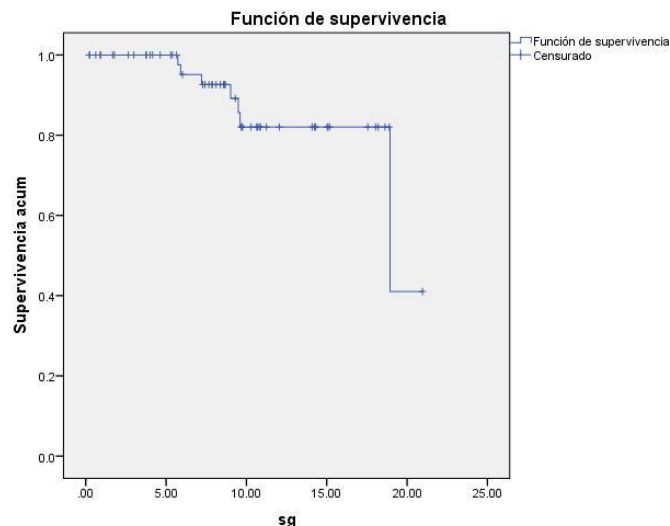


Figura 1. Supervivencia Global de los pacientes de la serie.

recibieron hidroxiurea, 12% (7/58) interferón y 22% (13/58) un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Complicaciones: evento tromboembólico (ETE) en 4/58 (7%), hemorragia en 3/58 (5%), evolución a leucemia en 2/58 (3%) y segundas neoplasias en 3/58 (5%). Con una mediana de seguimiento de 9 años (extremos 0.2, 21) la mediana de SG (IC 95%) fue de 19 años (6, 32) (Figura 1).

Conclusiones: En esta serie de pacientes adultos con MF con edad igual o menor a 40 años, destacaba la presencia de MF secundaria y ETE previos o al diagnóstico no infrecuentes, había un predominio de mutaciones *CALR* y ausencia de mutaciones de alto riesgo salvo *ASXL1*, y el uso de hidroxiurea como tratamiento citoreductor.

CO-128

IMPlicACIONES PRONÓSTICAS DE LA NGS EN MIELOFIBROSIS: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA BASE COOPERATIVA DEL GEMFIN

Hernández Sánchez, Alberto¹, Villaverde Ramiro, Ángela², Álvarez Larrán, Alberto³, Arellano Rodrigo, Eduardo³, Pérez Encinas, Manuel⁴, Ferrer Marín, Francisca⁵, Carreño Gómez-Tarragona, Gonzalo⁶, Such, Esperanza⁷, Bellosillo, Beatriz⁸, Durán Pastor, María Antonia⁹, De las Heras Rodríguez, Natalia¹⁰, Raya Sánchez, José María¹¹, Mata Vázquez, María Isabel¹², Gómez Casares, M^a Teresa¹³, García Bacelar, Ana¹⁴, Magro Mazo, Elena¹⁵, Fox, Laura¹⁶, Angona, Anna¹⁷, Guerrero, Lucía¹⁸, Martín López, Ana África¹, Mosquera Orgueira, Adrián⁴, Garrote, Marta³, González, Teresa¹, Hernández Rivas, Jesús¹, Hernández Boluda, Juan Carlos¹⁹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ³Hospital Clínic de Barcelona; ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; ⁵Hospital Morales Meseguer. UCAM.CIBERER. IMIB; ⁶Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁷Hospital Universitari I Politècnic La Fe; ⁸Hospital del Mar; ⁹Hospital Universitari Son Espases; ¹⁰Hospital Universitari de León; ¹¹Hospital Universitario de Canarias; ¹²Complejo Hospital Costa Del Sol; ¹³Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ¹⁴Hospital Clínico Universitario de Valladolid; ¹⁵Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ¹⁶Hospital Universitari Vall D'Hebron; ¹⁷Hospital Universitari Dr. Josep Trueta; ¹⁸Hospital Río Carrión; ¹⁹Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por la presencia de mutaciones *driver* (*JAK2*, *CALR* o *MPL*) en la mayor parte de los pacientes. El desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha favorecido la incorporación de mutaciones en otros genes en los índices pronósticos. Entre ellas, la

Tabla 1. Principales características de los pacientes de la cohorte analizada.

Variable	N (%)	Mediana (rango)
Edad (años)		68 (18-92)
Sexo (varón)	317 (56.6%)	
Mielofibrosis primaria	300 (53.6%)	
Presencia de síntomas constitucionales	187 (33.4%)	
Hemoglobina (g/dL)		10.9 (5.8-18.2)
Leucocitos (10 ⁹ /L)		9.4 (1.2-194)
Plaquetas (10 ⁹ /L)		331 (1-1436)
Blastos circulantes ≥2%	121 (21.6%)	
IPSS:		
- Bajo	77 (14.8%)	
- Intermedio-1	143 (27.6%)	
- Intermedio-2	168 (32.4%)	
- Alto	131 (25.2%)	
Mutaciones driver:		
- <i>JAK2</i> V617F	341 (64.7%)	
- <i>CALR</i>	112 (21.3%)	
- <i>MPL</i>	38 (7.2%)	
- Triple negativo	36 (6.8%)	
Progresión a LMA	66 (11.8%)	
TPH alogénico	67 (12%)	
Supervivencia global (años)		6.7 (0-30)

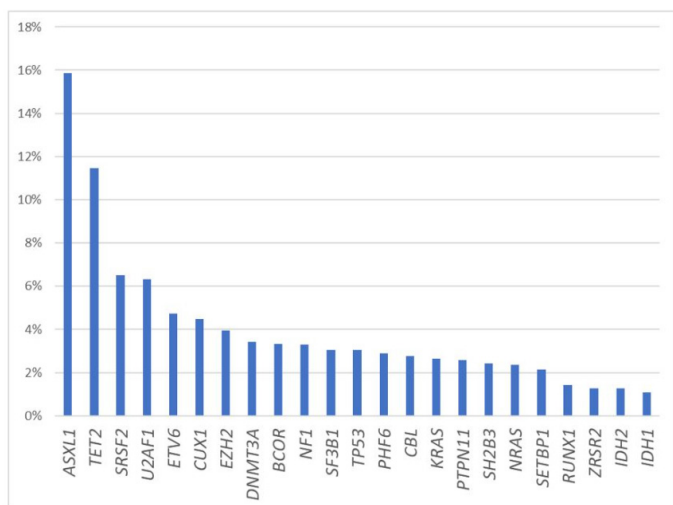


Figura 1. Frecuencia de mutaciones en los genes analizados por NGS en pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria o una policitemia o trombocitopenia. Se han omitido los genes driver y sólo se representan los genes en los que se ha detectado mutación en al menos 5 pacientes.

mutación en *ASXL1* es la más frecuente y generalmente está asociada a una menor supervivencia global, aunque recientemente algunos autores han cuestionado su impacto pronóstico en pacientes con mielofibrosis.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo multicéntrico de 560 pacientes diagnosticados de mielofibrosis primaria (53.6%) o secundaria a una policitemia (17.7%) o trombocitopenia (28.7%) en los que se realizó estudio de NGS al diagnóstico. Se revisaron las variantes reportadas por los centros y sólo se consideraron las mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas con una frecuencia alélica = 2%. Los pacientes que recibieron trasplante alogénico (12%) fueron censurados en la fecha del trasplante para el análisis de supervivencia.

Resultados: La mediana de edad fue de 68 años (rango 18-92) y la mediana de seguimiento de 3.82 años. Las características generales de la serie se detallan en la **Tabla 1**.

En el análisis de NGS se detectaron mutaciones en 36 de los 55 genes analizados. Las mutaciones detectadas con mayor frecuencia fueron en los genes *ASXL1* (15.9%), *TET2* (11.5%), *SRSF2* (6.5%) y *U2AF1* (6.3%), (**Figura 1**).

Las mutaciones en los siguientes genes se asociaron con una menor supervivencia global: *SRSF2*, *U2AF1*, *EZH2*, *TP53*, *CBL*, *KRAS*, *PTPN11*, *NRAS*, *SETBP1*, *IDH1* e *IDH2* (en adelante, denominados ge-

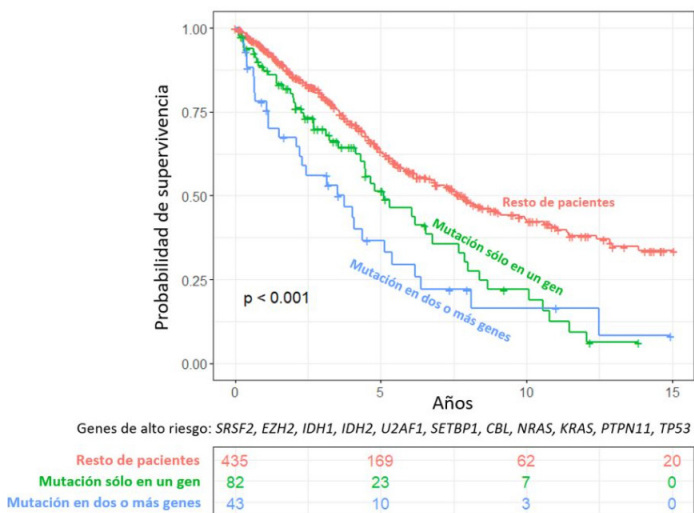


Figura 2. Comparación de supervivencia global en pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria o una policitemia o trombocitopenia, en función de la detección de mutaciones de alto riesgo (*SRSF2*, *U2AF1*, *EZH2*, *TP53*, *CBL*, *KRAS*, *PTPN11*, *NRAS*, *SETBP1*, *IDH1* e *IDH2*).

nes de alto riesgo). En el 22.3% de los pacientes se detectó mutación en al menos un gen de alto riesgo. La mediana de supervivencia fue de 3.74 años para los pacientes que presentaban mutación en dos o más genes de alto riesgo, de 5.11 años para los que tenían mutación en un único gen de alto riesgo y de 7.8 años para el resto de la serie ($p < 0.001$, **Figura 2**). La presencia de mutaciones en genes de alto riesgo mantuvo su valor pronóstico independiente en un modelo multivariante de la supervivencia (Cox) que incluyó el resto de variables del MIPSS70 (HR 1.68, $p = 0.001$).

La mayor parte de pacientes con mutación en *ASXL1* presentaba al mismo tiempo otra mutación en alguno de los genes de alto riesgo. La mutación aislada de *ASXL1* no se asoció con una menor supervivencia global en nuestra serie.

Conclusiones: En nuestra serie hemos identificado varios genes de alto riesgo (*SRSF2*, *U2AF1*, *EZH2*, *TP53*, *CBL*, *KRAS*, *PTPN11*, *NRAS*, *SETBP1*, *IDH1* e *IDH2*) cuya mutación está presente en el 22.3% pacientes y condiciona una menor supervivencia global. Cabe destacar que los pacientes con mutación aislada en *ASXL1* no presentaron una menor supervivencia.

CO-129
DISCONTINUACIÓN DE ITK EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: DATOS DEL REGISTRO CANARIO DE LMC

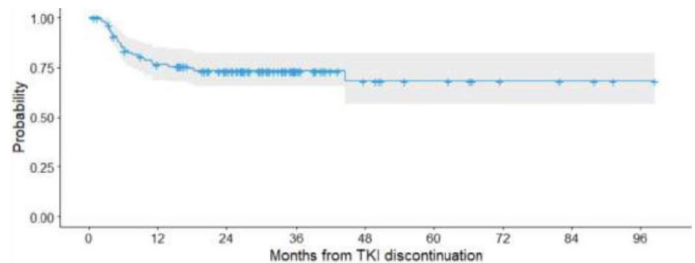
Sánchez-Sosa, Santiago¹, Segura Díaz, Adrián¹, Estupiñan Cabrera, Paula;Hernanz Soler, Nuria², González San Miguel, Jose David³, Lakhwani Lakhwani, Sunil⁴, Moreno Vega, Melania⁵, TapiaTorres, Maria⁶, Reina, Purificación⁷, González Martín, Jesús María⁸, Stoica, Cornelia⁴, Fernández, Marta⁴, De Ramos Suárez, Jorge², López Rodríguez, Juan Francisco;Stuckey, Ruth;Bilbao Sieyro, Cristina¹, Gómez Casares, María Teresa⁹

¹Hospital Universitario de GC Dr Negrín - ULPGC; ²Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; ³Complejo Hospitalario Universitario Insular de Gran Canaria Materno Infantil; ⁴Hospital Universitario de Canarias; ⁵Hospital José Molina Orosa; ⁶Hospital General de La Palma; ⁷Hospital General de Fuerteventura; ⁸Unidad de investigación Hospital Universitario de GC Doctor Negrín; ⁹Hospital Universitario de GC Dr Negrín - ULPGC

La discontinuación de tratamiento con ITK en pacientes con LMC está instaurada como práctica habitual en los hospitales de las Islas Canarias. En este estudio, se actualizó los datos de pacientes del Registro Canario de LMC que habían discontinuado y se investigó las variables que podría influir en la tasa de remisión libre de tratamiento (RLT).

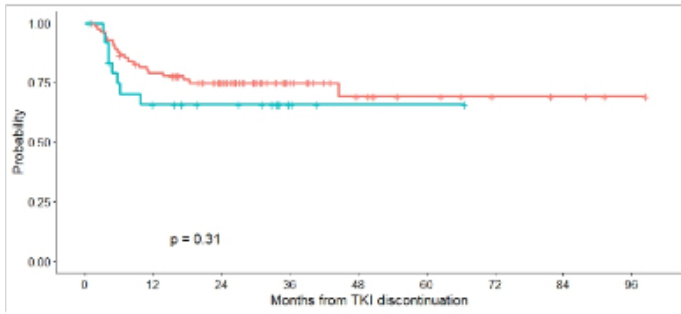
Métodos: Se obtuvieron datos de todos los pacientes discontinuados de los Hospitales de canarias entre enero de 2012 y mayo de 2022 de la base de datos del Registro Canario de pacientes con LMC. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los pacientes y análisis de probabilidad de recaída junto a un análisis multivariante de las variables que podría influir en la tasa de RLT.

Resultados: Se estudiaron 110 pacientes (48,6% hombres y 51,4% mujeres). De ellos, la discontinuación fue programada en 101 (91,8%) y en 9 se debió a otros motivos (3 efectos adversos, 3 voluntariamente, 1 embarazo y 2 por comorbilidades). El 63% de los discontinuados había sido tratado con Imatinib y el 37% con ITKs de segunda generación (ITK2^oG). La edad media de discontinuación fue 60 años. El índice de



N	Reinicio ITK	Mediana	Probabilidad de RLT			
			12 meses	24	36	48
110	29	-	0.764	0.732	0.732	0.68
			IC (95%)			
			0.687-0.849	0.652-0.823	0.652-0.823	0.565-0.819

FIGURA 1. Probabilidad de mantener la respuesta libre de tratamiento (RLT) tras discontinuación de ITK.



Cohorte: No Bajada de dosis:

N	Reinicio ITK	Mediana	Probabilidad de mantener RLT					
			12 meses	24	36	48	60	72
83	21		0.789	0.748	0.748	0.69	0.69	0.69
IC (95%)			0.70-0.88	0.66-0.85	0.66-0.85	0.56-0.85	0.56-0.85	0.56-0.85

Cohorte: Sí Bajada de dosis:

N	Reinicio ITK	Mediana	Probabilidad de mantener RLT					
			12 meses	24	36	48	60	72
25	8		0.658	0.658	0.658	0.658	0.658	0.658
IC (95%)			0.49-0.88	0.49-0.88	0.49-0.88	0.49-0.88	0.49-0.88	0.49-0.88

Figura 2. Probabilidad de mantener RLT tras discontinuación en pacientes que recibieron una disminución de dosis previa (azul) vs. sin disminución de dosis previa (rojo).

Sokal fue bajo/intermedio en el 93%. El tiempo medio de tratamiento antes de la interrupción fue de 113.6 meses y la media de seguimiento tras la discontinuación fue 26.5 meses.

La tasa de RLT a los 12 meses fue del 76,4% (IC95%;68,7%-84,9%) y a los 24 y 36 meses se mantuvo en un 73,2% y 68% a los 48 meses (Fig. 1). Veintinueve pacientes perdieron la RMM y fueron reiniciados; el 96,6% alcanzó nuevamente la RMM en 3.7 meses de media. En el análisis multivariante, se observó que una duración del tratamiento <59,4 meses previa a la discontinuación y niveles de BCR-ABL1IS >0.00086% se asociaron con mayor riesgo de recaída molecular (p = 0,007 y p = 0,0031, respectivamente). Permanecer más tiempo en RM4 se mostró como factor protector de la recaída (p = 0.049). No hubo diferencias significativas entre RLT de los pacientes con reducción de dosis previa a la discontinuación (p = 0.31) (Fig. 2). Tampoco se demostraron diferencias en la RLT comparando discontinuación de Imatinib vs. ITK2^oG.

Conclusión: En nuestra cohorte, el tiempo de tratamiento con ITK y la profundidad de la respuesta a la suspensión continúan siendo los factores más importantes de la RLT. La tasa de RLT a los 4 años (68%) en nuestra serie es mayor a la reportada en los ensayos clínicos y otras publicaciones. La reducción de dosis previa a una posible discontinuación apunta a ser una estrategia válida, aunque se necesitarían estudios más profundos para su confirmación.

Financiación: Novartis S.A.

CO-130

RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL SEGÚN SU EDAD Y EL TIPO DE CITOREDUCCIÓN RECIBIDO

Stuckey, Ruth¹, Ianotto, Jean-Christophe², Santoro, Marco³, Czy ⁴, Anna⁵, Perez Encinas, Manuel¹, Gómez-Casares, María Teresa⁶, Noya Pereira, María Soledad⁷, Kulikowska de Nał⁸, ⁹, cz, Anna¹⁰, Goł¹¹, os, Aleksandra;Lewandowski, Krzysztof¹², Szukalski, Ł⁴, ukasz⁴, González-Martín, Jesús María;Wróbel, Tomasz;Sobas, Marta

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, España; ²Service d'Hématologie Clinique, Institut de Cancéro-Hématologie, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Brest, Brest, Francia; ³Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PRO-MISE), Hematology Unit, University of Palermo, Palermo, Italia; ⁴Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University, Polonia; ⁵Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; ⁶Hospital Clínico Universitario de A Coruña, A Coruña,

España; ⁷Szpital Wojewódzki, Opole, Polonia; ⁸Institute of Hematology, Warsaw, Polonia; ⁹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Polonia; ¹⁰Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń¹¹, Toruń¹² Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, España

Introducción: Se estratifican pacientes con trombocitemia esencial según el riesgo trombótico empleando los scores IPSET-t, recomendado por la ELN, y el IPSET-t revisado (r-IPSET-t), recomendado por la NCCN. Según el IPSET-t, se tratan pacientes con historia de trombosis de cualquier edad o = 60 años con factores de riesgo cardiovasculares (CVRF) o JAK2mut con citoreducción; y según r-IPSET-t, los IR (= 60 años) y HR (JAK2mut con historia de trombosis y/o = 60 años).

Métodos: En este estudio retrospectivo multicéntrico de 1381 pacientes con TE se investigó riesgo de trombosis post-diagnóstico según la edad del paciente en relación con terapia citoreducción.

Resultados: La edad media de la serie fue de 62 años, con 54.4% = 60 años. Con un seguimiento medio de 87.7 meses, se reportó 0.578 eventos trombóticos/persona-año, con una mediana de 3.6 años. Separando por edad al diagnóstico, la tasa de eventos trombóticos/persona-año fue superior en los mayores de 60 años en comparación con los menores de 60, como esperado (0.209 en los = 60 años vs. 0.144 en los <60, **Tabla 1**).

En análisis regresión de Cox, la terapia citoreducción era un factor de riesgo trombótico (HR 2.78, p = 0.009) en el univariable pero perdió la significación estadística en el análisis multivariable (p = 0.053). Al estratificar por edad, la citoreducción era un factor de riesgo trombótico en los pacientes <60 años (13.1% de los <60 con citoreducción vs. 0.5% sin citoreducción, p < 0.001) pero no por los = 60 años (15.9% de los = 60 con citoreducción vs. 8.8% sin citoreducción, p = 0.123). Un test de interacción confirmó la citoreducción como factor protector en = 60 años (HR 0.11, p = 0.048) pero como factor de riesgo para los <60 (HR 9.49, p = 0.026, **Tabla 2**).

De los 1124 pacientes que recibieron citoreducción, 166 (14.8%) tuvo un evento trombótico post-diagnóstico, con 88.4% de los eventos posterior al inicio de citoreducción (mediana de 3.6 años meses desde inicio de citoreducción hasta el evento en los = 60 años y 4.2 años en los <60 años).

Tabla 1. Características de los 1381 pacientes con trombocitemia esencial en la serie, estratificado según edad al diagnóstico.

Variable	Edad de paciente TE al diagnóstico		p-valor
	≥ 60 años	< 60 años	
N	756	625	
Edad (promedio)	73	44	<0.001
Evento trombótico	116 (15.3%)	57 (9.1%)	0.005
Evento/persona-año	0.209	0.144	
Citoreducción	687 (90.9%)	437 (69.9%)	<0.001
CVRF	556 (73.5%)	305 (48.8%)	<0.001
Leucocitos (promedio)	10	9	0.0036
Leucocitosis	201 (26.6%)	148 (23.7%)	0.216
Plaquetas (promedio)	803	807	0.8742
Trombocitosis	121 (16.0%)	121 (19.4%)	0.1026
JAK2mut	539 (71.3%)	359 (57.4%)	<0.001
CALRmut	129 (17.1%)	135 (21.6%)	0.0328
Historia de trombosis	174 (23.0%)	85 (13.6%)	<0.001
Segundo evento trombótico	25 (3.3%)	9 (1.4%)	0.0259
Aspirina	588 (77.8%)	501 (80.2%)	0.2805
Hidroxiurea	615 (81.3%)	333 (53.3%)	<0.001
Anagrelida	23 (3.0%)	50 (8.0%)	<0.001
Interferon	2 (0.3%)	22 (3.5%)	<0.001

Valores-p: Diferencia entre medias calculado con test t de Student; diferencia entre variables binarios calculado con test de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher; p < 0.05 en negrita

No se observó diferencias en el riesgo trombótico según el tipo de citoreducción recibido en la serie completa (**Tabla 3**). Sin embargo, tras estratificación por edad, se asoció evento trombótico en los pacientes <60 años solo para los pacientes que recibieron hydrea (HU; OR 2.5, p = 0.005, **Tabla 3**).

Conclusiones: El primer ensayo randomizado (Cortelazzo et al. NEJM. 1995;332) que demostró la eficacia antitrombótica de HU fue realizado en una población de alto riesgo, con 85% de pacientes = 60 años. Hasta la fecha solo se ha publicado un ensayo randomizado que

ha evaluado el efecto de citoreducción en pacientes TE <60 años de bajo riesgo (no historia de trombosis ni trombocitosis), el "PT-1 intermediate-risk trial", que evaluó LDA vs. LDA + HU y mostró que la adición de HU no redujó la frecuencia de eventos trombóticos (Godfrey et al. JCO. 2018;36). Nuestro estudio va un paso más allá y demuestra que la citoreducción, y específicamente HU, es un factor de riesgo trombótico en pacientes <60 años. Estos resultados destacan la necesidad de estudios sobre el valor de citoreducción en pacientes TE de bajo y muy bajo riesgo.

Financiación: Ninguno.

Tabla 2. Univariable y multivariable análisis por regresión de Cox para evento trombótico post-diagnóstico, incluyendo un test de interacción entre edad del paciente (≥ 60 años vs. < 60 años) y la citoreducción.

Variable	N considerado	Univariable			Multivariable			Multivariable con interacción		
		HR	valor-p	IC	HR	valor-p	IC	HR	valor-p	IC
Edad ≥ 60 años al diagnóstico	1373	2.49	<0.001	1.73-3.59	2.32	<0.001	1.6-3.36	18.17	0.007	2.19-150.9
Citoreducción	1373	2.76	0.009	1.29-5.91	2.14	0.053	0.99-4.62	9.17	0.029	1.26-66.79
Edad ≥ 60 * Citoreducción								0.11	0.048	0.01-0.98
AIC					1841.0			1837.3		
BIC					1846.9			1846.1		
Concordancia					0.611			0.611		
Interacción										
Edad < 60 * Citoreducción	628	9.49	0.026	1.3-69.25						
Edad ≥ 60 * Citoreducción	745	1.04	0.93	0.45-2.37						

HR: hazard ratio; IC: 95% intervalo de confianza; AIC: AIC: criterio de información Akaike; BIC: criterio de información Bayesian. Valores p < 0.05 en negrita.

Tabla 3. Tablas de contingencia para analizar asociación entre tipo de citoreducción y riesgo trombótico. 81 pacientes recibieron otro tipo de citoreducción. Valores p determinado por prueba exacta de Fisher.

SERIE TOTAL	Evento trombótico			Total	p	
	Yes	No	Total			
Tipo de citoreducción						
Hidroxiurea	135 (14.3%)	811 (85.7%)	946 (84.2%)			
Anagrelida	10 (13.9%)	62 (86.1%)	72 (6.4%)			
Interferon	4 (16.7%)	20 (83.3%)	24 (2.1%)			
Total	149 (14.3%)	893 (85.7%)	1042			
p = 0.906						
ESTRATIFICADO POR EDAD	EDAD ≥ 60 años			EDAD <60 años		
Tipo de citoreducción						
Hidroxiurea	615 (81.3%)			333 (53.3%)		p < 0.001
Anagrelida	23 (3.0%)			50 (8.0%)		p < 0.001
Interferon	2 (0.3%)			22 (3.5%)		p < 0.001
	Evento trombótico			Evento trombótico		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
Hidroxiurea	96	8	104	39	13	52
No Hidroxiurea	517	85	602	294	245	539
Total	613	93	706	333	258	591
	OR 1.97 p = 0.084			OR 2.5 p = 0.005		
Anagrelida	2	102	104	8	44	52
No Anagrelida	20	582	602	42	497	539
Total	22	684	706	50	541	591
	OR 0.57 p = 0.758			OR 2.15 p = 0.069		
Interferon	0	104	104	4	48	52
No Interferon	2	600	602	18	521	539
Total	2	704	706	22	529	591
	OR 1.0 p = 1.0			OR 2.41 p = 0.119		

CO-131

EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE TRATAMIENTO CON MIDOSTAURIN EN MASTOCITOSIS SISTÉMICA AVANZADA

París-Villaespasa, Miguel¹, Marquet Palomares, Juan¹, Gonzalez de Olano, David¹, Ballester, Asunción¹, García-Cosío Piqueras, Mónica¹, Perez Martinez, Bibiana¹, Carpio, Laura¹, Santón, Almudena¹, Villarrubia, Jesús¹, De la Hoz Caballer, Belén¹, Sanchez Domínguez, Rebeca², Arbequilla Fernández, Omaira², Herrera Puente, Pilar¹, Lopez Jimenez, Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT)

Introducción: La mastocitosis sistémica avanzada (MSAv) es una enfermedad rara y heterogénea que frecuentemente requiere tratamiento citorreductor. En la actualidad, Midostaurin es el único fármaco aprobado para el tratamiento en mastocitosis sistémicas avanzadas (MSAv). No obstante, existen muy pocos datos de experiencia en vida real de tratamiento con midostaurina en este grupo de pacientes. El objetivo de este estudio es describir la experiencia de un centro de referencia en el tratamiento con midostaurina en pacientes con MSAV.

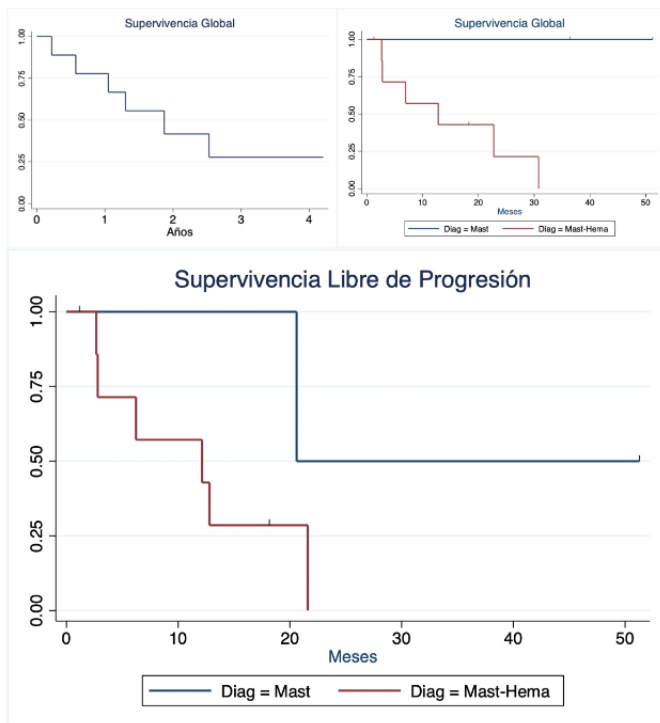
Métodos: estudio retrospectivo unicéntrico en el que se describe la experiencia de tratamiento con midostaurina en pacientes con MSAV entre los años 2015 y 2022. El análisis estadístico se ha realizado con el software STATA.

Resultados: se han identificado un total de 10 pacientes con MSAV tratados con midostaurina. Las características principales están resumidas en la tabla 1. La edad media al inicio del tratamiento fue de 70 años. 2 eran mujeres y 8 varones. Respecto al diagnóstico, 3 pacientes eran mastocitosis sistémica agresiva (MSA) y 7 eran Mastocitosis sistémica asociada a hemopatía (MS-AHN). De estos, 6 eran MSA asociada a leucemia mielomonocítica crónica (MS-LMMC) y 1 leucemia

Paciente	Sexo	Diagnóstico	Edad al inicio	Mejor respuesta	Tiempo de seguimien	Tiempo de tratamien	Estatus	Motivo de exitus
1	Varón	MSA-LMMC	54	EE	2,8	2,8	Exitus	Progresión-AHN
2	Varón	MSA-LMMC tipo	69	MC	30,8	12,1	Exitus	Progresión-AHN
3	Varón	MSA-LMMC	77	MC	12,8	12,8	Exitus	Ca Pulmon
4	Mujer	MSA-LMMC	81	MC	22,8	21,6	Exitus	Progresión-AHN
5	Varón	MSA-LMMC	78	MC	2,7	2,7	Exitus	Infección
6	Varón	MSA	79	MC	36,3	36,3	Vivo	
7	Varón	MSA-LMMC	73	EE	7,0	7,0	Exitus	Progresión AHN
8	Mujer	LM-MM	56	MC	18,2	18,2	Vivo	
9	Varón	MSA	71	MC	51,2	51,2	Vivo	
10	Varón	MSA	62	MC	1,2	1,2	Vivo	

MSA: mastocitos sistémica agresiva; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LM: leucemia de mastocitos; MM: mieloma múltiple; EE: enfermedad estable; MC: mejoría clínica

Gráfico 1: Curvas de supervivencia



Mast=mastocitosis sistémica agresiva; mast-hema=mastocitosis sistémica con hemopatía hematológica asociada

de mastocitos asociado a mieloma múltiple (LM-MM). Respecto a la línea de tratamiento, 1/10 lo recibió en 4ª línea y el resto en 1ª línea. La tasa global de respuesta (IWG-ECNM) fue del 81,8%, siendo todas las respuestas mejoría clínica. Las curvas de supervivencia se muestran en el gráfico 1. Con una mediana de seguimiento de 15,5 meses (2,8-51,2), la supervivencia global de la serie fue de 22,4 meses y la supervivencia libre de progresión fue de 12,7 meses. La tasa de discontinuación fue del 70%. 5/7 por progresión de la enfermedad o de la hemopatía asociada y 2/7 por fallecimiento por otras causas. El 30% de los pacientes siguen actualmente en tratamiento activo. La mediana de tiempo en tratamiento fue de 12,5 meses. En el análisis por categorías de la enfermedad, en MSA no se alcanzó la mediana de supervivencia y la SLP fue de 20,3 meses. Los 3 pacientes con MSA están actualmente vivos, 2 de ellos con tratamiento activo. Respecto a la MS-AHN, la mediana de SG fue de 12,6 meses y la SLP de 11,9 meses. Entre los 7 pacientes con MS-AHN hay 6 exitus, 4 de ellos (75%) por progresión de la hemopatía asociada, 1 por infección y 1 por progresión de cáncer de pulmón.

Conclusión: los resultados en vida real de midostaurina son similares a los reportados en el ensayo pivotal. Los pacientes con MSA muestran un muy buen control de la enfermedad. En los pacientes con MS-AHN se observa una elevada tasa de progresión de la AHN. Se han de explorar en el futuro tratamientos combinados en este grupo de pacientes que optimicen el control de la AHN.

CO-132

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y CLÍNICA FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Zurdo Castronuño, Alejandro¹, Solera Sainero, Miriam², Corona, Magdalena¹, Torres, Montserrat², Casado Fernández, Guiomar², Ramos Martín, Fernando², García Pérez, Javier², Murciano Antón, María Aranzazu³, Blanchard, María Jesús¹, Marquet, Juan¹, Martín Moro, Fernando¹, Pérez-Olmeda, Mayte⁴, López-Jiménez, Javier¹, Coiras, Mayte;Rodríguez-Mora, Sara;García-Gutiérrez, Valentín¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.; ²Unidad de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.; ³Medicina de Familia, Centro de Salud Doctor Pedro Laín Entralgo, Alcorcón, España.; ⁴Laboratorio de Serología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Introducción: Los pacientes con neoplasias oncohematológicas han sido excluidos de los ensayos clínicos en los que se aprobaron las distintas vacunas frente a la COVID-19. Aunque hay algunos estudios que han evaluado la respuesta inmunológica y clínica frente al SARS-CoV-2 en pacientes con distintas enfermedades oncohematológicas, la respuesta desarrollada por pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) ha sido poco explorada.

Objetivos: Evaluar la respuesta inmune y clínica frente al SARS-CoV-2 en pacientes con leucemia mieloide crónica.

Material y métodos: Se ha estudiado de forma prospectiva la respuesta inmune humoral y celular frente a SARS-CoV-2 antes y 1 mes después de recibir dos dosis de una vacuna de mRNA contra la COVID-19 en pacientes con LMC (n = 29), en comparación con donantes sanos (n = 24). De los pacientes con LMC, 5/29 (17%) se encontraban sin tratamiento con más de 12 meses de seguimiento tras la discontinuación. Se realizaron estudios de citotoxicidad celular directa (CCD) de células de sangre periférica (PBMCs) frente a células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 pseudotipado midiendo la activación de caspasa-3 en la monocapa e inmunofenotipando las PBMCs mediante citometría de flujo. El análisis de la citotoxicidad celular dependiente de

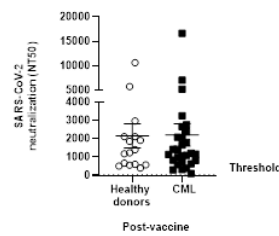


Figura 1. Títulos de anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 un mes después de la segunda dosis en pacientes con LMC y en donantes sanos.

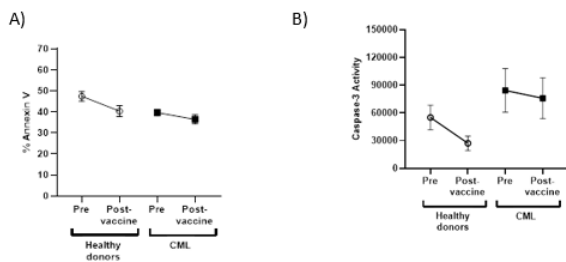


Figura 2. A) Determinación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) mediante la cuantificación de los niveles de anexina 5 en pacientes con LMC y en donantes sanos. B) Determinación de la citotoxicidad celular directa (CCD) específica mediante la actividad de la caspasa 3 en pacientes con LMC y en donantes sanos.

anticuerpos (CCDA) se realizó utilizando células Raji como diana de las PBMcs y cuantificando la inducción de apoptosis mediante anexina V.

Resultados: 1) Los pacientes con LMC mostraron una respuesta humoral temprana frente a la COVID-19 similar a los donantes sanos, con un aumento de 5 veces sobre los valores basales ($p < 0,0001$). 2) No se observaron diferencias en los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 en pacientes con LMC y sujetos sanos (Figura 1). 3) Los estudios de CCDA mostraron respuestas similares entre los pacientes con LMC y los donantes sanos, no viéndose aumentada esta respuesta 2 meses después de recibir dos dosis de la vacuna (Figura 2A). 4) Los estudios de CCD mostraron una mayor actividad basal en las PBMcs de los pacientes con LMC, probablemente debido al tratamiento inmunomodulador o a la propia enfermedad, aunque los resultados no alcanzaron significación (Figura 2B), manteniéndose estos resultados independientemente de las poblaciones estudiadas (CD8; NK (CD3-CD56 +); CD3 + CD8±TCRgd +). 5) No se observaron diferencias significativas entre la respuesta desarrollada por pacientes con LMC en tratamiento en comparación con los de la fase libre de tratamiento. 6) Se han observado un total de 10 infecciones de brecha en los pacientes vacunados, siendo todas ellas de severidad leve.

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran que la respuesta inmune humoral y celular desarrollada tras la vacunación frente a COVID-19 no se ve comprometida en pacientes con LMC. De igual forma, el tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa no parece afectar a la respuesta inmune.

Conflictos de interés: no se declara ningún conflicto de interés.

Financiación: Este proyecto ha sido financiado por Proyectos de Investigación en Salud financiados por el ISCIII (PI21/00877).

CO-133

TRATAMIENTO CON INTERFERON PEGILADO ALFA-2A EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL

ANGONA, ANNA¹, XICOY, BLANCA², GIMENEZ, TERESA³, DIEZ, ISABEL¹, SENIN, ALICIA⁴, VALLANSOT, ROLANDO⁵, GARROTE, MARTA⁶, CABEZÓN, MARTA², ALVAREZ LARRAN, ALBERTO⁶

¹ICO GIRONA; ²ICO BADALONA; ³ICO TORTOSA; ⁴ICO HOSPITAL; ⁵ICO TARRAGONA; ⁶CLÍNIC BARCELONA

Introducción: Las recomendaciones actuales de la *European LeukemiaNet* consideran el interferón alfa recombinado como tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes con trombocitemia esencial (TE) y policitemia vera (PV) que requieren citorreducción o en segunda línea si no lo han recibido previamente. En este contexto, nuestro objetivo ha sido evaluar la respuesta y tolerancia de una serie de pacientes con TE/PV tratados con interferón pegilado alfa-2a (pegIFN) en la práctica clínica habitual.

Métodos: Se incluyeron 48 pacientes con TE y PV tratados con pegIFN en primera y sucesivas líneas. Todos ellos tenían indicación de tratamiento citoreductor según las recomendaciones actuales y autorizaron el tratamiento como fuera de indicación (off-label). Se analizó de forma retrospectiva la respuesta hematológica (RH) y la respuesta molecular (RM) según los criterios de la *European LeukemiaNet*.

Resultados: En la tabla 1 se muestran las características fundamentales de los pacientes. Se disponía de la carga mutacional de *JAK2/CALR* previo al inicio del tratamiento en 39 pacientes. La mediana de la carga mutacional de *JAK2V617F* fue del 25% (extremos: 2-70) y la de *CALR*

del 49% (extremos: 34-76). El principal motivo del cambio de citorreductor (hidroxiurea o anagrelide) a pegIFN fue la resistencia/intolerancia (R/I) en el 52% de los pacientes, mientras que en el 48% restante se consideró que pegIFN era una mejor opción por carecer de potencial teratogénico/carcinogénico y la posibilidad de ejercer un posible papel modificador de la evolución natural de la enfermedad.

La dosis inicial de pegIFN fue de 90 mcg/sem en la mayoría de los pacientes salvo en pacientes adecuadamente controlados con bajas dosis

Tabla 1. Principales características clínico-hematológicas de 48 pacientes con PV o TE tratados con interferón pegilado alfa-2a

Edad	45 (23-73)
Sexo femenino, n (%)	28 (58.3%)
Diagnóstico	
Policitemia vera	26 (54%)
Trombocitemia esencial	22 (46%)
Genotipo	
<i>JAK2V617F</i>	34 (70.9%)
<i>CALR</i>	10 (20.8%)
Triple negativo	4 (8.3%)
Tratamiento previo	
Hidroxiurea	32 (66.7%)
Anagrelide	26 (54.2%)
Interferón convencional	12 (25%)

PV: policitemia vera. TE: trombocitemiaesencial

Tabla 2. Respuesta molecular en 16 pacientes con PV o TE en tratamiento con interferón pegilado alfa-2a

Caso (Número)	Edad/sexo	Diagnóstico	Mutación	VAF previa (%)	VAF UV (%)	Tiempo (años)
1	45/hombre	TE	<i>CALR</i> tipo 1	56	27	2.5
2	41/mujer	TE	<i>CALR</i> tipo 1	42	60	2.5
3	28/mujer	TE	<i>CALR</i> tipo 1	42	51	2
4	25/mujer	TE	<i>CALR</i> tipo 1	44	46	1
5*	54/mujer	TE	<i>JAK2V617F</i>	31	65	2
6	36/hombre	TE	<i>JAK2V617F</i>	21	4	1.5
7	24/mujer	TE	<i>JAK2V617F</i>	27	11	1.5
8	43/mujer	TE	<i>JAK2V617F</i>	11	14	1
9	41 mujer	TE	<i>JAK2V617F</i>	3	8	1
10	43 /mujer	TE	<i>JAK2V617F</i>	10	12	1
11	44/hombre	PV	<i>JAK2V617F</i>	4	5	3
12	44/hombre	PV	<i>JAK2V617F</i>	6	6	3
13	40/mujer	PV	<i>JAK2V617F</i>	23	17	2
14	42/hombre	PV	<i>JAK2V617F</i>	12	7	2
15	43/mujer	PV	<i>JAK2V617F</i>	53	47	1.5
16	57/hombre	PV	<i>JAK2V617F</i>	18	5	1
17	52/hombre	PV	<i>JAK2V617F</i>	55	43	1
18	58/mujer	PV	<i>JAK2V617F</i>	76	36	2
19	36/mujer	TE	<i>JAK2V617F</i>	ND	0.2	ND
20	43/hombre	TE	<i>JAK2V617F</i>	36	7	1
21	49/hombre	TE	<i>JAK2V617F</i>	27	18	1
22	39/mujer	PV	<i>JAK2V617F</i>	65	40	1

PV: policitemia vera. TE: trombocitemiaesencial. VAF previa: carga mutacionalprevia al inicio de tratamiento con pegIFN. VAF UV: determinaciónmásciente de la carga mutacionalbajotratamiento con pegIFN. ND: no disponible.

*paciente con progresión molecular y desarrollo de fenotipo de PV.La carga mutacional de *JAK2V617F* se determinómediante PCR aleloespecífica o PCR digital mientras que la carga mutacional de *CALR* se determinómedianteanálisis de fragmentos.

de hidroxurea/anagrelide en los que se inició a 45 mcg/sem. Se alcanzó una RH completa en 29 pacientes (60.4%), parcial en 6 (12.5%), no repuesta en 8 (16.7%), no evaluable por inicio reciente en 5 (10.4%). De los pacientes con R/I a los citorreductores previos, un 57% de ellos alcanzaron la RH completa. En 22 pacientes se ha podido evaluar la RM tras una mediana de tratamiento con pegIFN de 1.5 años (extremos: 1-3). En la tabla 2 se muestra la RM de dichos pacientes. Destaca una paciente que alcanzó RM completa. Dos pacientes experimentaron progresión de la enfermedad bajo tratamiento consistente en adquisición de fenotipo de PV. No se ha registrado ninguna complicación trombótica ni hemorrágica grave.

En el momento actual 9 (19%) pacientes suspendieron el tratamiento, en 3 de ellos de forma precoz por mala tolerancia. En 3 pacientes se suspendió por respuesta parcial, y efectos adversos. Otros 2 pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos secundarios durante el segundo año de tratamiento (hipotiroidismo autoinmune y caída de cabello).

Conclusiones: En la práctica clínica real, el tratamiento con pegIFN ha resultado eficaz y bien tolerado en la mayoría en pacientes jóvenes con PV y TE. Adicionalmente, se ha observado que la mayoría de los pacientes se mantienen con una baja carga mutacional (< 50%) lo cual se traduce en un menor riesgo de transformación a mielofibrosis. Se requiere de un mayor seguimiento para corroborar estos resultados.

CO-134

REVISIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS O HEMORRAGIA TRAS LA SUSPENSIÓN ABRUPTA DE ANAGRELIDE EN PACIENTES CON TROBOCITEMIA ESENCIAL

Santaliestra, Marta¹, Cuevas, Beatriz², Caballero, Gonzalo³, Ferrer-Marín, Francisca⁴, Carreño, Gonzalo⁵, García, Marta⁶, Pérez, Raúl⁷, Magro, Elena⁸, García, Carmen⁹, Vélez, Patricia¹⁰, Pérez, Manuel¹¹, Moretó, Ana¹², Segura, Adrián¹³, Mata, María Isabel¹⁴, Angona, Anna¹⁵, Alvarez-Larrán, Alberto¹⁶

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa; ²Hospital Universitario de Burgos; ³Hospital Universitario Miguel Servet; ⁴Hospital J.M. Morales Messeguer. IMIB. CIBERER. UCAM.; ⁵Hospital Universitario 12 de octubre; ⁶Hospital de Terrassa; ⁷Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ⁸Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ⁹Hospital General Universitario de Alicante.; ¹⁰Hospital del Mar; ¹¹Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela; ¹²Hospital Universitario Cruces; ¹³Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ¹⁴Complejo Hospital Costa del Sol; ¹⁵ICO Girona - Hospital Universitari Dr. Josep Trueta; ¹⁶Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: El principal objetivo del tratamiento en los pacientes diagnosticados de trombocitemia esencial (TE) es la prevención de eventos cardiovasculares. Anagrelide está aprobado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes con TE de alto riesgo (edad > 60 años, antecedente de trombosis/hemorragia, plaquetas > 1000x10⁹/l) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento; si bien en la práctica clínica, también se utiliza fuera de indicación en primera línea en pacientes jóvenes que requieren citorreducción. En enero de 2022, una notificación de la agencia europea del medicamento (EMA) advertía de un aumento del número de eventos trombóticos tras la suspensión abrupta de anagrelide. En este contexto, hemos revisado los pacientes incluidos en la base de datos del Registro Español de Trombocitemia Esencial que suspendieron el fármaco y presentaron posteriormente un evento trombótico o complicación hemorrágica.

Métodos: De un total de 2.682 pacientes con TE revisados, se han seleccionado 423 pacientes que suspendieron el tratamiento con anagrelide (186 y 237 en primera y segunda línea, respectivamente). Se analizó la frecuencia de eventos trombóticos arteriales (TA), venosos (TV) o hemorrágicos y su relación temporal con la suspensión del anagrelide.

Resultados: De los 423 pacientes que suspendieron anagrelide, 13 pacientes (3,1%) presentaron TA [accidente cerebrovascular (ACV) n = 8, cardiopatía isquémica (CI) n = 5]. Todos los pacientes recibían citorreducción con hidroxurea en el momento de la TA y sólo 4 presentaron el evento trombótico a menos de 100 días desde la suspensión del fármaco. Las TA ocurridas en los primeros 100 días tras la suspensión del anagrelide incluyeron ACV (n = 2) y CI (n = 2) y en todos ellos se documentó un mal control de la cifra de plaquetas (tabla 1).

Tabla 1: Principales características clínicas en el momento de la trombosis en 13 pacientes que presentaron un evento trombótico arterial tras suspender anagrelide

Edad	Sexo	FRCV	Genotipo	Línea de tratamiento	Tiempo hasta evento (días)	AAS	Citorreducción	Tipo de TA	Cifra de plaquetas, x10 ⁹ /l
44	Masc.	No	JAK2	1ª	55	Sí	HU	ACV	534
55	Fem.	Sí	JAK2	1ª	697	Sí	HU	ACV	257
55	Masc.	No	JAK2	1ª	28	Sí	HU	CI	500
65	Masc.	Sí	JAK2	1ª	705	Sí	HU	ACV	469
63	Masc.	Sí	TN	1ª	84	Sí	HU	CI	ND
46	Fem.	No	MPL	1ª	882	Sí	HU	CI	ND
28	Fem.	No	CALR	1ª	1698	Sí	HU	CI	486
85	Masc.	Sí	JAK2	2ª	46	No	HU	ACV	648
85	Fem.	Sí	JAK2	2ª	370	Sí	HU	CI	1375
81	Masc.	ND	JAK2	2ª	2319	No	HU	ACV	202
72	Masc.	ND	JAK2	2ª	539	No	HU	ACV	207
86	Masc.	Sí	JAK2	2ª	1462	Sí	HU	ACV	394
72	Fem.	No	JAK2	2ª	1611	Sí	No	ACV	807

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Trombosis arterial (TA). Masculino (Masc.). Femenino (Fem.). Triple negativo (TN). Hidroxurea (HU). Trombosis arterial (TA). Accidente cerebrovascular (ACV). Cardiopatía isquémica (CI). No determinado (ND).

Tabla 2: Principales características clínicas en el momento de la trombosis en 11 pacientes que presentaron un evento trombótico venoso tras suspender anagrelide

Edad	Sexo	FRCV	Genotipo	Línea de tratamiento	Tiempo hasta evento (días)	AAS	Citorreducción	Tipo de TV	Cifra de plaquetas, x10 ⁹ /l
60	Masc.	Sí	JAK2	1ª	1987	No	HU	TVP/TEP	125
72	Masc.	Sí	CALR	1ª	2790	No	HU	TVP/TEP	522
48	Fem.	No	JAK2	1ª	376	No	HU	Budd-Chiari	ND
75	Fem.	Sí	JAK2	1ª	2678	Sí	HU	TVP/TEP	347
82	Fem.	Sí	ND	2ª	215	Sí	HU	TVP/TEP	1073
83	Fem.	Sí	ND	2ª	548	No	HU	TVP/TEP	203
67	Fem.	Sí	ND	2ª	6178	Sí	No	TVP/TEP	73
76	Fem.	Sí	TN	2ª	2498	No	HU	TVS	675
39	Fem.	No	JAK2	2ª	1775	Sí	HU	TVP/TEP	597
87	Fem.	Sí	JAK2	2ª	321	Sí	No	TVP/TEP	247
68	Fem.	Sí	CALR	2ª	280	Sí	HU	TVP/TEP	495

Masculino (Masc.). Femenino (Fem.). Factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Trombosis venosa (TV). Triple negativo (TN). Hidroxurea (HU). Trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar (TVP/TEP). Tromboflebitis superficial (TVS). No determinado (ND).

Tabla 3: Principales características clínicas en el momento de la hemorragia en 11 pacientes que habían suspendido el anagrelide

Edad	Sexo	FRCV	Genotipo	Línea de tratamiento	Tiempo hasta evento (días)	AAS	Citorreducción	Tipo de hemorragia	Cifra de plaquetas, x10 ⁹ /l
32	Masc.	No	JAK2	1ª	2269	Sí	No	Menor	534
40	Masc.	Sí	TN	1ª	591	Sí	No	Menor	1222
43	Masc.	Sí	JAK2	1ª	1514	No	HU	Mayor	1088
84	Fem.	Sí	ND	2ª	545	Sí	INF	mayor	336
90	Fem.	Sí	JAK2	2ª	1908	Sí	No	mayor	541
87	Masc	Sí	JAK2	2ª	1178	No	No	mayor	793
38	Fem.	No	JAK2	2ª	1442	No	HU	mayor	377
89	Fem.	Sí	CALR	2ª	6	Sí	No	mayor	1139
60	Fem.	Sí	JAK2	2ª	3015	Sí	HU	menor	1200
75	Fem.	Sí	JAK2	2ª	1945	Sí	HU	mayor	659
72	Fem.	No	JAK2	2ª	1195	Sí	No	mayor	624

Masculino (Masc.). Femenino (Fem.). Factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Triple negativo (TN). Hidroxurea (HU). No determinado (ND).

Once pacientes (2,6%) presentaron una TV tras la suspensión del anagrelide (4 en primera línea y 7 en segunda). Nueve de ellos recibían citorreducción con hidroxurea y ninguno de los 11 pacientes presentó TV en los primeros 100 días tras la suspensión del anagrelide (Tabla 2).

Once pacientes (2,6%) presentaron eventos hemorrágicos tras la suspensión del anagrelide (ocho de ellas mayores). De estos 11 pacientes, sólo 1 presentó una hemorragia a menos de 100 días de la suspensión, y lo hizo a los 6 días en probable relación con tratamiento antiagregante y trombocitosis extrema (Tabla 3).

Conclusiones: Tras analizar más de 400 pacientes con TE tratados con anagrelide, tan sólo 5 pacientes (1,2%) presentaron un evento trombótico o hemorrágico a menos de 100 días desde la suspensión del fármaco, por lo que no parece existir una clara relación entre la suspensión de anagrelide y el aumento del riesgo de estas complicaciones. Un buen control de la cifra de plaquetas sigue siendo clave para evitar las complicaciones en estos pacientes.

SEHH - GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

CO-135

HEMATOLOGÍA DOMICILIARIA/AMBULATORIA: HACIA UN NUEVO MODELO DE CUIDADOS EN NUESTROS PACIENTES

Sánchez-Raga, José María¹, Delgado Mejía, Elena², Torres del Pliego, Elisa², Martorell, Clara³, Ginés, Jorge³, Espinàs Olvera, Laura⁴, Pérez Montaña, Albert¹, Ballester Ruiz, María del Carmen¹, López Andrade, Bernardo¹, Beltrán Serra, Neus¹, Roig Juan, Silvia¹, Sánchez García, Justo², Relinque, Jesús¹, Novo, Andrés¹, Del Río, Manuel², Sampol Mayol, Antonia¹

¹Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari Son Espases; ²Hospitalización a Domicilio. Hospital Universitari Son Espases; ³Farmacia hospitalaria. Hospital Universitari Son Espases; ⁴Equipo de Atención Psicosocial. Hospital San Juan de Dios de Palma.

Introducción: Muchas de las enfermedades onco-hematológicas suelen darse con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, normalmente con mayor número de comorbilidades y fragilidad. Su tratamiento y cuidado suele requerir de múltiples visitas e ingresos hospitalarios, por lo que viven una parte relevante de su tiempo con la enfermedad en un ambiente hospitalizado. La Hospitalización a Domicilio y cuidados en domicilio permiten disminuir el tiempo en ambiente hospitalario y disminuir el impacto de la enfermedad y sus tratamientos en la calidad percibida por el paciente y sus familiares. En algunos casos además se consigue disminuir costes relacionados con transporte en ambulancia, entre otras ventajas.

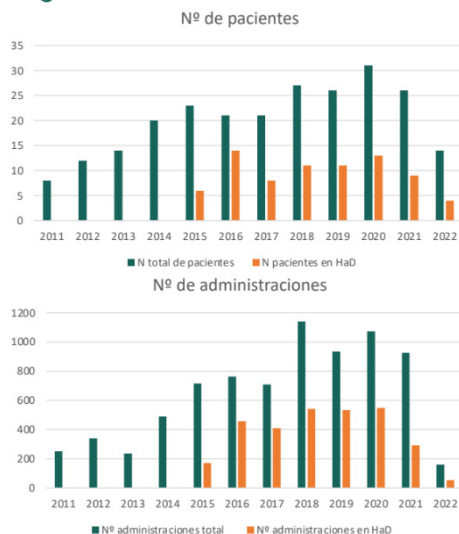
En este trabajo exponemos la experiencia de nuestro centro en el cuidado y tratamiento en domicilio de nuestros pacientes desde 2015.

Métodos: Con los programas Farmis®, e-Delphyn® y Millenium®, recogemos nuestra experiencia con los tratamientos que realizamos en régimen domiciliario y comparamos la evolución temporal del tratamiento convencional en régimen de Hospital de día vs la domiciliaria desde 2011 hasta abril de 2022. Excluimos del estudio aquellos pacientes que estuvieran incluidos dentro de un ensayo clínico.

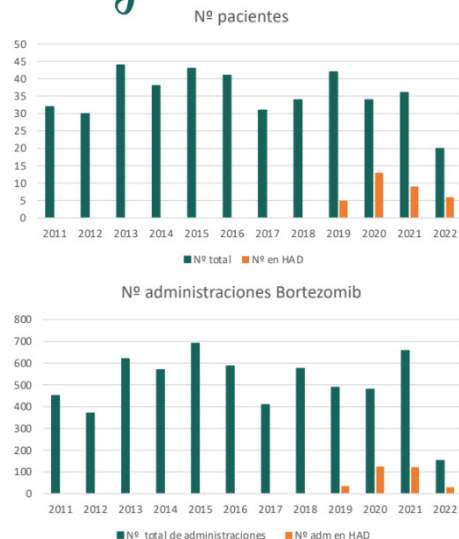
En nuestro hospital contamos con programas de tratamiento en Hospitalización a Domicilio con Azacitidina (desde 2015), Bortezomib (desde 2018), transfusiones de hematies y plaquetas (desde 2020) y Daratumumab (desde 2022). Además, en 2019 iniciamos el programa de Trasplante autólogo ambulatorio (TPH amb) para pacientes con mieloma múltiple.

Resultados Azacitidina: Desde 2011 hemos tratado a una mediana 21 pacientes al año (rango: 8 -31) en nuestro centro y se han administrado un total 7731 dosis, con mediana 712 administraciones/año (rango: 159-1139). En 2015 iniciamos el programa de Azacitidina

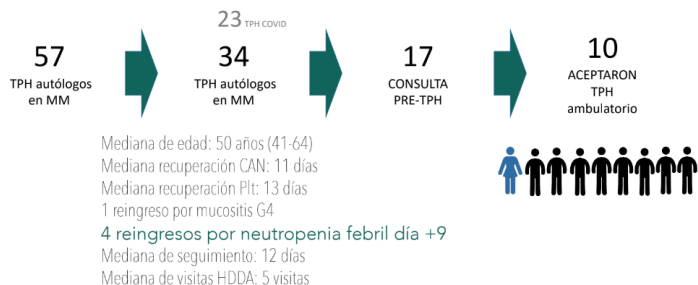
Azacitidina



Bortezomib



TPH ambulatorio Mieloma Múltiple



domiciliaria y desde entonces se han administrado 3006 dosis (el 38,88% del total administrado) con una mediana 433 dosis/año (rango: 54-548).

Bortezomib: Desde 2011 se han tratado una mediana de 35 pacientes al año con este fármaco (rango: 20-44). En total hemos administrado 6053 dosis, con una mediana 530 administraciones/año (152-691). Desde 2018 se han administrado 3006 dosis de bortezomib (el 38,88% del total), con una mediana 79 dosis/año (rango: 30-124)

TPH amb: En enero de 2019 iniciamos el programa. Desde ese momento hasta enero de 2022 hemos realizado un total de 57 TPH autólogos en pacientes con MM. De estos 23 lo realizaron en periodo de pandemia en el cual no estuvo activo el programa. El 50% de los pacientes restantes fue derivado a la consulta de derivación pre-trasplante y de estos 10 aceptaron realizar y 9 pudieron ser incluidos finalmente. Resumimos en la imagen 2 nuestros resultados.

Transfusiones: Desde enero de 2020 hasta mayo de 2022 se han realizado 94 transfusiones de hematies y 7 transfusiones de plaquetas en régimen domiciliario.

Daratumumab: Desde 2017 una mediana de 24 pacientes al año se ha tratado con Daratumumab (rango: 10-31) y se han administrado un total de 1285 dosis hasta abril de 2022, con una mediana de 220 administraciones/año (rango: 115-352). En abril iniciamos el programa de Dara-domiciliario, en el congreso actualizaremos los datos de nuestra experiencia.

Conclusiones: Los programas de atención domiciliaria específicos en Hematología requieren de un personal altamente capacitado, de una adecuada selección del paciente y de una precisa coordinación entre todos los profesionales implicados (Hematología y Hemoterapia, Hospitalización a Domicilio y Farmacia).

Las estrategias de manejo ambulatorio/domiciliario están en aumento y pueden extenderse a otras terapias, teniendo siempre como objetivo mejorar la calidad de vida percibida por el paciente y el cuidador/familiar.

CO-136

SEGUIMIENTO DOMICILIARIO DE APLASIA POST QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN TRATAMIENTO INTENSIVO

Delgado Pinos, V¹, Gómez-Centurión, I¹, Conde Royo, D¹, García Menéndez, MC¹, Martínez Carreño, MJ¹, Fernández-Caldas, P¹, Oarbeascoa Royuela, G¹, Bailén Almorox, R¹, Alarcón Tomas, A¹, Catalá, E¹, Anguita Velasco, J¹, López Fresneña, MC¹, Díez-Martín, JL¹, Kwon, M¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: El manejo de pacientes con leucemia aguda candidatos a tratamiento intensivo, implica frecuentemente hospitalizaciones prolongadas, conduciendo a una percepción de calidad de vida reducida, un mayor riesgo de infecciones nosocomiales y una utilización significativa de recursos. El desarrollo de unidades especializadas de hospitalización a domicilio, permite un abordaje ambulatorio, mediante programas de alta precoz y monitorización en domicilio. El objetivo de este estudio es analizar la experiencia en nuestro centro en el mane-

jo de pacientes con leucemia aguda que reciben tratamiento intensivo, alta precoz y posterior seguimiento por la unidad de hospitalización a domicilio (UHD).

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda (mieloide y linfoblástica) admitidos en nuestro centro entre el 01/03/2020 y el 31/03/2022 que fueron manejados con tratamiento intensivo y que recibieron un alta precoz con seguimiento clínico-analítico por la UHD. Los criterios de inclusión en el programa de hospitalización a domicilio incluían: estabilidad clínica y analítica, disponibilidad de cuidador las 24 horas del día y distancia del domicilio al hospital de menos de 1 hora. Todos los pacientes recibieron de forma rutinaria profilaxis antimicrobiana con aciclovir, un antibiótico (por lo general, levofloxacino) y un antifúngico (azoles o equinocandinas) hasta que el recuento absoluto de neutrófilos superó $1 \times 10^9/l$. Los pacientes recibieron visitas por parte del equipo de la UHD para control analítico, administración de terapias intravenosas y transfusiones de plaquetas, con una frecuencia establecida según necesidades clínicas, teniendo que acudir al hospital para transfusión de hemáties, adminis-

Tabla 1. Características basales de los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva y un alta hospitalaria temprana con seguimiento de la aplasia en UHD.

Variable	Total (n = 20)	Inducción - episodios (n = 11)	Consolidación - episodios (n = 24)
Subtipo LA, n (%)			
• LMA	13 (65%)	3 (27,3%)	18 (75%)
• LLA	5 (25%)	5 (45,4%)	3 (12,5%)
• Otros	2 (10%)	3 (27,3%)	3 (12,5%)
Edad (años)			
• Mediana (RIC)	47,5 (32-53)	38 (30-61)	37,5 (32-52)
• Media \pm DE	45 \pm 13,5	43,81 \pm 14,39	43,58 \pm 11,69
Sexo			
• Masculino	8 (40%)	1 (9,1%)	11 (45,8%)
• Femenino	12 (60%)	10 (90,9%)	13 (54,2%)
Régimen de quimioterapia	Fármacos adicionales • ITK 2 • Midostaurin 5 • Gemtuzumab-Ozogamicina 2	• IA 3 + 7 1 (9,1%) • FLAG-IDA 3 (27,2%) • Hyper-CVAD 2 (18,2%) • CPX-351 2 (18,2%) • Inotuzumab 1 (9,1%) • Protocolo Inducción-1 PETHEMA 2019 para LLA Ph- 2 (18,2%)	• FLAG-IDA 3 (12,5%) • Hyper-CVAD 3 (12,5%) • Ara-C HD 14 (58,4%) • IA + ATRA 2 (8,3%) • Protocolo Consolidación-1 PETHEMA 2019 para LLA Ph- 2 (8,3%)
Duración de la neutropenia (días)			
• Mediana (RIC)		19 (14-39)	12 (7-17)
• Media \pm DE		25,44 \pm 16,28	18,42 \pm 25,46
Duración de la estancia hospitalaria (días)			
• Mediana (RIC)		14 (4-21)	5 (3,2-6)
• Media \pm DE		13,45 \pm 9,05	4,88 \pm 1,59
Duración de ingreso en UHD (días)			
• Mediana (RIC)		12 (8-14)	13,5 (10,2-21,7)
• Media \pm DE		12,55 \pm 6,23	15,25 \pm 7,69
Reingreso hospitalario, n (%)	15/35 (43%)	2/11 (18%)	13/24 (54%)
Motivo de reingreso		Neutropenia Febril = 2 (100%) • Ileocolitis 1 • Apendicitis aguda 1	Neutropenia Febril = 11 (84,6%) • Bacteriemia 3 • Celulitis peri CVC 1 • Shock séptico 1 • Sin foco 6 Infección respiratoria SARS CoV 2 positiva = 2 (15,4%)
Visitas domiciliarias			
• Mediana (RIC)	5 (3-8)	4 (3-8)	5,5 (4-7,8)
• Media \pm DE	6,2 \pm 3,8	5,91 \pm 3,7	6,29 \pm 3,98

UHD: Unidad de Hematología Domiciliaria, LA: Leucemia Aguda, LMA: Leucemia Mieloide Aguda, LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda, ITK: Inhibidor de tirosina quinasa, DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico.

tración de dosis puntuales de quimioterapia pendientes al alta o en caso de requerir asistencia médica urgente, considerándose como reingreso hospitalario la necesidad de permanecer más de 24 horas en el hospital para valoración o tratamiento.

Resultados: Se analizaron 20 pacientes que recibieron un total de 11 ciclos de inducción y 24 de consolidación, con una media de 1,75 episodios por paciente (rango 1-4); las características basales se describen en la tabla 1. La mediana (RIC) del número de días de atención ambulatoria por paciente fue de 12 (8-14), lo que equivale a días de ingreso hospitalario ahorrados y la media de visitas domiciliarias por episodio fue de 6,2±3,8. En 15/35 ciclos con seguimiento ambulatorio (43%), los pacientes requirieron reingreso hospitalario, siendo la principal causa la neutropenia febril (87%). Un paciente ingresó en UCI por shock séptico, con posterior resolución del cuadro. No se presentaron complicaciones hemorrágicas en ningún momento. La mortalidad fue del 0%. A destacar, durante el inicio de la pandemia por COVID-19 se registraron dos reingresos por dicha causa. Tras el reingreso, 6 pacientes fueron dados de alta con seguimiento nuevamente en la UHD para completar un ciclo de antibióticos intravenosos y/o recuperación de la aplasia, al encontrarse afebriles al menos 48 horas y con el foco infeccioso clínicamente resuelto.

Conclusiones: El manejo ambulatorio con seguimiento domiciliario en pacientes con LA en tratamiento intensivo, es factible y seguro. A pesar de una tasa de reingreso cercana al 50% y en la mayoría de los casos debido a neutropenia febril, esta estrategia permite un ahorro significativo de días de hospitalización, lo que podría implicar una mejora en la calidad de vida percibida por el paciente y menores tasas de infecciones nosocomiales, entre otros potenciales beneficios.

CO-137

EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO LIBRE DE HOSPITAL ES POSIBLE. PROGRAMA DE TERAPIA DOMICILIARIA EN MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Capellán García, Raquel¹, Domingo-González, Amalia¹, Askari, Elham¹, Merlo Luis, Jesús Ignacio¹, Sánchez Donaire, Alberto¹, Díaz Aizpún, Carola², García Jiménez, Laura¹, Arquero Portero, Teresa¹, Prieto Pareja, Elena¹, Rodríguez Calvo Parra, Ana¹, Cornago Navascués, Javier¹, López García, Alberto¹, López Lorenzo, José Luis¹, Córdoba Mascuñano, Raúl¹, Elez Martínez, Cristina¹, González González, Emilio¹, Ramos Collán, Sergio¹, Llamas Sillero, Pilar¹, Solán Blanco, Laura¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: En este estudio se analizan los datos recogidos del programa de atención domiciliaria "HADA", que comenzó hace un año. El objetivo principal de este programa fue reducir la dependencia hospitalaria de pacientes con mieloma múltiple (MM) o amiloidosis. El circuito incluye valoración presencial por enfermería especializada con extracción domiciliaria de analítica, consulta médica telefónica y envío de fármacos de dispensación hospitalaria. La asistencia es llevada a cabo por tres enfermeros en turnos alternos, una farmacéutica y dos hematólogos. Los traslados se realizan en un vehículo híbrido enchufable cedido para ello.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico. Se han analizado los datos de pacientes con MM o amiloidosis con tratamiento oral exclusivo incluidos en el programa del 15 de marzo de 2021 al 25 de mayo de 2022. Se ha recogido el número de visitas domiciliarias, analíticas extraídas y llamadas telefónicas atendidas. También se han obtenido datos procedentes de la Historia Clínica digital acerca del diagnóstico y tratamiento de los pacientes, los motivos para la salida del programa, el número de fallecidos y las visitas que se evitaron al hospital en los 3 meses previos al *exitus*. Se utilizaron media, mediana, rangos intercuartílicos y porcentajes para el análisis descriptivo.

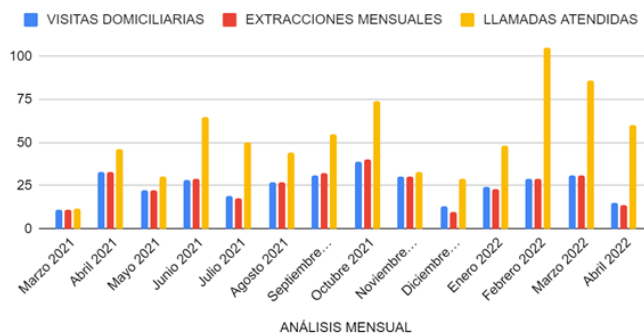
Resultados: Se han registrado 34 pacientes incluidos en el programa, 15 varones (44.1%) y 19 mujeres (55.9%), con una mediana de edad de 77 años (RI (71-83)). Los diagnósticos y esquemas de tratamiento están recogidos en la **tabla 1**. La mediana de estancia en el programa fue de 7.5 meses (RI (2.5-11)). A lo largo del seguimiento salieron del programa 12 pacientes (35.3%) por 4 causas: 6 (50%) por progresión de la enfermedad y necesidad de tratamiento parenteral, 4 (33.3%) por fallecimiento, 1 (8.3%) por mal manejo de la tecnología con imposibilidad de ver el informe médico, y 1 (8.3%) a petición del propio paciente. El número de visitas, analíticas y llamadas atendidas se encuentra representado en el **gráfico 1**. Este circuito evitó las visitas hospitalarias

DIAGNÓSTICO	
Amiloidosis	N (%)
AL	1 (2.94%)
Mieloma Múltiple	N (%)
IgG Kappa	19 (55.88%)
IgG Lambda	5 (14.71%)
IgA Kappa	4 (11.76%)
IgA Lambda	4 (11.76%)
BJ (1) Kappa	1 (2.94%)
BJ Lambda	0
R-ISS	N (%)
I	12 (35.29%)
II	16 (47.06%)
III	5 (14.71%)
No calculable	1 (2.94%)
TRATAMIENTO	
Trasplante autólogo	N (%)
Si/No	12 (35.29%) / 22 (64.71%)
Línea de tratamiento	N (%)
1ª	13 (38.24%)
2ª	14 (41.18%)
3ª	4 (11.76%)
4ª	1 (2.94%)
5ª	2 (5.88%)
Esquema de tratamiento	N (%)
Lenalidomida de mantenimiento post TASPE:	6 (17.65%)
Lenalidomida tratamiento continuado:	
• KRd (2)	1 (2.94%)
• (K)Rd	3 (8.82%)
• (V)Rd (3)	3 (8.82%)
• Rd (4)	15 (39.47%)
Pomalidomida tratamiento continuado	
• PomCyDex (5)	3 (8.82%)
• Ciclofosfamida-Dexametasona	1 (2.94%)
Melfalán-Prednisona	2 (5.88%)

Diagnóstico y tratamiento de pacientes incluidos en HADA entre el 15/03/2021 y el 25/05/2022

- (1) BJ: Bence Jones
- (2) KRd: Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomida (Revlimid), dexametasona
- (3) VRd: Bortezomib (Velcade), Lenalidomida (Revlimid), dexametasona
- (4) Rd: Lenalidomida (Revlimid), dexametasona
- (5) PomCyDex: Pomalidomida, Ciclofosfamida, dexametasona

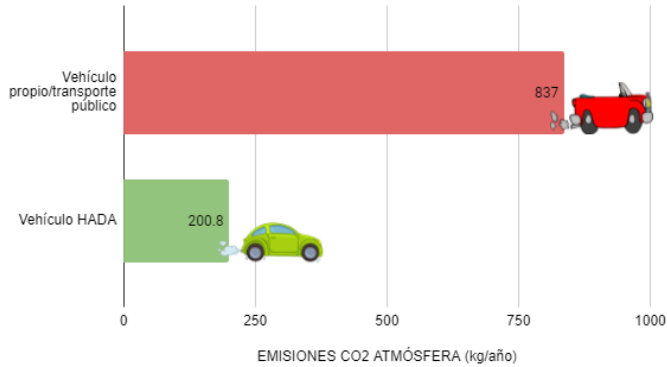
VISITAS DOMICILIARIAS, EXTRACCIONES MENSUALES Y LLAMADAS ATENDIDAS



durante los 3 últimos meses de vida de 3 pacientes, siendo valorados en sus casas una media de 5 veces. Además, se consiguió el ingreso directo de 2 pacientes, sin necesidad de pasar por Urgencias, gracias a la detección precoz por parte de enfermería de señales de alarma en sus visitas a domicilio. Por último, se han registrado 34 conversaciones entre el médico y el paciente mediante la herramienta de diálogo web, correspondientes a 7 (20.6%) pacientes. La disminución estimada de la huella de carbono se encuentra reflejada en el **gráfico 2**.

Conclusiones: El programa de terapia domiciliaria en pacientes con MM es viable y eficiente. Entre los beneficios que se buscan, con respecto a la asistencia tradicional, se encuentra la independencia del paciente del ámbito hospitalario, sin descuidar la calidad sanitaria exigida por su patología. El diálogo web evita visitas a urgencias y permite una

EMISIONES CO2 ATMÓSFERA (kg/año)



relación médico-paciente de mayor confianza. Además, con el coche del programa se consigue disminuir las emisiones atmosféricas, optimizando los recursos energéticos. No obstante, son necesarios mecanismos de medición de Experiencia Reportada por el Paciente (PROMs y PREMs) para conocer mejor la repercusión del programa sobre su calidad de vida.

CO-138

ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE EL USO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS Y HERRAMIENTAS DIGITALES EN SALUD EN PACIENTES CON NEOPLASIAS ONCOHEMATOLÓGICAS

Lopez-Garcia, Alberto¹, Diaz-Aizpun, Carola², Gallego-Diaz, Beatriz¹, Miranda-Castillo, Carolina³, Yuste-Platero, María⁴, Beltrán-Alvarez, Pilar⁵, Caramés-Sanchez, Cristina¹, García-Foncillas, Jesús¹, Llamas-Sillero, Pilar¹, Del Olmo-Rodríguez, Marta⁶, Short-Apellaniz, Jorge⁶, Arcos-Campillo, Javier⁶, Córdoba, Raúl¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Regional Universitario de Málaga; ³Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ⁴Hospital General de Villalba; ⁵Hospital Infanta Elena; ⁶Unidad de Investigación Clínica y Organizativa

Introducción: La telemedicina ha irrumpido en la atención de pacientes oncohematológicos potenciada por la pandemia de COVID-19. El uso de la eSalud y las nuevas formas de tecnologías de la información y la comunicación (TICs) requiere de habilidades tecnológicas por parte de los pacientes.

En nuestra red de salud contamos con una herramienta de Salud Digital denominada "Portal del paciente" (PdP) a través de la cual los usuarios tienen acceso a sus informes médicos, resultados de exámenes complementarios y gestión de citas. Además les permite una comunicación directa con su médico y contestar cuestionarios sobre síntomas y calidad de vida que facilitan un control continuo de las reacciones derivadas de los tratamientos antineoplásicos. Para garantizar el éxito de la comunicación a través del PdP, los pacientes deben estar dispuestos y tener acceso a esta forma de comunicación.

Métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia oncohematológica que reciben tratamiento oral y/o intravenoso en hospital de día, entre el 1 de febrero y el 30 de noviembre de 2021 en 4 hospitales.

Se realizó un estudio transversal, multicéntrico, basado en el diseño de una encuesta ofrecida a estos pacientes, donde se identifican las características demográficas y sociales, características del manejo de las TICs, así como el PdP. Además se incluyeron preguntas sobre los cambios en el uso de las tecnologías en salud por la COVID-19.

Nuestro objetivo fue describir el patrón de uso de las nuevas tecnologías de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología por neoplasia hematológica, y Oncología por tumor de órgano sólido.

Resultados: Se incluyeron 200 pacientes, con una mediana de edad de 60 años (rango 21-87) y el 59.5% (119) eran hombres. Las características generales y de uso de TICs se describen en la tabla 1.

Cuando analizamos las características de uso del PdP observamos que la edad mayor a 60 años y no tener estudios se asocian con no estar dado de alta en el portal. Además, en nuestra cohorte, los pacientes jubilados prefieren no comunicarse a través de él con el equipo que les atiende. (Tabla 2)

Respecto a la utilidad del PdP, más del 80% de los pacientes perciben como útiles los cuestionarios de calidad de vida que reciben a través de

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES Y USO DE TICs	
Edad (años), mediana (rango)	60 (21-87)
Género, n (%)	
Hombres	119 (59.5)
Educación, n (%)	
No/Básica	84 (42)
Universitaria/Superior	116 (58)
Ocupación, n (%)	
Estudiante	10 (5)
Activo	84 (42)
Desempleado	22 (11)
Jubilado	84 (42)
Servicio, n (%)	
Hematología	146 (73)
Oncología	54 (27)
Uso de Internet, n (%)	
A veces /Siempre	173 (86.5)
Smartphone, n (%)	172 (86)
Wearable, n (%)	81 (40.7)
Acceso a internet, n (%)	
Ordenador	118 (59)
Tablet	68 (34)
Smartphone	166 (83)
Búsqueda sobre salud en internet, n (%)	85 (43.1)
Preferencia para comunicarse con su equipo médico n (%)	
Smartphone	90 (45)
E-mail	42 (21)
APP	26 (13)
Videollamada	24 (12)

TABLA 2 ¿QUIERE COMUNICARSE POR EL PORTAL?			
	SI - n (%)	NO - n (%)	P valor
Edad			
<60 años	96	0	<0.001
>60 años	92 (78.8)	22 (21.2)	
Estudios			
Sin/Primaria/Sec	68 (81)	16 (19)	0.002
Uni/ F no univ	110 (94.8)	6 (5.2)	
Situación Laboral			
Estudiante	10	0	<0.001
Activo	82 (97.6)	2 (2.4)	
Desempleado	22	0	
Jubilado	64 (76.2)	20 (23.8)	

él. No se encuentran diferencias significativas entre grupos excepto los pacientes jubilados, entre los que un 20% considera que no son útiles.

Finalmente respecto a si su uso puede mejorar la relación con el equipo médico, los pacientes que consideran que puede empeorar su relación son pacientes mayores de 60 años y jubilados. En todos los grupos un 20-40% considera que no va a producir cambios en su relación con el equipo que le atiende. (Tabla 3)

Conclusiones: Aunque en los últimos años el desarrollo de soluciones en e-Salud ha aumentado exponencialmente motivado por la pandemia de COVID-19, las preferencias y necesidades de los pacientes siguen siendo desconocidas. En nuestro estudio, la mayoría de los encuestados accede y considera útiles las diferentes funciones que ofrece el PdP.

Podemos diferenciar un grupo de pacientes mayores de 60 años, sin estudios superiores y jubilados, que están fuera de esta tendencia. Se

TABLA 3 ¿CREE QUE SU USO PUEDE MEJORAR LA RELACIÓN CON EL EQUIPO MÉDICO?				
	Mejora- n (%)	Empeora - n (%)	NC n(%)	P valor
Edad				
<60 años	68 (70.8)	0	28 (29.2)	0.015
>60 años	73 (70.2)	8 (7.7)	23 (22.1)	
Estudios				
Sin/Primaria/Sec	53 (63.1)	5 (6)	26 (31)	0.123
Uni/ F no univ	88 (75.9)	3 (2.6)	25 (21.6)	
Situación Laboral				
Estudiante	6 (60)	0	4 (40)	0.137
Activo	62 (73.8)	1 (1.2)	21 (25)	
Desempleado	14 (63.6)	0	8 (36.4)	
Jubilado	59 (70.2)	7 (8.3)	18 (21.4)	
¿Dónde completa encuesta?				
CONS	9 (45)	2 (10)	9 (45)	0.025
HDD	132 (73.3)	6 (3.3)	42 (23.3)	

deben hacer esfuerzos para adaptar las soluciones digitales a las necesidades y limitaciones de este grupo para evitar la brecha digital

SEHH - LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA

CO-139

VALIDATION OF A DIGITAL SYSTEM TO SUPPORT DIFFERENTIAL CELL COUNT IN BONE MARROW ASPIRATES BASED ON 3D-PRINTED DEVICES, SMARTPHONES, AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Bermejo-Peláez, D¹, Rueda Charro, S¹, Mousa Urbina, A¹, Álamo García-Donas, E¹, García Roa, M², Trelles Martínez, R², Hidalgo Soto, M³, Bobes Fernández, AM⁴, García Vicente, R⁵, Morales Fernández, ML⁵, Rodríguez García, A⁵, Ortiz Ruiz, A⁵, Blanco Sánchez, A⁶, Ayala Díaz, R⁶, Lin, L¹, Dacal Picazo, E¹, Luengo-Oroz, M¹, Linares Gómez, M⁵, Martínez López, J⁶

¹Spotlab; ²Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ³Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO); ⁴Hospital Clínico San Carlos; ⁵Research Institute Hospital 12 de Octubre (i + 12); ⁶Hospital Universitario 12 de Octubre

Introduction: The differential cell count (DCC) of bone marrow aspirates (BMA) is, in the majority of centers in the world, still performed manually by trained professionals. Moreover, considering that DCC entails significant interobserver variability and is a time-consuming task, it turns to be a suitable candidate for process automation through artificial intelligence (AI).

After developing and testing a two-stage AI algorithm to support DCC, we aimed to measure whether (and to what extent) the support of this AI algorithm could reduce interobserver variability and counting time when a hematologist performs a DCC.

Methods: 16 BMA from 16 patients were digitized by 4 pre-doctoral researchers (by acquiring 20 images from each sample at an x 1000 magnification) using a smartphone, a 3D printed device (to align the smartphone to the ocular lens of a conventional microscope), and a mobile app. Then, a previously developed two-stage AI algorithm capable of detecting and classifying hematopoietic stem cells in 6 lineages (Myeloid, Erythroid, Monocytic, Lymphoid, Blasts, and Plasma cells), was deployed in a web-based telemedicine platform. 4 hematologists performed a DCC (about 500 cells) on each BMA sample using the web platform: 3 of them used the AI algorithm as a support tool, and the other one blindly labeled the sample. The selection of hematologists who were assisted by the AI and those who performed the blinded analysis was done on a rotational basis.

Time to perform a DCC on each BMA sample, as well as interobserver variability by cell lineage, were measured in both groups (AI-supported analysis Vs. Blind analysis). In addition, AI algorithm performance was calculated by comparing the AI cell lineage prediction and the consensus label (majority vote) among 4 experts for each cell (N = 4,401 cells).

Time/BMA sample (500 cells), (mm:ss)

	Blinded	AI-assisted
Obs 1	25:15	22:47
Obs 2	33:18	23:18
Obs 3	23:24	20:40
Obs 4	23:49	20:40
Mean	26:26:00	21:52

Table 1. Comparison of the time needed to complete a DCC in a BMA sample when the expert used the AI support Vs. when the analysis was performed in a blinded fashion.

Observers	Blinded	AI-assisted
	ACC [95% CI]	ACC [95% CI]
1 vs 2	94.48 [93.58, 95.37]	95.22 [94.26, 96.18]
1 vs 3	92.42 [91.33, 93.51]	93.67 [92.64, 94.70]
1 vs 4	92.23 [91.17, 93.30]	93.79 [92.72, 94.85]
2 vs 3	92.42 [91.26, 93.59]	94.22 [93.29, 95.15]
2 vs 4	91.42 [90.23, 92.61]	94.71 [93.79, 95.63]
3 vs 4	90.65 [89.34, 91.95]	93.03 [92.04, 94.03]
Mean	92.27 [90.92, 93.62]	94.11 [93.28, 94.93]

Table 2. Interobserver agreement when BMA samples are analyzed in a blinded fashion (left) and when hematologists are assisted by AI (right). ACC: accuracy. CI: Confidence Interval.

Results: The average time needed to perform a DCC in a BMA sample (500 cells) was reduced by a factor of 17,3% when experts used AI support (Table 1).

On the other hand, when comparing interobserver agreement values between blinded and AI-assisted analysis, an increase in the interobserver agreement can be observed (p-value<0.05) when AI-assisted analysis is performed (Table 2).

The overall performance of the classification algorithm Vs. the majority vote of 4 hematologists was 92.52% (detailed information on AI algorithm accuracy can be found in Table 3).

Conclusion: AI algorithms used to support DCC can reduce interobserver variability and increase efficiency simply by leveraging smartphones, a telemedicine web-based platform, and 3D-printed devices. This approach is scalable to any laboratory in the world without relying on complex medical devices. Funding: EC H2020

CO-140

VALOR DEL MONOCYTE DISTRIBUTION WIDTH (MDW) EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES VIRALES.

Gómez Rojas, Sandra¹, Pérez Segura, Gloria María², Palomino Alonso, Maialen¹, Gonzalez Medina, Jose³, Vera Guerrero, Elena¹, Carreño Gómez-Tarragona, Gonzalo¹, Martínez López, Joaquín¹

¹HU 12 Octubre; ²HU 12 de octubre; ³HU Rey Juan Carlos Móstoles

Introducción: El parámetro MDW (ancho de distribución de los monocitos) atiende a cambios morfológicos en los monocitos que se producen ante una infección. Se ha establecido su utilidad en la detección precoz de sepsis y también se ha demostrado su elevación en la infección por SARS-CoV2, especialmente como marcador de gravedad. Aún no existe ningún estudio en relación con su comportamiento en otras infecciones virales. El objetivo de nuestro estudio es explorar y comparar su valor como parámetro aislado en la infección por virus influenza A (VIA), SARS-CoV2, virus respiratorio sincitial (VRS) y los pacientes control. Como objetivo secundario se pretende comparar el valor del MDW entre los pacientes infectados por SARS-CoV2 durante la primera ola vs los pacientes infectados por cepas de nueva aparición entre enero y abril de 2022.

Métodos: Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo. Se estudiaron todos los pacientes testados con PCR para SARS-CoV2, VIA y

Tabla 1. Resultados estadísticos del p-valor entre los grupos.

	Control	VRS	SARS-CoV2
Influenza A	p < 0,0001	p = 0,0004	p < 0,0001
VRS	p < 0,0001		
SARS-CoV-2	p < 0,0001		

VRS desde enero hasta abril de 2022. Se establecieron 4 grupos: SARS-CoV2 positivos (pos), VIA pos, VRS pos y pacientes negativos para las 3 infecciones. Se incluyeron además todos los pacientes con PCR positiva para SARS-CoV2 detectada desde el 1 de marzo de 2020 al 30 de abril de 2020 como grupo de comparación. Se tomaron muestras de la primera analítica del paciente, en tubo de EDTA2k y se evaluaron en analizador UniCel® DxH 900 (Beckman Coulter).

Se estudió la mediana y el IC del MDW en todos los grupos y la normalidad se estudió con el test Chi-cuadrado, y al ser distribuciones no paramétricas se aplicó la prueba U de Mann-Whitney (significación estadística p < 0,05).

Resultados: Se analizaron un total de 10.144 muestras, de las cuales eran 120 VIA pos, 38 VRS pos y 947 SARS-CoV2 pos. El resto (9044) fueron negativas (grupo control). La mediana de MDW en el grupo VIA pos fue de 24,45 (22,19-26,12), en VRS pos 22,41 (21,36-23,95) y en el SARS-CoV2 pos de 21,24 (18,53-24,27), mientras que la del grupo de control fue 19,24 (17,30-22,16). La diferencia del valor del MDW en todas las infecciones respiratorias con respecto al control resultó estadísticamente significativa (tabla 1). Se comparó la mediana de MDW en VIA pos, con la de VRS pos y SARS-CoV2 pos, resultando estadísticamente significativa su elevación en pacientes con infección por VIA.

Sin embargo, la media del MDW fue de 25,4 (25,2-26,13) en los pacientes infectados por SARS-CoV2 desde el 1 de marzo al 30 de abril de 2020 (n = 1220), que comparada con el grupo de 2022 (21,24) resultó estadísticamente significativa (P<0,0001).

Conclusiones: El MDW tiene valor en la detección de infecciones virales. Se encuentra significativamente elevado infecciones que producen mayor respuesta inflamatoria y por tanto podría ser útil como marcador de gravedad. Las diferencias en MDW en los pacientes COVID de primera ola frente a los infectados en 2022, podrían deberse a cambios en el perfil inflamatorio de la enfermedad en nuevas cepas, clínicamente de menor gravedad.

SEHH - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

CO-141

CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES TRANSCRIPCIONALES ASOCIADAS A LA DIFERENCIACIÓN MIELOIDE ABERRANTE EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Díaz-Mazkarian, Aintzane¹, De la Fuente, Jesús², Serrano, Guillermo¹, García-Olloqui, Paula¹, Berastegui, Nerea¹, Ainciburu, Marina¹, Alfonso, Ana³, Vilas-Zornoza, Amaia¹, San Martin, Patxi¹, Lamo de Espinosa, Jose³, San Julian, Mikel³, Acha, Pamela⁴, Solé, Francesc⁴, Jimenez, Tamara⁵, López, Félix⁵, Díez-Campelo, María⁵, Molero, Antonieta⁶, Montoro, María Julia⁶, Valcarcel, David⁶, Ezponda, Teresa¹, Hernaez, Mikel¹, Prósper, Felipe³

¹CIMA Universidad de Navarra, España; ²TECNUN Universidad de Navarra, España; ³Clínica Universidad de Navarra, España; ⁴Grupo de Investigación en Síndromes Mielodisplásicos, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ⁵Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España; ⁶Departamento de Hematología, Vall d'Hebron Institut Oncologic (VHIO), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas por presentar hematopoyesis ineficaz debida a la maduración y diferenciación defectuosa de las células madre hematopoyéticas y otros progenitores mieloides tempranos (HSPCs). Hasta ahora, los estudios moleculares de los SMD se han centrado principalmente en las alteraciones genómicas, pero dichas lesiones no consiguen explicar de forma completa el desarrollo de la enfermedad. Con el fin de determinar los factores implicados en la diferenciación anormal de las HSPCs en los SMDs, hemos comparado las alteraciones trans-

cripcionales que ocurren a lo largo de dos trayectorias de diferenciación mieloides: la que da lugar a monocitos y granulocitos (HSC→CMP→GMP), y la que da lugar a megacariocitos y eritrocitos (HSC→CMP→MEP) [Fig. 1a].

Métodos: Las HSPCs (HSCs, CMPs, GMPs, MEPs) se aislaron mediante FACS a partir de un grupo de donantes sanos (mediana de 70 años, n = 12) y de pacientes SMD con displasia multilineal no tratados (n = 18). Los perfiles transcripcionales de las células se determinaron mediante RNA-Seq [Fig. 1b]. Inicialmente, se determinaron los genes diferencialmente expresados (GDEs) entre células normales y células con SMD mediante el método DESeq2. En segundo lugar, se identificaron genes con una dinámica de expresión alterada durante el proceso de diferenciación en los SMD mediante un análisis estadístico novedoso que denominamos análisis de interrupciones [Fig. 2a]. Finalmente, con el objetivo de identificar las redes reguladoras de genes (GRN) mecanísticamente alteradas en células de SMD, se utilizó el algoritmo TraRe [Fig. 3a].

Resultados: Los estudios de expresión diferencial mostraron un solapamiento muy limitado entre los GDEs de las HSPCs en los SMDs, indicando que en cada estadio de la diferenciación temprana se alteran genes específicos [Fig. 1c]. No obstante, se identificaron 10 GDEs que estaban alterados a lo largo de toda la hematopoyesis temprana, de los cuales algunos habían sido previamente asociados a esta patología [Fig. 1d]. Los análisis de interrupciones mostraron 579 y 711 genes con una di-

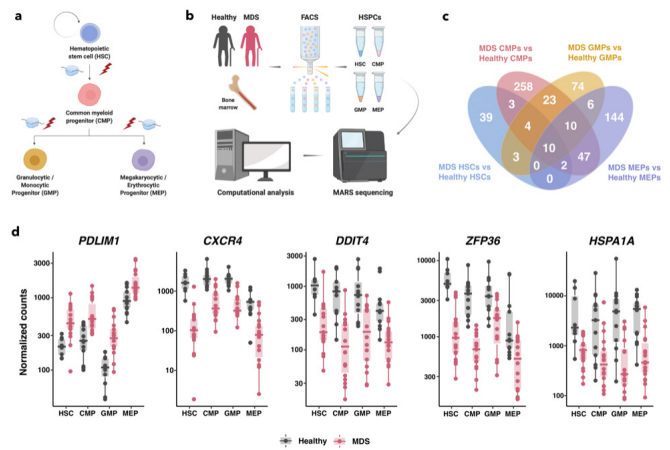


Figure 1. Characterization of HSPCs reveals cell-type specific transcriptional deregulation in MDS.

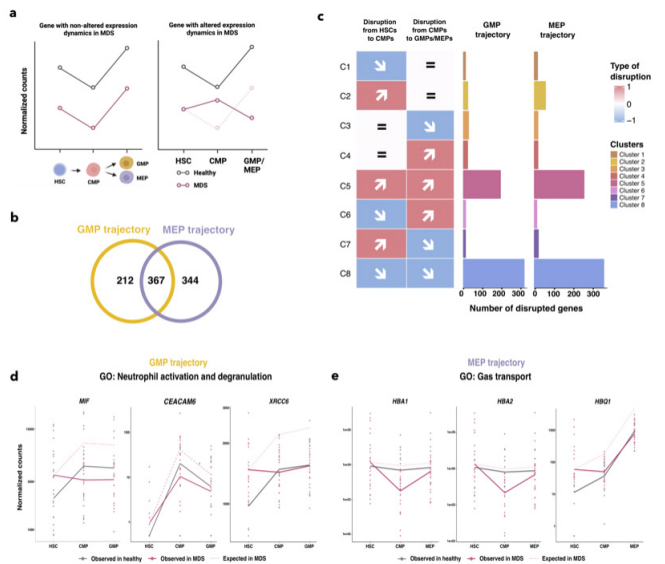


Figure 2. Disruption analysis of hematopoietic trajectories identifies genes with altered expression dynamics with implication in myeloid differentiation

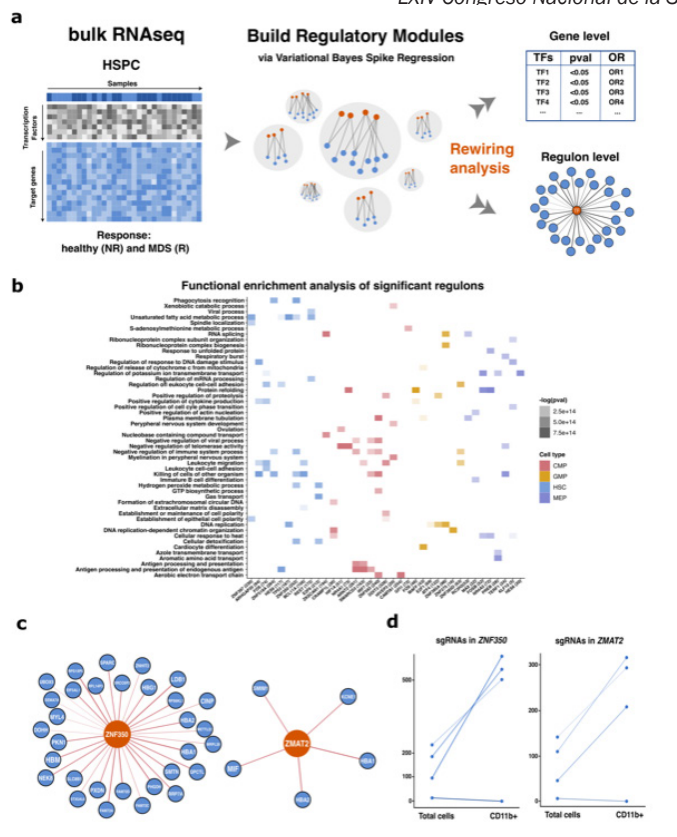


Figure 3. Transcriptional rewiring on MDS samples unravels master regulators guiding transcriptomic dysregulation in early hematopoiesis

námica alterada en células de SMD respecto a células sanas a lo largo de la diferenciación a GMP o MEP [Fig. 2b]. La gran mayoría de estos genes presentaban una disrupción global positiva (C5) o negativa (C8), es decir, una expresión en cada paso de la diferenciación progresivamente menor o mayor que lo esperado [Fig. 2c]. El análisis funcional sugirió que los genes negativamente alterados participan en procesos biológicos de gran relevancia para la diferenciación y funcionalidad de células mieloides de cada linaje, como: 1) la activación y degranulación de neutrófilos en la trayectoria GMP [Fig. 2d], o 2) el transporte de gases en la trayectoria MEP [Fig. 2e]. Los estudios de GRNs permitieron identificar regulones liderados por factores de transcripción (FTs) que podrían ser claves para el comportamiento de las células de SMD [Fig. 3b]. Entre ellos, ZNF350 y ZMAT2, FTs no relacionados previamente con la enfermedad, parecían disminuir la expresión de genes alterados negativamente (C8) que son fundamentales para la hematopoyesis [Fig. 3c], sugiriendo que podrían estar causando una desregulación transcriptómica que conlleva el fenotipo de los SMDs. Asimismo, un *screening* de CRISPR-Cas9 realizado en líneas celulares de SMD/AML mostraron que la inhibición de ZNF350 y ZMAT2 promueve la diferenciación de estas células [Fig. 3d].

Conclusiones: Este trabajo ofrece una nueva aproximación en el estudio de la patogénesis molecular de los SMD, y pone de manifiesto alteraciones transcripcionales y FTs con implicación en la enfermedad no descritos hasta la fecha. Dichas lesiones podrían ser claves para entender la hematopoyesis ineficaz de estos pacientes y podrían representar potenciales dianas terapéuticas para los mismos.

CO-142

CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES TRANSCRIPCIONALES EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON DELECIÓN 5Q

Berastegui, Nerea¹, Serrano, Guillermo², Ainciburu, Marina¹, Huerga, Sofía³, Díaz-Mazkiaran, Aintzane¹, García-Olloqui, Paula¹, Alfonso, Ana³, Vilas-Zornoza, Amaia¹, San Martín, Patxi¹, Lamo de Espinosa, Jose María³, Acha, Pamela⁴, Jimenez, Tamara⁵, Molero, Antonieta⁶, Montoro, María Julia⁶, Díez-Campelo, María⁵, Valcarcel, David⁶, Solé, Francesc⁴, Hernáez, Mikel⁷, Ezponda, Teresa⁷, Prósper, Felipe³

¹Área de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, Spain; ²Programa de Biología Com-

putacional, CIMA Universidad de Navarra, España.; ³Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.; ⁴SMDs Research Group, Josep Josep Carreras Leukaemia Research Institut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.; ⁵Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca.; ⁶Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.; ⁷Área de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, Spain.

Introducción: Trabajos previos basados en el estudio de células CD34 + han comenzado a identificar genes y vías que pueden estar implicados en el fenotipo de SMD del(5q). Sin embargo, el conocimiento de su patogénesis molecular sigue siendo incompleto. Por ello, nos planteamos llevar a cabo un análisis transcripcional más profundo con el fin de identificar genes y vías relevantes para el desarrollo de esta enfermedad, y que por tanto podrían representar dianas terapéuticas para estos pacientes.

Métodos: Para los análisis *en bulk*, las HSCs, progenitores mieloides comunes (CMPs) y de eritrocito-megacariocito (MEPs) se aislaron mediante FACS a partir de 5 pacientes con SMD del(5q), de 11 pacientes de SMD de bajo riesgo (IPSS-R) que presentaban anemia y cariotipo normal, así como de 12 de donantes sanos de edad avanzada (58-81 años). Los perfiles transcripcionales de las células se determinaron mediante MARS-seq. Para los análisis de single cell RNA-seq las células CD34 + se aislaron mediante FACS a partir de 4 pacientes con SMD del(5q) y de 3 donantes sanos de edad avanzada (58-81 años) y se utilizó la plataforma Chromium de 10X Genomics. Ningún paciente recibió tratamiento previo a la extracción de la muestra.

Resultados: Los análisis *en bulk* mostraron que los SMD del(5q) y sin del(5q) compartían un grupo de genes diferencialmente expresados (DEG) con respecto a los donantes sanos; sin embargo, la mayoría de las lesiones eran específicas de cada subtipo de enfermedad, sugiriendo la existencia de un patrón de expresión específico del los SMD del(5q). Estos pacientes tenían un gran número de DEG con respecto a los donantes sanos (HSCs: 1.606, CMPs: 1.928, MEPs: 411), la mayoría de ellos mostrando una pérdida de expresión en los pacientes, incluyendo genes codificados en la región de 5q comúnmente delecionada en esta enfermedad, como *RPS14* o *EGR1*.

Algunos genes se encontraban desregulados en dos o tres de los subtipos celulares en estudio, pero la mayoría, mostraban alteraciones exclusivas en sólo uno de ellos. A pesar de la expresión génica específica de subtipo celular, estudios de ontología funcional mostraron que los procesos desregulados eran muy semejantes entre los tres tipos celulares. Los genes reprimidos en SMD del(5q) estaban enriquecidos en chaperonas de hemoglobinas, procesamiento de RNA ribosomal, componentes estructurales ribosomales y regulación de la traducción mitocondrial, sugiriendo una biosíntesis del grupo hemo aberrante y, que además de la traducción deficiente previamente descrita para este subtipo de SMD, la traducción mitocondrial también podría estar alterada en estos pacientes. Los genes sobreexpresados se relacionaban principalmente con procesos de *splicing*, y de transporte y estabilidad del RNA, sugiriendo que, tal y como ocurre en otros casos de SMD, las alteraciones en el *splicing* podrían estar jugando un papel importante en este subtipo de SMD.

Un análisis de CNV (copy number variation) en los datos de single cell RNA-seq nos permitió identificar aquellas células que presentan la deleción y nuestros resultados preliminares sugieren que estas se distribuyen homogéneamente por todo el compartimento CD34 +. Gracias a estos análisis estamos llevando a cabo una identificación más detallada de los genes y vías alterados en este tipo de SMD, además de la caracterización de redes de regulación génica clave que podrían estar contribuyendo al perfil transcriptómico aberrante de las células del(5q).

Conclusiones: el estudio de subpoblaciones de células madre y progenitoras pone de manifiesto alteraciones de expresión hasta el momento desconocidas que podrían tener una implicación en el fenotipo de pacientes con del(5q).

CO-143

MECANISMOS MOLECULARES QUE SUBYACEN A LA RESPUESTA INMUNOMODULADORA DE LOS LINFOCITOS T EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON DEL(5Q) DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA

Del Rey, M¹, Corchete, LA², González, T¹, López-Cadenas, F³, Lumbreras, E¹, Yeguas, A³, Muntión, S³, Jiménez, T³, Toribio, SM¹, Xicoy, B⁴, Sánchez-García, J⁵, Bernal, T⁶, Sanz, GF⁷, Fenaux, P⁸, Hernández-Rivas, JM⁹, Díez-Campelo, M¹

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC); ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Salamanca; ³Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Departamento de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol; ⁵Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ⁶Departamento de Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba; ⁷Departamento de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁸Departamento de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ⁹Hôpital Saint-Louis, Paris, Francia

Introducción: La lenalidomida es un fármaco cuyos mecanismos de acción en el clon del(5q) de los síndromes mielodisplásicos (SMD) han sido ampliamente descritos. La lenalidomida también tiene múltiples efectos sobre la señalización de las células T independientes de la del(5q); sin embargo, los mecanismos moleculares que median esta respuesta inmunomoduladora han sido poco estudiados. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue comprender mejor la actividad inmunomoduladora de la lenalidomida mediante un estudio secuencial del perfil de expresión génica (PEG) de linfocitos T en SMD con del(5q).

Métodos: Nuestro estudio se realizó en pacientes incluidos en el Ensayo Clínico Sintra-REV (fase III). Se realizó un estudio secuencial en 26 muestras de 13 SMD con del(5q) pareados. Siete de 13 fueron tratados con lenalidomida. Se obtuvieron muestras de sangre periférica antes y un mes después del tratamiento en pacientes tratados y en los mismos puntos de tiempo para pacientes no tratados. Luego se separaron células CD3+ y se aisló el ARN total. Para analizar los cambios en el PEG se llevó a cabo secuenciación masiva de ARN (SureSelect -Agilent Technologies). Para el análisis e interpretación de los datos se utilizaron los programas informáticos STAR, HTseq - UNION, DESeq2 y Webgestalt.

Resultados: 332 genes se mostraron diferencialmente expresados en los linfocitos T después del tratamiento con lenalidomida; ninguno de ellos se observó diferencialmente expresado después de un mes en pacientes no tratados. Cabe destacar la presencia de dieciséis citoquinas (p. ej., *IL10*, *IL6*, *MBP6*) que podrían estar atenuando la señalización de la inflamación en pacientes con SMD con del(5q). También se observó un enriquecimiento de genes implicados en el ciclo celular (35 genes). Los genes sobreexpresados relacionados con esta vía fueron: ciclinas (*CCNB1*, *CCNB2*, *CDK1*), genes centroméricos (*CENPE*, *CENPM*, *CENPU*) y genes implicados en la división celular (*CDC6*, *CDC7*, *CDC25A*). Se ha descrito que la lenalidomida inhibe *CDC25A* de forma selectiva en el clon del(5q). Curiosamente, nuestro estudio mostró que este gen estaba sobreexpresado en los linfocitos T promoviendo la proliferación de estas células. Además, 456 genes se expresaron diferencialmente entre las muestras no tratadas y las tratadas; 30 de ellos estaban relacionados con el metabolismo mitocondrial (p. ej., *HIBCH*, *DECRA1*, *COQ3*, *SDHAF3*) y la traducción mitocondrial (p. ej., *MRPL15*, *MRPL24*, *MRPL48*). Estos resultados sugieren que la respuesta adaptativa de los linfocitos T, así como la muerte celular inducida por los linfocitos T citotóxicos, podrían estar mediadas por la mitocondria en los pacientes tratados con lenalidomida.

Conclusiones: Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo que describe el PEG de los linfocitos T de SMD con del(5q) tratados con lenalidomida. Nuestros resultados contribuyen a una mejor comprensión de la acción inmunomoduladora de la lenalidomida lo que podría llevar a un mejor aprovechamiento de todo el potencial de este agente. Actualmente se están llevando a cabo experimentos funcionales para intentar confirmar los nuevos mecanismos biológicos descritos.

Financiación: Proyectos de Investigación en Salud - Instituto de Salud Carlos III, PI20/00970. MDR: Beca de Investigación FEHH; STC: Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo, EDU/601/2020

CO-144

PERFIL MUTACIONAL DE LOS PACIENTES PARTICIPANTES EN EC SINTRAREV Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO PRECOZ CON LENALIDOMIDA EN PACIENTES SMD DEL(5Q) CON ANEMIA E INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL

Toribio-Castelló, S¹, López-Cadenas, F², Lumbreira, E¹, Preudhomme, C³, Xicoy, B⁴, Sánchez, J⁵, González, T², Coll, R⁶, Hernández-Rivas, JA⁷, Bernal, T⁸, Martín-Martitegui, X⁹, Sanz, GF¹⁰, Bargay, J¹¹, Amigo, ML¹², De Paz, R¹³, Villaverde-Ramiro, A¹, Hernández-Rivas, JM², Fenaux, P¹⁴, Del Cañizo, C², Díez-Campelo, M²

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), Genética

Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ²Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca (España); ³Biologie Pathologie Génétique. Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, Lille (Francia); ⁴Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España; ⁶Servicio de Hematología, ICO - Hospital Doctor Josep Trueta, Girona, España; ⁷Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. Instituto Universitario de Oncología (IUOPA). Instituto de Investigaciones Sanitarias del Principado de Asturias; ⁹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya, España; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España; ¹¹Servicio de Hematología, Son Llatzer University Hospital/ IdISBa, Palma de Mallorca, España; ¹²Hematology and Medical Oncology Department, Hospital Morales Meseguer, IMIB, Murcia, España; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz-Idipaz, Madrid, España; ¹⁴Département (DMU) d'hématologie et immunologie, APHP Nord. Service d'hématologie séniors. Hôpital St Louis/université de Paris

Introducción: Lenalidomida (LEN) es determinante en el tratamiento de la anemia en el SMD del(5q) si bien su uso solo está aprobado en el contexto de la dependencia transfusional (DT). SintraRev es el primer estudio aleatorizado que evalúa el papel de LEN en el tratamiento precoz (anemia sintomática sin DT) en este contexto. En este sentido, no solo pretendemos explorar los resultados clínicos del tratamiento precoz, sino también analizar el impacto biológico del tratamiento precoz en la evolución de la enfermedad a través del estudio del perfil mutacional.

Material y Métodos: SintraRev es un EC fase III internacional y doble ciego en SMD del(5q) y anemia no DT. Los pacientes se aleatorizaron (2:1) LEN vs placebo. El objetivo principal fue el tiempo hasta la DT. Entre los objetivos secundarios estaba el porcentaje de respuesta eritroi-

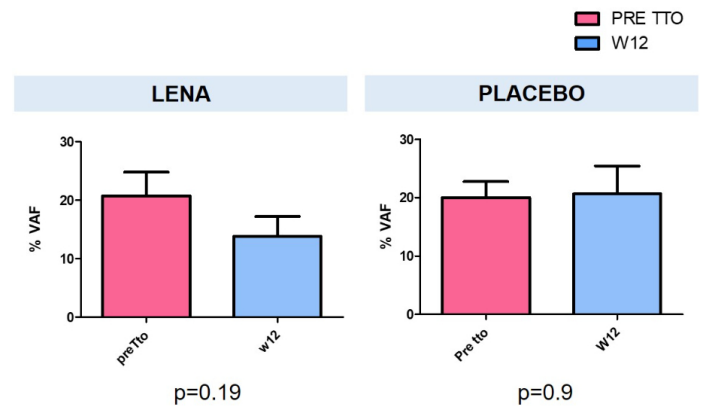


Figura 1: variación del VAF pre-tt0 y w12 en grupos LEN y placebo

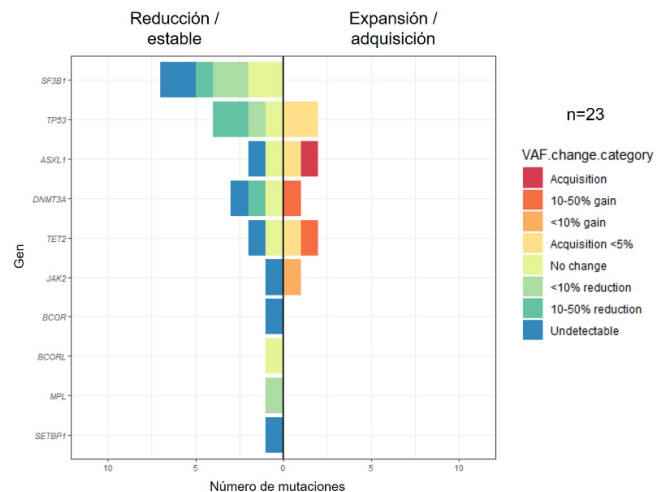


Figura 2: evolución clonal en pacientes de LEN a w12 para los distintos genes con muta

de (RE) y citogenética (RCtg). En el seno del EC se realizaron estudios de secuenciación masiva (NGS) mediante un panel de captura personalizada. Se analizaron diferentes momentos evolutivos (pre-tratamiento (preTto), Semana 12 (w12) y secuencial cada 6 meses hasta último seguimiento) con el objetivo de describir el perfil molecular de los pacientes participantes y correlacionar esta información con la clínica-pronóstica.

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes en el EC [LEN (n = 40) y placebo (n = 21)]. Las características clínico-biológicas se recogen en la tabla 1. LEN redujo significativamente el riesgo de DT en un 61% (HR 0,39; IC95%; 0,17-0,90, P<0,028), con una mediana de tiempo hasta DT (años) de 6,3 con LEN vs 2,8 con placebo (P = 0,023). Sólo los pacientes tratados con LEN lograron RE (72.5%) y RCtg (80%).

Se realizó NGS en un 72,5% de pacientes en LEN y un 90,5% del grupo placebo al inicio del EC. La mediana de mutaciones por paciente fue 1 (0-4) en LEN y 1 (0-3) en placebo. El número de pacientes con 0, 1 o = 2 mutaciones fue similar en ambos grupos. Los genes más frecuentemente mutados fueron SF3B1 y TP53.

En la rama LEN, la presencia de mutaciones en TP53 se relacionó con menor RE, así solo el 20% de pacientes TP53mut alcanzó RE, frente al 83,3% con TP53wt (p < 0.05). A destacar, el 100% de pacientes SF3B1mut mostraron RE y RCtg [SF3B1wt: 61,9% RE y 76,2% RCTG; p > 0.05].

En w12, NGS estuvo disponible en 23 pacientes de LEN y 9 de placebo (figura 1). Se observó una tendencia a la disminución del VAF en las mutaciones del grupo LEN (mediana 11,5% preTto vs 6% en w12, p = 0.19) y con una reducción/desaparición de la mayoría de los clones (figura 2), especialmente notable para SF3B1 y TP53. Por el contrario, la mediana del VAF en el grupo placebo permaneció estable en w12 (18,5% preTto y 20% w12, p > 0.05). En el congreso se actualizarán los datos de seguimiento.

Conclusiones: El perfil mutacional de los pacientes del EC Sintra-Rev es similar al descrito en la literatura y los grupos LEN y placebo están bien balanceados respecto a complejidad clonal. En w12 se observó una tendencia a la reducción del VAF para el grupo LEN que no se confirma en el grupo placebo. Mutaciones en TP53 podrían ser un factor predictor negativo de respuesta eritroide, mientras que en SF3B1 se asocian con un 100% de RE y RCtg.

Tabla 1: Características clínico-biológicas de pacientes participantes en SintraRev

	Len (%)N = 40	Placebo (%)N = 21
Género (femenino)	32 (80)	18 (85.7)
Edad, años	72.2	71.9
Hb, g/dL	9.8	9.8
Neutrófilos, × 109/L	2.1	2.2
Plat, × 109/L	238	272
MO blastos,%	1.5	2
WHO 2008		
RARS	0	1 (4.8)
RCUD	2 (5)	0
RCMD	10 (25)	5 (23.8)
RAEB-1	2 (5)	1 (4.8)
MDS with del(5q)	26 (65)	14 (66.6)
IPSS		
Bajo	31 (87.5)	17 (81)
Int-1	5 (12.5)	4 (19)
Alteración del(5q)		
Aislada	36 (90)	19 (90)
+ otra alteración*	4 (10)	2 (10)
Tiempo hasta inc Sintra-Rev	2.68 meses	4 meses
Datos de NGS		
Mediana mut/pac (rango)	1 (0-4)	1 (0-3)
% de pacientes sin mutaciones	31% (9/29)	33,3% (6/18)
% de pacientes con 1 mutación	38% (11/29)	33,3% (6/18)
% de pacientes con 2 o más	31% (9/29)	33,3% (6/18)
mutaciones		
% de TP53 mutado (preTto)	17,2% (5/29)	27,8% (5/18)
% de SF3B1 mutado (preTto)	27,6% (8/29)	22,2% (4/18)

Agradecimientos: Beca predoctoral JCYL-UE, EDU/601/2020 (STC). Proyectos de Investigación en Salud – Instituto de Salud Carlos III, PI20/00970.

CO-145

INCIDENCIA E IMPACTO DE LAS MUTACIONES DE U2AF1 EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON DELECCIÓN 20Q COMO ALTERACIÓN ÚNICA.

Martín Castillo, Iván¹, Villamón Ribate, Eva¹, Calabuig Muñoz, Marisa¹, Sanz Santillana, Guillermo², Such Taboada, Esperanza², Mora Casterá, Elvira², Calasanz Abinzano, María José³, Irigoyen Barranco, Aroa³, Gutiérrez Serrano, Míriam⁴, Collado Nieto, Rosa⁵, Vara Pampliega, Míriam⁶, Blanco, María Laura⁷, Oiartzabal Ormategi, Itziar⁸, Álvarez de Andrés, Sara⁹, Bernal del Castillo, Teresa¹⁰, Granada Font, Isabel¹¹, Jerez Cayuela, Andrés¹², Díez-Campelo, María¹³, Solano Vercet, Carlos¹, Tormo Díaz, Mar¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.; ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, CIBERONC – ISCIII.; ³CIMA LAB Diagnostics. Universidad de Navarra, CIBERONC – ISCIII.; ⁴Departamento de Genética, Hospital Universitario Infanta Sofía.; ⁵Servicio de Hematología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.; ⁶Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Cruces.; ⁷Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.; ⁸Servicio de Hematología. Hospital de Txagorritxu.; ⁹NIMGenetics, Genómica y Medicina. Madrid; ¹⁰Servicio de Hematología. Hospital Universidad de Asturias, IISPA, IUOPA.; ¹¹Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Universidad Autònoma de Barcelona, CIBERONC – ISCIII.; ¹²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer.; ¹³Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca, CIBERONC – ISCIII.

Introducción: En pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) la delección 20q [del (20q)] es una alteración cromosómica recurrente de pronóstico favorable cuando se presenta como alteración única. Las mutaciones de U2AF1 se han asociado a inestabilidad cromosómica y son frecuentes (15-20%) en SMD con del(20q). Sin embargo, su impacto pronóstico es incierto y las posibles diferencias clínicas y/o pronósticas entre el tipo de mutación, hotspot S34 versus Q157, y el impacto de la carga mutacional son desconocidas.

Objetivo: Evaluar en pacientes con SMD y del(20q) la incidencia y valor pronóstico de las mutaciones de U2AF1 y de otras alteraciones moleculares.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó una cohorte de 100 pacientes con SMD y del(20q) como alteración única. Se analizó en todos los pacientes por high resolution melting (HRM) y secuenciación directa el estado mutacional de ASXL1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, DNMT3A, IDH1, IDH2, RUNX1, TP53 y SETBP1. Se diseñaron tres PCR alelo-específicas cuantitativas (ASO-qPCR) para incrementar la sensibilidad en la detección de las mutaciones de U2AF1 (S34F, = 0,70%; Q157P, = 0,15%; Q157R, = 1,30%) y determinar su frecuencia alélica (variant allele frequency, VAF). El análisis cromosómico de ASXL1 (20q11.21) se realizó mediante FISH (Empire Genomics probe). La asociación de las características clínicas con los hallazgos moleculares se realizó con el paquete estadístico SPSS (v.20.0). Nivel de significación estadística, P < 0,05.

Resultados: Las características de la serie se muestran en la Tabla 1. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 17 meses. Mediante FISH se detectó delección cromosómica de ASXL1 en 21 pacientes y ésta se asoció a progresión a leucemia mieloide aguda (29% vs. 10%, P = 0,041).

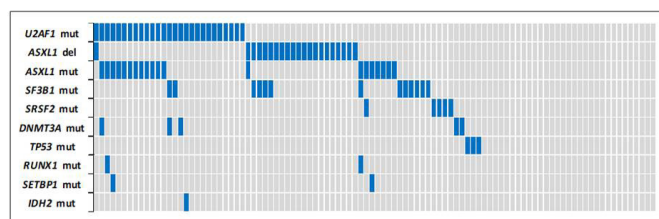


Figura 1. Mutaciones genéticas y deleciones cromosómicas de ASXL1 encontradas en los 100 pacientes de la serie analizada. Cada columna representa un paciente.

Tabla 1. Características generales de la serie.

	Total	N = 100	Total	N = 100
Edad, mediana*		74 (49-91)	IPSS-R	
< 70 años		32	Muy bajo	33
≥ 70 años		68	Bajo	41
Sexo			Intermedio	15
Hombre		74	Alto	10
Mujer		26	Muy alto	1
Clasificación OMS 2016			FISH 20q-	
SMD-DU		21	<25% núcleos	8
SMD-DM		44	25-50% núcleos	15
SMD-SA-DU		5	>50% núcleos	77
SMD-SA-DM		10	Dependencia transfusional	
SMD-EB-1		11	Si	40
SMD-EB-2		6	No	60
SMD inclasificable		3	Tratamiento EPO	
Hb (g/dL), mediana*		10 (3,8-14,7)	Si	36
Plaquetas (x109/L), mediana*		108 (8-596)	No	64
Leucos. (x109/L), mediana*		3,9 (1,1-106,9)	Tratamiento AZA	24
Blastos MO (%), mediana*		2 (0-16)	Respuesta IWG 2016	8
LDH, mediana*		302 (125-1058)	Progresión LMA	14
Ferritina, mediana*		345 (21-3220)	AloTPH	5

OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndrome mielodisplásico; DU: displasia unilínea; DM: displasia multilinea; SA: sideroblastos en anillo; EB: exceso de blastos; Hb: Hemoglobina; * extremos; MO: médula ósea. IPSS-R: índice pronóstico internacional revisado; EPO: eritropoyetina; AZA: azacitidina; IWG: criterio respuesta *International Working Group* 2016; LMA: leucemia mieloide aguda; AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

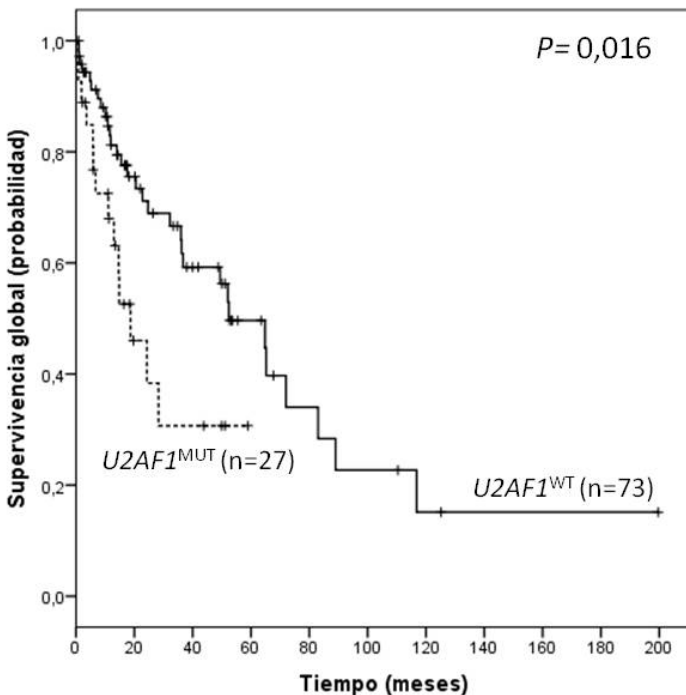


Figura 2. Curva de supervivencia global según la presencia de mutaciones de U2AF1.

Cincuenta y cuatro pacientes presentaron = 1 mutación genética (Figura 1). Las mutaciones de U2AF1 fueron las más frecuentes (27%; S34F, n = 21; Q157P, n = 5; Q157R, n = 1) y mostraron una VAF media del 32,8%. Los mutaciones de U2AF1 se asociaron a mayor dependencia transfusional de concentrado de hematies (56% vs. 34%, P = 0,045) y menor SG (mediana, 19 vs. 52 meses, P = 0,016 Figura 2). Los pacientes con mutación U2AF1Q157 presentaron mayor porcentaje de blastos en médula ósea y menor SG que los pacientes U2AF1S34 y U2AF1WT (mediana blastos, 6% vs. 2% vs. 1%, P = 0,012; mediana SG, 6 vs.19 vs. 52 meses, P = 0,033). Resultó también destacado, que a mayor VAF de U2AF1, menor SG (mediana, 52 vs. 24 vs. 18 meses para U2AF1WT, U2AF1MUT VAF<35% y U2AF1MUT VAF = 35% respectivamente, P = 0,032). Además de U2AF1, se encontraron otros genes de splicing mutados como SF3B1 (n = 13) y SRSF2 (n = 5), asociándose con un menor nivel de hemoglobina (mediana Hb, 9,3 vs. 11,1 g/dL, P = 0,043). Las mutaciones de U2AF1 mostraron una co-ocurrencia significativa con las mutaciones de ASXL1 (P = 0,001), asociándose estas últimas con mayor anemia (mediana Hb, 8,2 vs. 10,6 g/dL, P = 0,043) y menor SG (mediana, 11 vs. 65 meses, P<0,001).

Conclusiones: En la serie de SMD con del(20q) analizada, las mutaciones de U2AF1 se asociaron con características clínicas y pronósticas adversas. Las alteraciones de ASXL1 también influyeron negativamente en el resultado clínico. La detección de ambas variables al diagnóstico permitiría identificar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico que podrían beneficiarse de un tratamiento más precoz.

***Reconocimientos:** Este trabajo ha sido financiado íntegramente por la 3ª beca 2019 del GESMD.

CO-146

CHARACTERIZATION OF TERMINAL ERYTHROID DIFFERENTIATION (TED) AND ITS PROGNOSIS IMPACT IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS)

Bosch Schips, M¹, Montoro Gómez, MJ¹, López Cadenas, F², Mesa Tudel, A³, Peralta Garzón, S¹, Navarro Garcés, V¹, Pérez Torres, A¹, Gallur, L¹, Saumell Tutusaus, S¹, Navarrete Mora, M¹, Ortega Blanco, M¹, Tazón Vega, B¹, Molero Yordi, AG¹, Salamero García, O¹, Novoa Jáuregui, S¹, Muzio, SL¹, Hidalgo Soto, M¹, Bosch Albareda, F¹, Valcárcel Ferreira, D¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ³Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

Introduction: Culture assays have shown that TED follows a doubling pattern of maturation in each erythroid stage from proerythroblast to orthochromatic erythroblast. Recently, flow cytometry studies have demonstrated that erythroid differentiation is profoundly abnormal across all MDS subtypes, being the absence of quantifiable cells undergoing TED by cell surface markers strongly associated with a worse overall survival (OS). Notably, TED has not been systematically assessed by morphology in bone marrow (BM) from normal samples or in MDS, in which abnormal TED represents the backbone of the diagnosis.

The aims of this study were to describe the pattern of TED by conventional morphology in BM of patients without myeloid malignancies and in MDS and, in addition, to compare prognostic features between

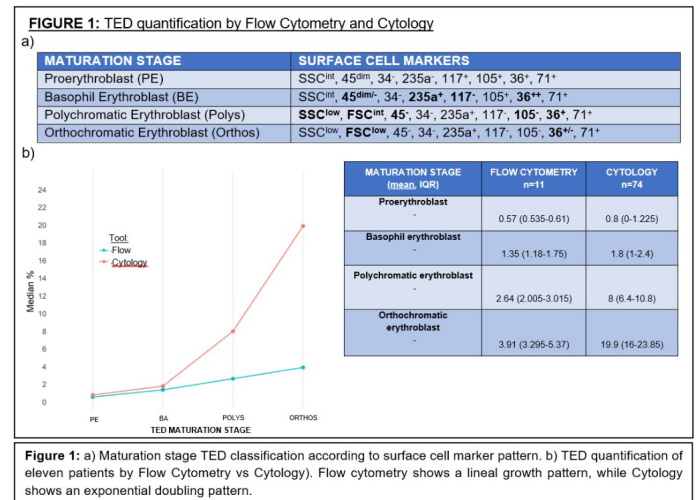


Figure 1: a) Maturation stage TED classification according to surface cell marker pattern. **b)** TED quantification of eleven patients by Flow Cytometry vs Cytology). Flow cytometry shows a linear growth pattern, while Cytology shows an exponential doubling pattern.

MDS patients with normal and abnormal TED.

Methods: Three independent cytologists from three different institutions performed a morphological analysis of erythroid cells in BM smears in 500-cell differential count from 74 patients diagnosed with lymphoma with proved lack of BM involvement and from 284 patients with MDS. TED cell subsets were conventionally categorized into proerythroblast (PE), basophilic (EB), polychromatic (PE) and orthochromatic erythroblasts (Orthos). Furthermore, flow cytometry analysis was performed by using specific immunofluorescent probe patterns detected through the DXFLEX® cytometer [Figure 1a]. MDS were analyzed and categorized as: TED-Normal when total TED was = 15% of cells and followed the expected doubling pattern; TED-Incomplete when total TED was = 15% of cells but did not follow a doubling pattern; and TED-absent when total TED was <15%. Erythroid stages

were calculated based on the total erythroid cell population. Chi-square test was used for categorical variables, T-test for continuous variables and a Kaplan-Meier for survival analysis.

Results: Morphologic analysis of normal BM confirmed the double growth pattern characteristic of TED, whilst this growth proved to be linear by immunophenotype (n = 11) [Figure 1b].

Among the 284 MDS patients, 211 (75.5%) were TED-Normal; 46 (16.5%) TED-Incomplete and 22 (8%) TED-Absent. MDS patients with TED-Normal presented higher levels of hemoglobin (99 g/L vs. 89.5 g/L), reticulocytes (56x10⁹/L vs. 39x10⁹/L) and percentage of ring sideroblast (0% vs. 26%) compared to TED-Incomplete. Also, MDS patients with TED-Normal had a median OS of 39.03 months (95% IC 29.73-49.13), whereas it was of 23.77 months (95% IC 12.17-38.7) for TED-Incomplete, and of 13.23 months (95% IC 7.17-NA) for TED-Absent; [HR 2.2; p = 0.00132]. Of note, no OS differences were found between TED-Incomplete and TED-Absent [HR = 1.41; p = 0.246] [Figure 3].

Conclusion: Morphological analysis is a suitable methodology for the study of TED maturation. Importantly, in 24.5% of patients with MDS TED is abnormal and is associated with poor outcome. Finally, with the advent of the new erythroid maturation agents, analysis of TED might become paramount for treatment selection and response monitoring of patients with MDS.

FIGURE 2: MDS Population Characteristics and Basal Trait comparison

Variables	Overall Population N=279	TED-Normal N=211	TED-Incomplete N=46	TED-Absent N=22	p-Value	
Sex: Male (%)	161 (57.71%)	121 (57.35%)	23 (50%)	17 (77.27%)	0.1012	
Median Age (IQR)	82 (73.9-86)	82.72 (74.7-86.4)	79.51 (72-85.3)	77.93 (73-82.7)	0.3559	
WHO 2017 MDS Classification						
Single Lineage Dysplasia MDS	22 (7.89%)	18 (8.53%)	3 (6.52%)	1 (4.54%)	0.0062	
Multiple Lineage Dysplasia MDS	86 (30.82%)	73 (34.6%)	7 (15.22%)	6 (27.23%)		
Single Lineage Dysplasia with Ring Sideroblasts MDS	4 (1.43%)	2 (0.95%)	2 (4.35%)	0 (0%)		
Multiple Lineage Dysplasia with Ring Sideroblasts MDS	60 (21.51%)	45 (21.33%)	15 (32.61%)	0 (0%)		
5q Minus MDS	21 (7.53%)	17 (8.06%)	3 (6.52%)	1 (4.54%)		
MDS with Excess blasts Type 1	41 (14.7%)	29 (13.74%)	7 (15.22%)	5 (22.72%)		
MDS with Excess blasts Type 2	43 (15.41%)	26 (12.32%)	8 (17.39%)	9 (40.909%)		
IPSS-R:						
Very Low	68 (24.46%)	60 (28.57%)	6 (13.04%)	2 (9.091%)		0.0017
Low	111 (39.93%)	85 (40.48%)	21 (45.65%)	5 (22.727%)		
Intermediate	35 (12.59%)	25 (11.43%)	5 (10.87%)	5 (22.727%)		
High	31 (11.15%)	24 (11.43%)	4 (8.7%)	3 (13.636%)		
Very High	33 (11.87%)	16 (7.62%)	10 (21.74%)	7 (31.818%)		
Variables						
Hemoglobin (g/dL)	97 (84.5-110)	99 (88-110)	89.5 (80-102)	96.5 (71.5-104)	0.003	
Reticulocytes(x10⁹/L)	51 (35-70)	56 (41-78)	39 (27-53)	21 (20.4-50)	0.016	
Leukocytes(x10⁹/L)	4 (2.8-6.2)	3.99 (2.9-6.1)	4.2 (2.6-6.3)	4.2 (2.3-6.9)	0.827	
Neutrophils(x10⁹/L)	2 (1-3.4)	2 (1.1-3.4)	1.9 (0.8-3.2)	2 (1.4-2)	0.901	
Platelets(x10⁹/L)	143 (75-223)	146 (89-219)	123 (64-282.2)	109 (64.2-196)	0.962	
BM Blast Percentage	2 (1-6)	2 (1-5)	2 (1.6-7.5)	7.5 (2-12)	0.301	
Ring Sideroblast Percentage	0 (0-26)	0 (0-21.75)	26 (0-54)	0 (0-2.75)	0.006	
Serum Erythropoietin (mU/mL)	45.05 (23.8-105)	42.7 (22.7-94.4)	55.45 (39-112.5)	87.5 (43-180)	0.710	

CO-147

INCORPORACIÓN DEL PERFIL MUTACIONAL EN LA EVALUACIÓN PRONÓSTICA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO

Falantes, Jose F¹, Márquez-Malaver, Francisco J¹, Carrillo, Estrella¹, Morales, Rosario¹, Prats, Concepción¹, Vargas, María T¹, Caballero, Teresa², Rodríguez-Arbolí, Eduardo¹, Espigado, Ildefonso², Pérez-Simón, Jose Antonio²

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS / CISC), Sevilla; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS / CISC), Sevilla. Universidad de Sevilla

Introducción: El pronóstico de los pacientes (pts) con síndrome mielodisplásico (SMD), en concreto el subgrupo de bajo riesgo (SMD-BR), es muy heterogéneo incluso tras la aplicación de modelos pronósticos específicos. Adicionalmente a los parámetros clínicos, diferentes estudios han descrito el valor de determinadas alteraciones moleculares en los SMD.

Objetivos: Analizar el impacto pronóstico de las alteraciones moleculares sobre la supervivencia global (SG) y la probabilidad de progresión a leucemia aguda (LMA) en pts con SMD-BR.

Métodos: Análisis retrospectivo, unicéntrico de 190 pacientes (pts) diagnosticados de SMD-BR (IPSS bajo/Int-1, <10% blastos) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC; <12x10⁹/L, CPSS riesgo bajo/Int-1) (Tabla1). El estudio molecular al diagnóstico se realizó mediante secuenciación por PCR (Oncomine Myeloid Research panel incluyendo hotspots de ABL, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, FLT3, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NPM1, NRAS, PTPN11, SETBP1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, WT1) y regiones codificantes completas de ASXL1, BCOR, CALR, CEBP, ETV6, EZH2, IKZF1, NF1, PHF6, PRPF8, RB1, RUNX1, SH2B3, STAG2, TET2, TP53, ZRSR2). El análisis de supervivencia se realizó mediante método de Kaplan-Meier y regresión de Cox (SPSS[®] versión 26.0.0). La probabilidad de progresión leucémica se analizó mediante modelo de riesgos competidores (Fine/Gray test) considerando éxito no atribuido a LMA como evento competidor (CMPRSK package for R 2.6.2 software).

Resultados: Se detectaron 389 mutaciones en 179/190 pts (91%) analizados con una mediana de 2 mutaciones/pt (rango: 0-8). Los genes más frecuentemente mutados fueron TET2, SF3B1, RUNX1, ASXL1, TP53 y SRSF2 (todas; >10% pts). La regulación epigenética y proceso de splicing fueron las vías más recurrentemente mutadas. Con una mediana de seguimiento de 47m (IC 95%, 37-56), la mediana SG fue 41m (IC 95%, 28-53). En el análisis univariante, el% blastos (5-9%), hemoglobina (Hb) 9/L y mutaciones en RUNX1 y TP53 se asociaron a menor SG (P < 0.001), mientras que los pts SF3B1^{mut} presentaron SG más prolongada [(SG: 95m (IC 95%, 32-157) vs. 33m (IC 95%, 19-46m) en SF3B1^{wild}]. En el modelo multivariante, la mutación en RUNX1 se asoció de forma independiente con menor SG mientras que la mutación en SF3B1 mantuvo impacto favorable sobre la SG (HR: 0.24, IC 95%, 0.1-0.5; P = 0.001). 49/179 pts (27%) progresaron a LMA [mediana tiempo a la progresión: 16m (rango: 2-105)]. Además de las citopenias previas

FIGURE 3: Overall Survival Comparison

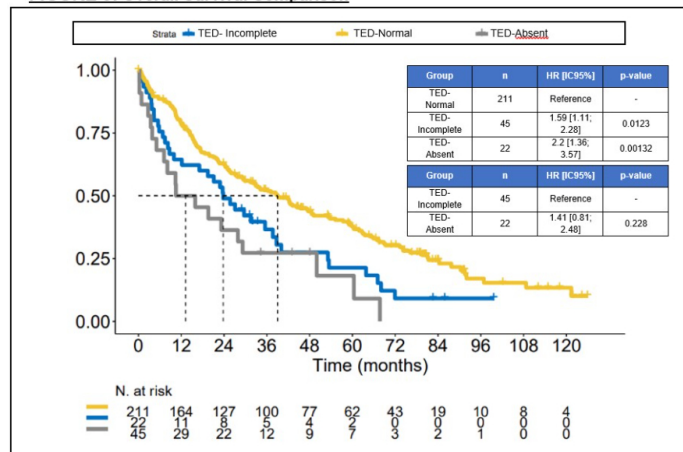


Figure 3: Kaplan-Meier analysis of Overall Survival in groups TED-Normal vs TED-Incomplete vs TED Absent, with a Median OS of 39.03 months vs 23.77 vs 13.23 months. Significant results are found when comparing TED-Normal vs TED-Incomplete, [HR 1.59; p=0.0123], as well as TED-Normal vs TED-Absent [HR 2.2; p=0.00132]. Interestingly, no OS differences were found between TED-incomplete vs TED-absent [HR=1.41; p= 0.246].

Tabla 1. Características clínico/demográficas de los pacientes (N = 179)

Parámetro	
Edad, mediana (rango)	72 (48-89)
Subtipo FAB, n (%)	
AR	99 (55.3)
ARSA	30 (16.8)
LMMC	26 (14.5)
AREB ¹	24 (13.4)
WHO 2016, n (%)	
SMD displasiauni/multilínea	76 (49.7)
SMD sideroblastosano	26 (17)
SMD del(5q) ²	23 (15)
SMD exceso blastos	24 (15.7)
SMD, no clasificable	4 (2.6)
Cariotipo, n (%)	
Normal/Favorable ³	124 (69.3)
Delección cromosoma ⁵	23 (12.8)
Otros ⁴	32 (17.9)
IPSS, n (%)	
Bajo	81 (45.2)
Intermedio-1	98 (54.8)
IPSS-R, n (%)	
Muy bajo	61 (34)
Bajo	66 (36.9)
Intermedio	40 (22.4)
Alto	12 (6.7)
LR-PSS, n (%)	
Bajo	68 (38)
Intermedio	70 (39.1)
Alto	41 (22.9)
Blastos%, mediana (rango)	1.7 (0-9)
Hemoglobina, g/dL, mediana (rango)	9.6 (6.1-15)
< 10 g/dL (n,%)	86 (49.7)
> 10 g/dL (n,%)	87 (50.3)
Plaquetas, 10⁹/L, mediana (rango)	
< 50 × 10 ⁹ /L (n,%)	33 (19.1)
50 – 100 × 10 ⁹ /L (n,%)	61 (35.3)
> 150 × 10 ⁹ /L (n,%)	79 (45.1)

FAB: Clasificación French-American-British; WHO: World Health Organization; IPSS: International Prognostic Scoring System; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; LR-PSS: Low-Risk Prognostic Scoring System; 1<10% blastos. 2del(5q) aislada ó alteración citogenética adicional excepto -7 y del(7q). 3Incluye: -Y, del(11q), del(20q), del(12p), doble incluyendo del(5q). 4Incluye: Cualquier intermedio excepto por IPSS-R excepto del(7q).

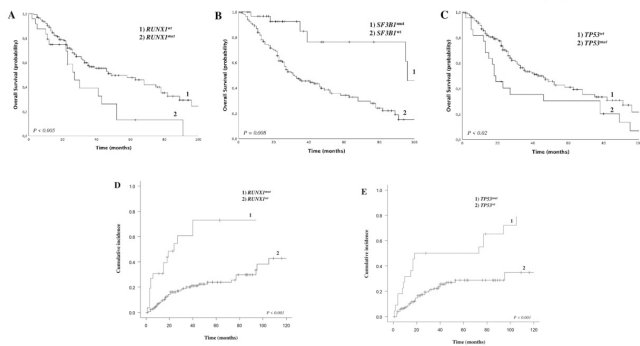


Figura 1. Supervivencia (A, B, C) y probabilidad de progresión leucémica (D, E)

y% blastos (5-9%); *TP53*^{mut} y *RUNX1*^{mut} se asociaron a una mayor probabilidad de progresión ($P < 0.001$). En el modelo de regresión por riesgos competidores: trombopenia $<50 \times 10^9/L$ (sHR, 2.6; IC 95%, 1.4-4.8; $P = 0.0014$), *TP53*^{mut} (sHR, 6.3; IC 95%, 3-14; $P < 0.001$) y *RUNX1*^{mut} (sHR, 6.9; IC 95%, 3.3-14; $P < 0.001$) mantuvieron significación estadística para la probabilidad de progresión a LMA (Tabla 2, Figura 1)

Conclusiones: La incorporación del estudio molecular permitió

Tabla 2. Análisis de supervivencia y probabilidad progresión leucémica

SUPERVIVENCIA GLOBAL ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
Parámetro	HR (IC 95%)	P	
<i>SF3B1</i> ^{mut}	0.34 (0.1-0.8)	0.01	
<i>RUNX1</i> ^{mut}	1.8 (1.1-3.1)	0.02	
<i>TP53</i> ^{mut}	1.6 (0.9-2.8)	0.09	
Blastos% (5%- 9%) ¹	1.1 (0.6-2)	0.6	
Plaquetas ($< 50 \times 10^9/L$)	2.5 (1.5-4)	< 0.001	
Hemoglobina (< 10 g/dL)	2.2 (1.5-3.6)	< 0.001	
PROBABILIDAD PROGRESION LMA (UNIVARIANTE)			
Parámetro	P		
Blastos% (5%- 9%) ¹	0.046		
Plaquetas ($< 50 \times 10^9/L$)	< 0.001		
<i>RUNX1</i> ^{mut}	< 0.001		
<i>TP53</i> ^{mut}	< 0.001		
<i>SF3B1</i> ^{mut}	0.3		
PROBABILIDAD PROGRESION LMA (Subdistribution Hazard Regression Model)			
Parámetro	sHR	IC 95%	P
Blastos% (5%-9%) ¹	0.9	0.4-1.6	0.7
Plaquetas ($< 50 \times 10^9/L$)	2.6	1.4-4.8	0.0014
<i>RUNX1</i> ^{mut}	6.9	3.3-14	< 0.001
<i>TP53</i> ^{mut}	6.3	3-14	< 0.001

¹Referencia: Blastos (0-4%). sHR: subdistribution Hazard Ratio

identificar un subgrupo de pts con SMD-BR y LMMC con pronóstico desfavorable tanto por una menor expectativa de SG como por una mayor probabilidad de progresión leucémica.

CO-148

LAS MUTACIONES EN STAG2 Y SRSF2 DEFINEN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y TRISOMÍA 8 AISLADA

Toribio-Castelló, S¹, Castaño-Díez, S², Villaverde-Ramiro, A¹, López-Cadenas, F³, Díaz-Beyá, M², Rodríguez-Iglesias, I⁴, González-Briones, S⁴, Del Pozo-Hernández, MJ³, Díaz-Martín, AB³, Díez-Campelo, M³, Hernández-Rivas, JM³, González, T³, Del Rey, M¹

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ²Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona; ³Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA); ⁴Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca (FICUS)

Introducción: La trisomía 8 aislada es una alteración citogenética frecuente en neoplasias hematológicas. En los síndromes mielodisplásicos (SMD) supone un 10% de los casos con aberraciones cariotípicas y se considera de riesgo intermedio según el sistema pronóstico (IPSS-R) de los SMD. Curiosamente, los enfermos que la presentan muestran un curso clínico muy heterogéneo. Los estudios de secuenciación masiva (NGS) de los últimos años han permitido la caracterización genética de los SMD y hasta un 90% de los pacientes presentan al menos una mutación somática. Por ello, el estudio del perfil mutacional en SMD con trisomía 8 aislada podría suponer una mejora en el entendimiento del carácter heterogéneo de estos pacientes.

Métodos: En una cohorte de 591 pacientes con diagnóstico de SMD, se seleccionaron 38 pacientes con trisomía 8 aislada confirmada mediante cariotipo y FISH. Se llevaron a cabo estudios de NGS en células mononucleadas de médula ósea obtenidas mediante gradiente de densidad al diagnóstico. La secuenciación se llevó a cabo mediante un panel de captura personalizado de más de 100 genes con implicación mioeloid (Nextera Rapid Capture, Illumina). El procesado de los

Sexo	n (%)
Hombre	23 (60,5%)
Mujer	15 (39,5%)
Clasificación OMS	%
SMD-DML	8 (21%)
SMD-SA	4 (10,5%)
SMD-EB-1	9 (23,7%)
SMD-EB-2	12 (31,6%)
SMD hipoplásico	3 (7,9%)
LMMC	2 (5,3%)
IPSS-R	%
Bajo	5 (21,7%)
Intermedio	7 (30,4%)
Alto	8 (34,8%)
Muy alto	3 (13,1%)
Progresión a LAM	%
No	12 (63,2%)
Sí	7 (36,8%)
Edad (mediana, rango)	75 (34-92)

Tabla 1: Características clínicas de pacientes con SMD+8 aislada

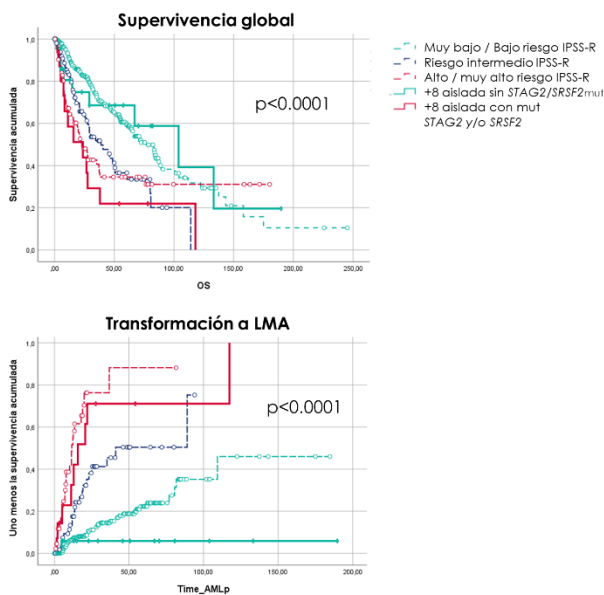


Figura 1: Supervivencia global y tiempo de transformación a leucemia mieloide aguda en pacientes con SMD+Trisomía 8 aislada y SMD de muy bajo-bajo (verde), intermedio (azul) y alto-muy alto (rojo) riesgo según el IPSS-R.

archivos se realizó mediante un pipeline propio de nuestro laboratorio. La visualización de las variantes se realizó con el software *Integrative Genomics Viewer* (IGV). Se descartaron artefactos de secuenciación y polimorfismos frecuentes en la población general. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con SPSS y Graphpad.

Resultados: Los pacientes con trisomía 8 aislada presentaron características clínicas similares a las descritas en cohortes amplias de SMD (tabla 1). Se encontraron un total de 102 mutaciones somáticas en los 38 enfermos analizados. Los genes más frecuentemente mutados fueron *TET2*, *STAG2*, *ASXL1* y *SRSF2*, presentes en más del 20% de los pacientes. El perfil mutacional permitió diferenciar dos subtipos de trisomía 8 aislada: pacientes con mutaciones en *SRSF2* y *STAG2* (n = 16) y enfermos sin mutaciones en estos genes (n = 22). Ambos grupos presentaron características clínicas similares. Sin embargo, los enfermos

con mutaciones en *STAG2* y/o *SRSF2* presentaban menor tiempo de progresión a LMA y menor supervivencia global que los pacientes sin estas mutaciones (p < 0.05). De manera interesante, la supervivencia y progresión de los pacientes con mutaciones en *STAG2* y/o *SRSF2* no mostró diferencias significativas con respecto al conjunto global de SMD con IPSS-R alto/muy alto (p > 0.05). De igual forma, los pacientes con trisomía 8 sin mutaciones en estos genes no presentaron diferencias significativas en la supervivencia y progresión a LAM frente al conjunto de SMD con IPSS-R bajo/muy bajo (p > 0.05) (figura 1).

Conclusiones: Este estudio demuestra, por primera vez, que el perfil mutacional de los SMD con trisomía 8 aislada permite reclasificar a estos pacientes en dos grupos atendiendo a la presencia o ausencia de mutaciones en *STAG2* y/o *SRSF2*. Las alteraciones en estos genes están claramente asociadas con un pronóstico adverso del conjunto de pacientes que las presentan. Por ello, sugerimos la necesidad de estudiar el perfil mutacional de estos enfermos de cara a reclasificarlos en la escala pronóstica.

Agradecimientos: Cofinanciación de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo, EDU/601/2020 (STC); Beca de Investigación FEHH (MDR); GRS 2341/A/21, Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León. Proyectos de Investigación en Salud – Instituto de Salud Carlos III, PI20/00970. Proyecto NEMHESYS

CO-149

COMPARACIÓN ENTRE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS POBLACIONES MONOCITARIAS MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO Y LA DISGRANULOPYESIS EN SANGRE PERIFÉRICA PARA PREDECIR EL DIAGNÓSTICO DE LA LMMC

Román Bravo, David¹, Arenillas Rocha, Leonor¹, Vázquez Herrera, Ailyn¹, Florensa Brichs, Lourdes¹, Costan Medina, Beatriz¹, Navarro Albaiges, Rosa¹, Karasiewicz Wieteska, Martyna¹, García Ávila, Sara², López Cadenas, Félix², Salido Galeote, Marta³, Puiggrós Metje, Anna³, Espinet Solà, Blanca³, Ferrer del Álamo, Ana³, Calvo González, Xavier³

¹Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques (GRETNHE), IMIM, Hospital del Mar; ²Servei d'Hematologia Clínica, Hospital del Mar; ³Laboratori de Genètica Molecular, Servei de Patologia, GRETNHE, IMIM, Hospital del Mar

Introducción: El diagnóstico de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) según la OMS 2017 exige la presencia de una monocitosis absoluta (= 1x10⁹/L) y relativa (= 10%). La citología óptica constituye la base de su diagnóstico y resulta indispensable para evaluar los rasgos de dismielopoyesis y la cuantificación de promonocitos y blastos. Si bien la displasia no es un hallazgo específico, su presencia junto a una monocitosis persistente es muy sugestiva de LMMC. En este sentido, la disgranulopoyesis es un hallazgo constante en la LMMC. El estudio de la distribución de las poblaciones monocitarias en sangre periférica (SP) mediante citometría de flujo (CMF) ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad, ya que la presencia de >94% de monocitos de fenotipo clásico (MO1) permite predecir el diagnóstico de LMMC con una sensibilidad y especificidad superiores al 90% (Selimoglu-Buet et al. Blood 2015). El objetivo de este trabajo fue evaluar la capacidad predictiva de la valoración morfológica de una extensión de SP para el diagnóstico de la LMMC en una serie de pacientes remitidos para estudio de monocitosis absoluta y relativa. Adicionalmente se compararon estos resultados con los obtenidos con el estudio de la distribución de poblaciones monocitarias en SP mediante CMF.

Métodos: Se estudiaron 162 pacientes con monocitosis absoluta y relativa, de 114 de ellos se disponía de extensiones de SP para valoración morfológica y de 160 estudio de poblaciones monocitarias mediante CMF. El diagnóstico final de estos pacientes fue: LMMC (n = 76), neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) Phi negativas (n = 9) y monocitosis reactivas (n = 77). Disponíamos de información genómica (citogenética, NGS) de 66 LMMC y de todas las NMPc. Tras anonimizar los frotis de SP se realizó una valoración citológica sin disponer de datos clínicos o analíticos (ej: edad, hemograma, bioquímica). De este modo se pretendía comparar la capacidad predictiva para el diagnóstico de LMMC de ambas técnicas sin la influencia de datos adicionales a la conocida monocitosis absoluta y relativa. La valoración citológica de los frotis de SP consistió fundamentalmente en la evaluación cualitativa de la presencia de rasgos de disgranulopoyesis: hiposegmentación nuclear, hipercondensación cromatinica y/o hipo-desgranulación citoplasmática. Se analizó la sensibilidad, especificidad, índice de Youden, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de

Tabla 1. Resultados de inmunofenotipo y frotis de SP

	Distribución de poblaciones monocitarias por CMF (MO1 >94%)	Evaluación morfológica de frotis de SP (disgranulopoyesis)
Sensibilidad	93.2%	66.7%
Especificidad	91.9%	98.9%
Índice de Youden	85.1	65.6
VPP	91%	97%
VPN	94%	86%
C-índice	0.92	0.71

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

ambas técnicas. El índice de Youden permite evaluar el balance entre la sensibilidad y la especificidad ([sensibilidad + especificidad] -100). La capacidad de ambas técnicas para la predicción diagnóstica de la LMMC se calculó mediante el C-índice. Finalmente, se utilizó el índice Kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre ambas técnicas.

Resultados: La tabla 1 recoge los resultados de sensibilidad, especificidad, índice de Youden, VPP, VPN y C-índice de ambas técnicas. El índice Kappa mostró un grado de acuerdo muy bueno ($K = 0,715$; $p < 0,001$) entre ambas técnicas.

Conclusiones: La presencia de >94% de MO1 presentó un mejor balance entre sensibilidad y especificidad que la valoración de la disgranulopoyesis en SP. Además presentó una elevada sensibilidad, por lo que puede resultar muy útil como herramienta de screening. A pesar de ello, la especificidad y el VPP de la valoración de la disgranulopoyesis fueron superiores a los de la CMF, de modo que la presencia de displasia morfológica permitiría predecir el diagnóstico de LMMC con un elevado grado de seguridad.

SEHH - BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA: CULTIVOS, CITOMETRÍA, CITOGENÉTICA, BIOLOGÍA MOLECULAR

CO-150

REDEFINIENDO EL MAPA DE RETROTRANSPONES EN EL GENOMA HUMANO MEDIANTE SECUENCIACIÓN POR NANOPOROS. DIFICULTAD DIAGNÓSTICA E IMPLICACIONES PATOLÓGICAS.

De la Morena-Barrio, Belén¹, Cuenca-Guardiola, Javier², Garrido-Rodríguez, Pedro³, Sanchis-Juan, Alba², De la Morena-Barrio, María Eugenia², Cifuentes, Rosa¹, Bravo-Pérez, Carlos¹, Padilla-Ruiz, José¹, Miñano, Antonia², Vidal, Francisco⁴, Lozano, María L⁵, Ouwehand, Willem H¹, Fernandez-Breis, Jesualdo T⁶, Corral, Javier⁷

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia; ²Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia, Spain.; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia del centro Materno-Infantil del Hospital Regional Universitario Carlos de Haya, Málaga.; ⁴Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. IIB-Sant Pau. Barcelona; ⁵Coagulopaties congènites. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. ⁶Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona.; ⁷Department of Haematology, University College London Hospitals, London, NW1 2BU, UK; ⁷Departamento de Informática y Sistemas, Universidad de Murcia, CEIR Campus Mare Nostrum, IMIB-Arrixaca, Facultad de Informática, Campus de Espinardo, 30100, Murcia, Spain.

Introducción: Los retrotransposones (RT) son secuencias repetitivas muy abundantes en el genoma humano (42%), que tienen capacidad de transcribirse y reinsertarse. El movimiento de RT es clave en la evolución genómica pero también puede ser causa de enfermedades. La dificultad de detección de estas variantes mediante métodos moleculares rutinarios y el impreciso mapa de RT en el genoma, sugieren que su implica-

ción en enfermedades podría estar subestimada. La novedosa tecnología de secuenciación de lecturas largas mediante nanoporos, idónea para la identificación y caracterización de variantes estructurales, podría ayudar a redefinir el mapa de RT en el genoma humano e identificar RT en nuevas enfermedades. Los objetivos fueron identificar y caracterizar nuevos RT en el genoma humano mediante secuenciación del genoma completo con nanoporos y valorar su posible implicación patogénica, empleando como modelo una enfermedad monogénica dominante, la deficiencia de antitrombina, la trombofilia congénita más grave.

Métodos: Se estudiaron 24 pacientes, 11 en los que los que la secuenciación de *SERPINC1*, el gen que codifica antitrombina, su análisis por MLPA o CGHa, no identificaron ninguna alteración molecular que explique la deficiencia.

La secuenciación por nanoporos del genoma completo se realizó mediante PromethION. La detección de nuevas inserciones o deleciones de RT se realizó con una pipeline informática propia. Se realizaron estudios de enriquecimiento y genotipado para determinar frecuencias alélicas. Finalmente, se visualizaron los alineamientos mediante IGV para el estudio del gen *SERPINC1* que codifica antitrombina.

Resultados: Identificamos 7.787 diferentes inserciones de RT no presentes en la secuencia de referencia (hg38) (58.875 en los 24 pacientes). Mayoritariamente eran RT de clase I, y especialmente Alu (Tabla 1). La mayoría (5.230, 67.2%) de los nuevos RT se identificaron en más de un paciente, sugiriendo que puedan ser polimorfismos. 4.023 afectaban a 2.889 genes, caracterizados por su alto contenido de secuencias repetitivas. El análisis de enriquecimiento identificó genes implicados en enfermedades del espectro autista y cáncer. Seis inserciones se produjeron en regiones codificantes de 6 genes (Tabla 2).

El estudio identificó 3.194 RT de la referencia, mayoritariamente *Alus*, que se deleccionaban (Tabla 1), mayoritariamente con alta frecuencia alélica, aunque solo 5 afectaban genes, siempre regiones no codificantes.

Finalmente, el análisis mediante IGV del gen *SERPINC1* en los 11 casos con deficiencia de antitrombina sin base molecular identificó dos casos con una inserción del mismo RT (SVA) en el intrón 6 (Fig. 1), que se verificó con métodos específicos y segregaba con el fenotipo de deficiencia de antitrombina en estudios familiares.

Conclusiones: La secuenciación del genoma humano con nanoporo-

Tabla 1. Número y tipos de RT nuevos, inserciones o deleciones, que se identifican mediante secuenciación del genoma completo con nanoporos en 24 pacientes con deficiencia de antitrombina.

Clase	Familia RT	Subfamilia	Inserciones nuevas		Deleciones de RT existentes		
			Número RT diferentes	Pacientes portadores	Número RT diferentes	Pacientes portadores	
II	DNA	hAT	15	186	49	292	
		TcMAR	21	202	31	181	
I	LINE	CR1	1	24	4	25	
		L1	677	5650	506	4909	
		L2	16	196	61	421	
		RTE	-	-	1	3	
		LTR	ERV1	373	2936	68	526
			ERV1?	-	-	1	4
			ERVK	49	410	20	231
		ERVL	111	934	143	1087	
		Gypsi	-	-	3	7	
		Gypsi?	-	-	3	4	
		LTR?	-	-	1	13	
		Retroposon	SVA	1411	11746	66	861
	SINE	Alu	5107	36524	2190	30451	
		MIR	6	67	46	268	
		trRNA	-	-	1	15	
TOTAL			7787	58875	3194	39298	

Tabla 2. Localización, extensión y tipo de nuevos RT insertados en exones de genes. El número de pacientes portadores de cada alteración también se indica. La potencial carga patogénica del gen afectado también se informa.

Gen	Patología (Malacards)	RT	Tamaño	Posición	Nº portadores
PRAMEF4	--	SINE (Alu)	310	Chr1:12.881.890	3
ANKRD36	Sordera	LINE (L1)	698	Chr2:97.209.695	1
PRSS23	Retinopatía	SINE (Alu)	305	Chr11:86.939.037	1
C12orf29	Anomalías desarrollo	LINE (L1)	992	Chr12:88.042.861	1
BRCA2	Cáncer	SINE (Alu)	309	Chr13:32.319.156	1
CHMP4A	Cataratas	SINE (Alu)	163	Chr14:24.212.602	22

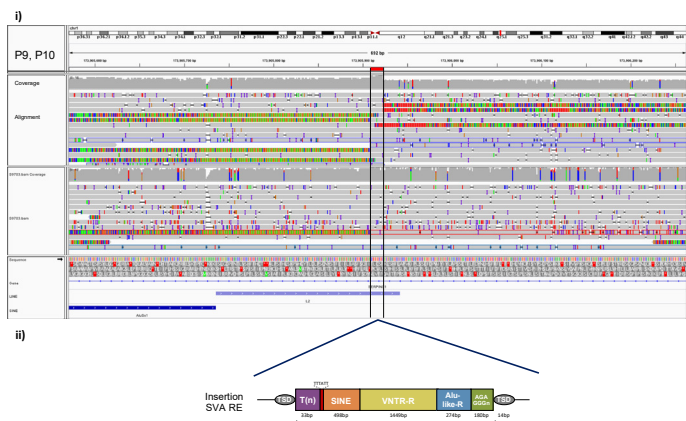


Figura 1. Detección de la inserción de un elemento SVA en el intrón 6 de SERPINC1 en dos casos con deficiencia de antitrombina sin base molecular detectada previamente. I) Representación de alineamientos obtenidos por la secuenciación por nanoporos en IGV. II) Representación esquemática del elemento SVA insertado.

ros ha duplicado el número de RT identificados en el genoma humano, los ha posicionado y ha mostrado su frecuencia alélica. Mayoritariamente se identifican nuevas inserciones de elementos Alu polimórficos, aunque también los hay únicos, e incluso afectando a regiones codificantes de genes, con alto impacto patológico especialmente en cáncer. Destaca la primera identificación de una inserción de un RT como potencial causa de deficiencia de antitrombina. El mapa de RT generado con este estudio podría ayudar a la investigación del papel de RT en otros trastornos genéticos.

Financiado por PI21/00174 y PMP21/00052 (ISCIII, FEDER, NG).

CO-151

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE BIOPSIA LÍQUIDA BASADA EN EL ADN LIBRE DE CÉLULAS Y PANEL DE CAPTURA E HIBRIDACIÓN

Buenache Cuenda, Natalia¹, Sánchez de la Cruz, Andrea¹, Cuenca Navarro, Isabel¹, Rufián Vázquez, Laura¹, Garrido García, Vanesa¹, Giménez Sánchez, Alicia¹, Alonso Fernández, Rafael², Sánchez Pina, José María², Ruiz Heredia, Yanira¹, Barrio García, Santiago¹, Rapado Martínez, Inmaculada³, Ayala Díaz, Rosa⁴, Martínez López, Joaquín⁴, Rosa Rosa, Juan Manuel¹

¹ Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i + 12). Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos, H12O-CNIO, Madrid, España.; ² Departamento de Hematología Traslacional, Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.; ³ Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i + 12). Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos, H12O-CNIO, Madrid, España.; ⁴ Departamento de Hematología Traslacional, Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.; ⁴ Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i + 12). Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos,

H12O-CNIO, Madrid, España. ² Departamento de Hematología Traslacional, Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ³ Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ⁴ CIBERONC, España.

Introducción: Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas patológicas (CPP) en médula ósea (MO). En los últimos años, el tratamiento del MM ha mostrado una gran evolución. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que logran una respuesta completa acaban progresando. Por ello, una detección sensible de este estadio podría permitir intervenciones terapéuticas tempranas. La biopsia líquida utilizando ADN libre de células (cfDNA) como método mínimamente invasivo podría ser una alternativa para la detección de recidivas.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio fue la cuantificación de biomarcadores específicos de pacientes con MM en el cfDNA en comparación con las muestras de CPP y MO.

Métodos: Se estudió el ADN genómico (gDNA) de 23 CPP procedentes de aspirados de MO, 16 gDNA de MO total y 12 cfDNA de muestras de sangre periférica obtenidas al diagnóstico. El panel de captura se diseñó para detectar las aberraciones más comunes y relevantes descritas en MM. Las librerías se generaron con kits de reactivos SureSelect (Agilent Technologies), utilizando 50 ng de gDNA para CPP y MO y 10-200 ng para cfDNA. Se ejecutaron en plataforma NextSeq 500 de Illumina. Se aplicó un proceso bioinformático específico: alineación con el genoma hg38, identificación de SNVs e Indels mediante la combinación de llamada de variantes, y reordenamientos IGH/K con MiXCR.

Resultados: Se identificaron un total de 36 mutaciones diferentes en las CPP. Se observó que 20 de 23 (87%) mutaciones identificadas en las CPP estaban presentes en el cfDNA, y 32 de 35 (91%) en MO. Además, 6 de 11 (55%) mutaciones se identificaron en las tres fracciones. En 5 de 5 pacientes se detectó en el cfDNA al menos una mutación de las evaluadas en los CPP. En el caso de los oncogenes clásicos (NRAS, KRAS y BRAF), 5 de 8 (63%) mutaciones aparecieron en cfDNA y 7 de 8 (88%)

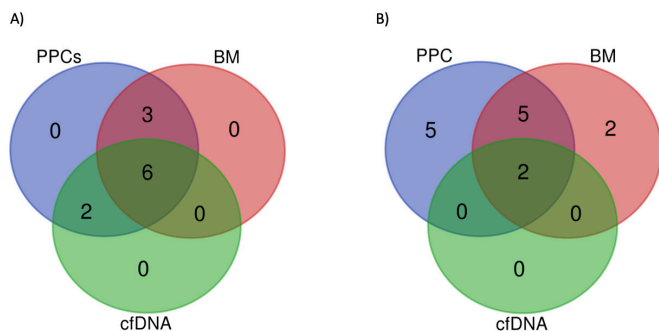


Figura 1. Diagrama de venn del panel de captura-hibridación en 5 muestras coincidentes en CPP, cfDNA y muestras tumorales de BM. A) Mutaciones clonales presentes en las CPP (azul) e identificadas en cfDNA (verde) o biopsias de BM (rojo). B) Reordenamientos presentes en CPP (azul) y observadas en cfDNA (verde) y biopsias de BM (rojo).

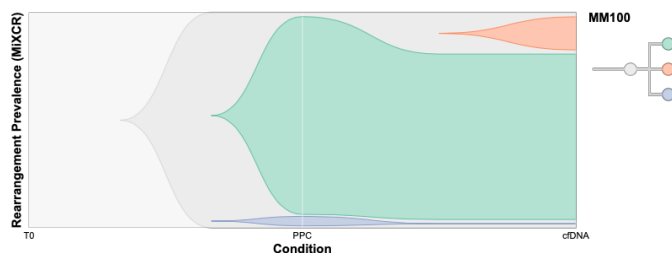


Figura 2. Representación de la evolución clonal de 6 pacientes reportados. Cada color identifica un clon y la línea temporal refleja diferentes tipos de muestra, siendo MO la muestra de origen y el ADN libre de células de biopsia líquida, el último punto del seguimiento.

Tabla 1. Datos de reordenamientos de IGS observados en médula ósea, células plasmáticas patológicas y en ADN libre de células correspondiente a los casos reportados de los 6 pacientes descritos.

Patient_ID	Components	IG rearrangement	VAF_BM	VAF_PPC	VAF_cfDNA
MM061	BM+PPC	IGHV4_D6_J4	0,211	0,065	-
MM061	BM+PPC	IGKV1_J4	0,246	0,229	-
MM061	BM+PPC	IGKV1_J5	0,439	0,667	-
MM065	PPC+cfDNA	IGHV3_D6_J4	-	0	0,185
MM065	PPC+cfDNA	IGHV4_D3_J4	-	0	0,185
MM065	PPC+cfDNA	IGHV5_D2_J6	-	0,738	0
MM065	PPC+cfDNA	IGKV1_J4	-	0,119	0,185
MM100	PPC+cfDNA	IGHV4_D1_J4	-	0,919	0,769
MM100	PPC+cfDNA	IGHV1_D7_J1	-	0	0,154
MM100	PPC+cfDNA	IGKV1_J2	-	0,044	-
MM104	BM+PPC	IGHV1_Unk_J5	0,023	0	-
MM104	BM+PPC	IGHV3_D4_J4	0,764	0,571	-
MM104	BM+PPC	IGHV3_D6_J4	0	0,104	-
MM104	BM+PPC	IGKV1_J4	0,155	0,221	-
MM125	BM+PPC+cfDNA	IGHV3_D2_J4	0,113	0,123	0
MM125	BM+PPC+cfDNA	IGKV1_J4	0,664	0,657	1
MM129	BM+PPC+cfDNA	IGHV1/3_D2_J6	0	0,02	0
MM129	BM+PPC+cfDNA	IGHV3_D4_J4	0,634	0,815	0,889
MM129	BM+PPC+cfDNA	IGKV3_J4	0,254	0,156	0

en MO. Según la relación entre la frecuencia en cfDNA/MO y la observada en CPP, estimamos una carga tumoral media del 6% en cfDNA y una clonalidad media de ~30% en MO. Además, 5 de las 5 translocaciones identificadas en las CPP se observaron en la MO e inesperadamente, 1 de 2 se detectó en el cfDNA. En cuanto a los reordenamientos IGH/K, el 50% de los pacientes presentaron al menos un reordenamiento en la fracción de cfDNA que se identificó en las CPP, y el 93% en la fracción de MO. Además, la reducción media de la frecuencia observada en el cfDNA y en MO fue de ~12% en comparación con la observada en las CPP. Por último, 2 de 5 pacientes mostraron el mismo reordenamiento en las tres fracciones estudiadas. En los casos en los que había material disponible, tanto puntos de corte como reordenamientos de IGH han sido validados con una estrategia desarrollada in-house.

Conclusiones: La mayoría de las alteraciones moleculares identificadas en las CPP parecen estar presentes en la sangre periférica de los pacientes con MM, incluso los puntos de translocación pueden detectarse en el cfDNA. Sin embargo, la biopsia líquida está limitada por la dilución de la señal, observándose una reducción de aproximadamente 1 logaritmo en el cfDNA en comparación con las CPP, a considerar en los análisis bioinformáticos. Por otro lado, los reordenamientos IGH/K pudieron identificarse en menos pacientes, pero la reducción de la señal fue de sólo ~12%, lo que confirma que los reordenamientos IG son fuertes biomarcadores de MM en cfDNA.

CO-152

CITOPENIAS TRAS TRATAMIENTOS CON CAR T FRENTE A BCMA: ¿UNA TOXICIDAD DE ORIGEN PARACRINO?

Palacios-Berraquero, Maria Luisa¹, Berastegui, Nerea², Burgos, Leire³, San Martín-Uriz, Patxi², Calleja-Cervantes, Maria Erendira², Vilas-Zornoza, Amaia², Calviño, Cristina⁴, Rodríguez-Marquez, Paula², Martín-Mallo, Ángel², Huerga, Sofía¹, Rodríguez-Díaz, Susana⁴, Inogés, Susana⁴, López-Díaz de Cerio, Ascensión⁴, Rodríguez-Otero, Paula¹, Rifón, José Juan¹, Alfonso, Ana¹, Lasarte, Juan José⁵, Paiva, Bruno³, San Miguel, Jesús Fernando¹, Rodríguez-Madoz, Juan Roberto; Ezponda, Teresa; Prósper, Felipe¹

¹Departamento de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra; ²Programa Onco-Hematología. CIMA Universidad de Navarra; ³Unidad de Citometría. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁴Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra; ⁵Programa Inmunología e Inmunoterapia. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA.

Introducción: el desarrollo de citopenias es la toxicidad más frecuente tras la administración de CAR T frente a BCMA; sin embargo, se desconoce el mecanismo subyacente a esta toxicidad. El objetivo de este trabajo es estudiar el origen de las citopenias asociadas al tratamiento con CAR-T frente a BCMA, analizando el efecto de la liberación de citoquinas sobre la diferenciación mieloeritroide *ex vivo*.

Material y métodos: se empleó un modelo de diferenciación mieloeritroide *ex vivo* desarrollado previamente por nuestro laboratorio, que somete células progenitoras hematopoyéticas CD34 + cultivadas sobre células de soporte OP9 a diferenciación con un medio al que se añade una combinación de citoquinas (DIF-MEM). Así, se obtienen células

mieloeritroides maduras identificables por citometría de flujo (CMF). En nuestro estudio se sometió esta diferenciación a tres condiciones 1) diferenciación con medio estándar DIF-MEM; 2) diferenciación con DIF-MEM y el sobrenadante producido al incubar células CAR T con una línea celular de mieloma que expresa BCMA (sbCAR); 3) diferenciación con DIF-MEM y el sobrenadante producido al incubar de linfocitos T (sin transducir CAR) expuestos a la misma línea tumoral (sbUTD). Las citoquinas presentes en los sobrenadantes se analizaron mediante tecnología Luminex. Tras 12 y 24 días de cultivo, se realizó un estudio inmunofenotípico extenso de las poblaciones resultantes en todas las condiciones de estudio. A día 24 de cultivo se realizó un análisis transcriptómico mediante scRNAseq, empleando la tecnología de 10x Genomics.

Resultados: se observaron diferencias fenotípicas entre las CD34 + diferenciadas con sbCAR y las CD34 + diferenciadas con sbUTD en todas las subpoblaciones mieloeritroides a ambos tiempos de estudio. Estas diferencias fueron más acentuadas a día 24 de cultivo. Las células CD34 + diferenciadas con sbCAR-T presentaban una menor expresión de marcadores asociados a maduración granulocítica, como CD13 y CD11b, respecto a los controles (medio y sbUTD); además, la

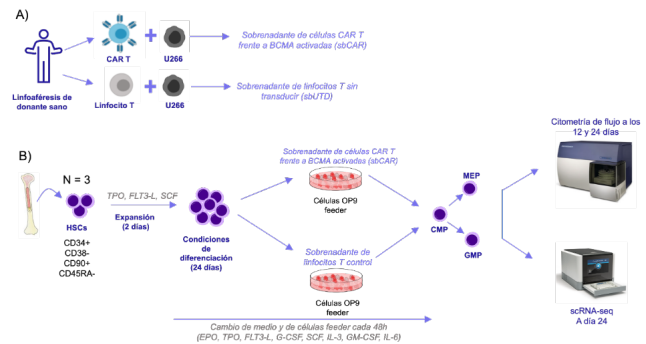


Figura 1. Metodología (representación esquemática). A) Generación de sobrenadantes. B) Esquema simplificado de modelo *ex vivo* de diferenciación mieloeritroide aplicado al estudio.

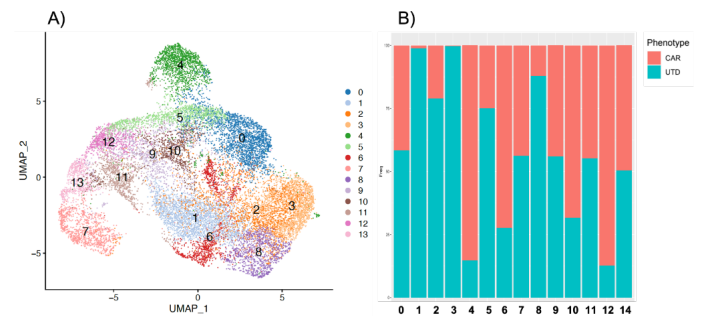


Figura 2. A) UMAP del análisis transcriptómico realizado mediante single cell RNA seq B) Representación de clusters según condición de origen. En rojo sbCAR, en azul sbUTD.

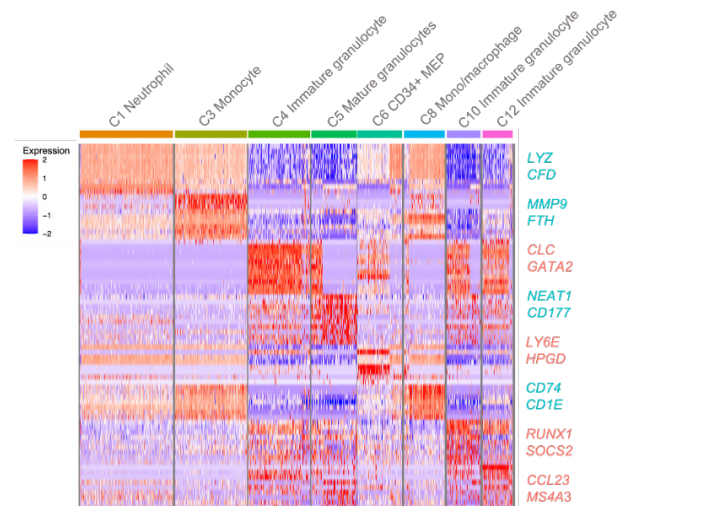


Figura 3. Heatmap del perfil transcriptómico de los clusters más representativos de ambas condiciones.

condición sbCAR-T presentaba una población granulocítica con expresión más débil de CD10 y CD16. En concordancia, el grupo sbUTD presentaba poblaciones con mayor complejidad celular y mayor expresión de CD117 (compatible con neutrófilos en la fase final de maduración). De forma similar, se observaron diferencias en marcadores de estirpe monocítica, presentando mayor adquisición de marcadores como CD14/CD35, CD64/CD300e en el grupo sbUTD que en el sbCAR-T. Respecto a la diferenciación eritroide, el grupo sbUTD dio lugar a una población CD71+, CD36+ y CD45-, compatible con estadio de eritroblasto maduro, no presentes en el grupo sbCAR-T. El análisis transcritoómico apoyó los datos observados por citometría, constatando expresión diferencial entre sbCAR y sbUTD. Se identificaron 14 clusters mediante análisis integrado y, aunque algunos clusters estaban formados por células pertenecientes a ambas condiciones, los clusters correspondientes a poblaciones mieloeitroides inmaduras estaban constituidos fundamentalmente por células sbCART. Sin embargo, los clusters constituidos por células sbUTD presentaban perfiles genéticos compatibles con granulocitos (p. ej. *CD63, CXCR4, CXCL8, CCL3, BCL2A*), monocitos y eritrocitos maduros (p. ej., *ALAS1, RSP6, PLEK*).

Conclusiones: se observa un marcado defecto en la diferenciación mieloeitroide de los progenitores hematopoyéticos, cuando son diferenciados con sobrenadante de célula CAR-T estimuladas. Esto apuntaría hacia un efecto paracrina de las citoquinas secretadas por las células CAR-T sobre la hematopoyesis normal, ofreciendo las primeras evidencias etiológicas de este problema de gran relevancia clínica.

CO-153

ANÁLISIS DE LA SERIE ERITROIDE MEDIANTE CITOMETRÍA COMPUTACIONAL PARA LA DETECCIÓN DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Güell Juste, Nàdia¹, Jurado Tapiador, Rebeca¹, Berastegui García, Elisabet², Fernández Gallego, Claudio², Julià Amill, Ignasi², Raya Corbacho, Minerva³, Viñets Massa, Ester³, Jiménez Ponce, Ariadna³, Cabezón Marco, Marta³, Aren, Mercè³, Garcia-Cirera, Gerard³, Canelo-Vilaseca, Marta³, De Jaureguizar Texas, Alejandro³, Orna Montero, Elisa³, Mesa Tudel, Alba³, Xicoy Cirici, Blanca¹, Zamora Plana, Lourdes¹, Julià Torras, Joaquim⁴, Navarro Ferrando, Jose Tomás³, Sorigues Tomas, Marc³

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)- Institut Josep Carreras; ²Servicio de Cirugía Cardíaca- Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona); ³Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)- Institut Josep Carreras; ⁴Institut Català d'Oncologia Badalona. Facultat de Ciències de la Salut. Universitat Internacional de Catalunya. UIC. Barcelona

Introducción: El estudio de la serie roja por citometría de flujo tiene un buen rendimiento para el diagnóstico del síndrome mielodisplásico (SMD) (Duetz et al, 2021). El análisis computacional promete incrementar la reproducibilidad del análisis citométrico. El objetivo de este trabajo fue aplicar el análisis computacional al estudio citométrico de la serie eritroide

Métodos: Estudio unicéntrico prospectivo en el que se incluyeron muestras de pacientes con sospecha de SMD y controles seleccionados. Las muestras se procesaron mediante un protocolo de lisis (cloruro de amonio), tinción (CD71, CD105, CD3, CD33, CD117, CD36, CD34, CD235a, HLA-DR, CD45) y lavado. Se adquirieron 1.000.000 de eventos en un citómetro NAVIOS. Se utilizó Kaluza para la selección de la población CD45^{débil/negativa} con expresión de alguno de los siguientes marcadores: CD34, CD117, CD71 o CD36. Esta población se subió a la plataforma cytoBank a través del plugin de Kaluza. Se analizaron los datos mediante el algoritmo flowSOM (12 metaclusters, 100 clusters). Para el análisis de los resultados se clasificaron a los pacientes en dos grupos, aquellos con mielodisplasia, en los que se incluían todos aquellos pacientes con diagnóstico de SMD y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP), y aquellos sin SMD ni SMD/NMP (controles). Se empleó un árbol de clasificación para clasificar los pacientes en estos dos grupos

Resultados: Se incluyeron 85 individuos, con una edad mediana (rango intercuartílico) de 73 (67-81) años. De estos 85, 17 fueron controles, 33 sospecha de SMD no confirmado, 29 SMD confirmado y finalmente 6 recibieron otros diagnósticos (Tabla 1).

El árbol obtenido analizando todas las muestras mediante FlowSOM se muestra en la Figura 1. Los metaclusters parecían corresponder a las poblaciones esperadas. Los metaclusters en verde y amarillo corresponden a serie roja inmadura e intermedia, respectivamente, mientras que el metacluster más grande, en color azul, corresponde a serie roja madura.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en este estudio y diferencias citométricas entre los pacientes con mielodisplasia frente a no mielodisplasia

		N = 85	
Edad (años), mediana (RIQ)		73 (67-81)	
Género, n (%)		Hombre 42 (49.4%) Mujer 43 (50.6%)	
Enfermedad, n (%)	Control	17 (20%)	
	Neoplasia mieloide no SMD	6 (7%)	Displasia serie roja 66.7% (n = 6)
	SMD	29 (34%)	Displasia serie roja 82.8% (n = 27*) *no valorable en dos pacientes
	SMD-DU: 3 (10.3%) SMD-DM: 15 (51.7%) SMD-EB: 10 (34.5%) del(5q): 1 (3.5%)		
Sospecha SMD no confirmada	33 (39%)		Displasia serie roja 36.3% (n = 32*) *no valorable en un paciente

COMPARACIÓN SMD FRENTE A NO-SMD

	Mielodisplasia*	No mielodisplasia	P (Mann-Whitney)	Área bajo la curva	Punto de corte (Sens/Esp)
Porcentaje serie roja inmadura, (%), mediana (RIQ)	2.9% (1.4-6.5%)	1.1% (0.7-2.3%)	<0.0001	0.75	1.3% (0.86/0.56)
Porcentaje serie roja inmadura + intermedia (%), mediana (RIQ)	6.8% (5.4-17.9%)	4.7% (3.1-7.5%)	0.0005	0.72	5.2% (0.8/0.6)
CV de CD71 en serie roja madura, (%), mediana (RIQ)	12% (9.8-14.9%)	10 (8.2-13.5)	0.0018	0.7	10 (0.7/0.7)
CV de CD36 en serie roja madura, (%), mediana (RIQ)	7.5% (6.9-9.3%)	6.2 (5.8-6.8)	<0.0001	0.85	7 (0.7/0.8)
CV de CD36 en serie roja inmadura, (%), mediana (RIQ)	9.7% (8.6-10.8%)	7.5(6.2-8.7)	<0.0001	0.78	8.6 (0.8/0.7)
Dispersión frontal de la luz serie roja madura, unidades arbitrarias, mediana (RIQ)	233687 (218364-255162)	213753 (202466-232494)	0.0004	0.73	211320 (0.9/0.5)
Dispersión lateral de la luz serie roja madura, unidades arbitrarias, mediana (RIQ)	223179 (192731-26636)	194568 (185112-211503)	0.0007	0.72	236635 (0.5/0.96)

*incluye pacientes con SMD y con SMD/NMP

Se comparó la dispersión frontal y lateral de la luz, la mediana y el coeficiente de variación de la intensidad de fluorescencia de CD71, CD36, CD105 y CD117 en los distintos metaclusters así como el porcentaje de serie roja inmadura y del conjunto de serie roja inmadura e intermedia de los pacientes con mielodisplasia y sin mielodisplasia. En la Tabla 1 se muestran aquellas variables que fueron estadísticamente significativas. La mayor diferencia se objetivó en el coeficiente de variación (CV) de

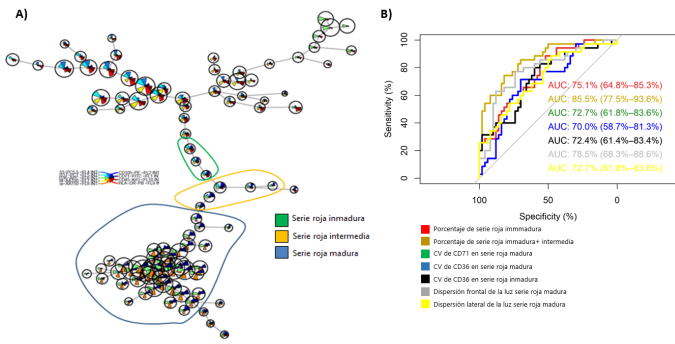


Figura 1. (A) Árbol de FlowSOM de la población CD45débil/negativa y con expresión de alguno de los siguientes marcadores: CD34, CD117, CD71 o CD36 con los 85 pacientes incluidos en el presente estudio. (B) Curva ROC de los parámetros citométricos de serie roja que pudieron distinguir los pacientes con mielodisplasia de aquellos sin mielodisplasia

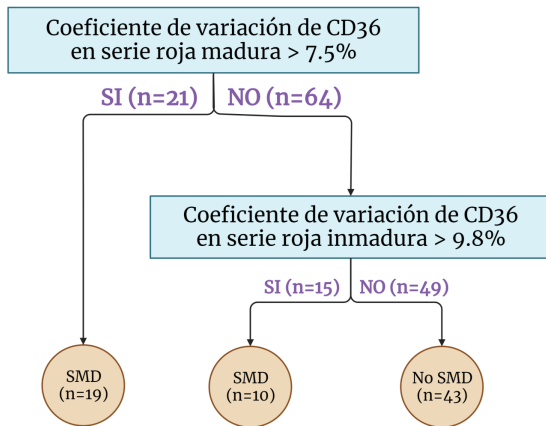


Figura 2. Árbol de clasificación de los pacientes con SMD o no SMD en función de los parámetros citométricos

CD36 en el metacluster de células maduras y el de células inmaduras, con áreas bajo la curva ROC entre 0.78 y 0.86 (Figura 1).

El árbol resultante se muestra en la Figura 2, y emplea el CV de CD36 tanto en serie roja madura como inmadura como únicos parámetros para la clasificación de los pacientes. La sensibilidad y especificidad del modelo fueron de 0.83 y 0.86, respectivamente. Cinco de los seis falsos negativos presentaban displasia de la serie roja por citología.

Conclusión: El análisis de serie roja mediante el algoritmo FlowSOM identificó las poblaciones esperadas de forma fiable en este estudio. Se detectaron diferencias entre los pacientes con y sin mielodisplasia, particularmente en el porcentaje de serie roja inmadura/madura, la dispersión frontal de la luz y el CV de CD36 en serie roja madura. Se propone un algoritmo de diagnóstico de SMD por citometría de flujo con buena sensibilidad y especificidad.

CO-154

VALOR DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO ESTADARIZADA COMBINADA CON EL ESTUDIO DEL PAISAJE MUTACIONAL EN LA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y ESTRATIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA.

Morillas, Marina¹, Gutierrez, Natalia¹, Piñero, Paula¹, Garcia Hernandez, Carmen¹, Hernandez, Luis¹, Ruiz, Pilar¹, Molla, Maria Amparo¹, Lopez Cedeño, T², Berenguer, Francisca¹, Salinas, Noelia¹, Mauricio, Ana², Bernabeu, Javier³, Manresa, Pablo⁴, Lopez Castaño, Francisco⁵, Sanchez, Sara⁶, Tarin, Fabian¹

¹Hospital General Doctor Balmis; ²Hospital de San Juan; ³Hospital de Elda; ⁴Hospital de Alcoy; ⁵Hospital de Orihuela; ⁶Hospital de Villajoyosa

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una neoplasia mielóide incluida en la categoría de SMD/SMP de la

OMS y caracterizada por displasia, producción anormal y acumulación de células monocíticas y riesgo elevado de evolución a leucemia aguda.

Estudios recientes sugieren que la citometría de flujo (CMF) y el estudio mutacional por NGS son herramientas que pueden identificar patrones característicos de la enfermedad, los cuales ayudarían en gran medida a su diagnóstico diferencial, así como a relacionarlos con el comportamiento clínico.

Objetivos: Analizar y correlacionar los resultados obtenidos en el estudio de la hematopoyesis por CMF y el paisaje mutacional de la enfermedad en pacientes con criterios de LMMC al diagnóstico.

Métodos: Estudio de muestras de médula ósea de 42 pacientes afectados de LMMC (diagnóstico: enero 2016-marzo 2022).

Caracterización inmunofenotípica mediante CMF con el panel estandarizado AML/MDS EuroFlow (combinaciones 1-6 más un tubo adicional con el marcador CD2).

Extracción de ADN a partir de muestras de biobanco. Proceso de secuenciación en un secuenciador NextSeq (Illumina). Panel QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms (Qiagen), que incluye un total de 79 genes.

Análisis e interpretación de los resultados de NGS mediante los programas CLC genomics Workbench y QCI interpret (Qiagen).

Resultados: 1-La totalidad de pacientes presentaron criterios fenotípicos de LMMC s (= 94.0% de monocitos clásicos con frecuente expresión anómala de CD13, HLA-DR, CD11b, CD2, CD56, CD123). Un 59% de los pacientes correspondieron a LMMC-1 y un 41% LMMC-2.

2-Todos los pacientes presentaron mutaciones clínicamente significativas, siendo las mutaciones en los genes TET2, ASXL1 y SRSF2 las más frecuentes (figura 1-A). Un 90% de los pacientes presentaron alteraciones en al menos uno de estos genes y un 75% en al menos dos de ellos.

3-El 90% de los pacientes presentaron además mutaciones de significado incierto que afectaban especialmente a TET2 o ZRSR2 y, en menor medida, EZH2 y DNMT3A (figura 1-B).

4-Las mutaciones en TET2 fueron con frecuencia múltiples (2 a 5 mutaciones/paciente), afectando a diferentes posiciones del gen y consistieron

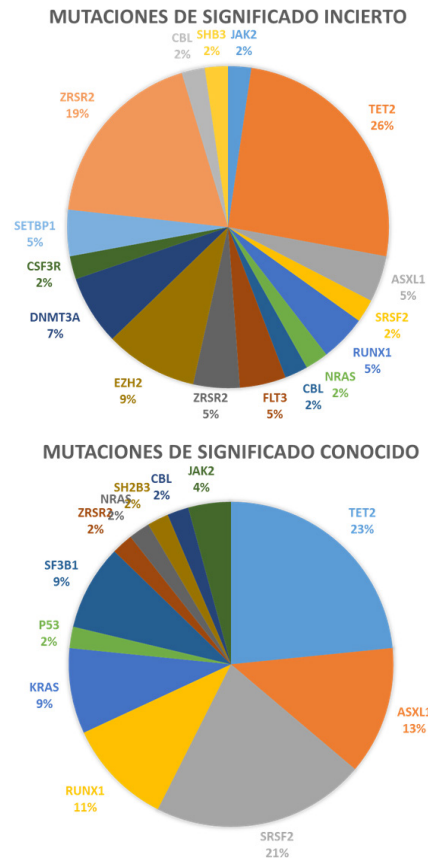


Figura 1. (A) Genes que presentaron alteraciones de significado conocido. (B) Genes con alteraciones de significado incierto en la serie estudiada

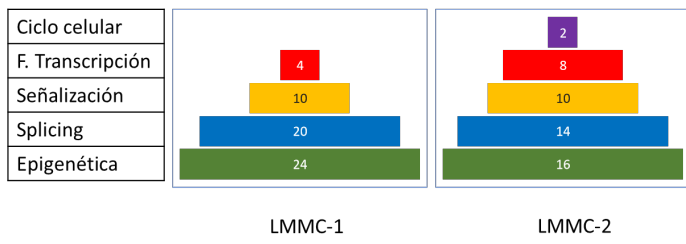


Figura 2. Vías funcionales implicadas según los perfiles mutacionales en pacientes con LMMC-1 y LMMC-2

en cambios de base y pequeñas deleciones. En ASXL1, el 80% de alteraciones detectadas correspondieron a la mutación c.1934dupG. En la totalidad de casos con alteraciones en SRSF2 se detectó un cambio de base en la posición c.284 (C>T, C>A, C>G). Por último, destaca el hallazgo de una alteración constante (c.1403 G>A) en ZRSR2 en el 30% de los pacientes.

5-No se aprecia una clara correlación entre los hallazgos moleculares y fenotípicos detectado, ni con los porcentajes de infiltración o hallazgos en otras series, con la excepción de mutaciones en genes de señalización (NRAS), el factor de transcripción RUNX1 y el gen supresor p53; más frecuentes en pacientes con LMMC-2 vs LMMC-1 (Fig 2)

Conclusiones: La LMMC presenta un inmunofenotipo reconocible y un paisaje mutacional característico. Ambos hallazgos resultan de gran utilidad para la confirmación diagnóstica y estratificación de la enfermedad.

Un porcentaje significativo de las mutaciones de significado incierto aparecieron de forma recurrente, sugiriendo su potencial implicación en la enfermedad así como su posible utilidad en la práctica clínica.

CO-155

UTILIDAD CLÍNICA DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA PARA EL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN LEUCEMIAS AGUDAS: ESTUDIO PILOTO EN UN CENTRO

Anna, Puiggros¹, Marta, Salido², María, Rodríguez-Rivera¹, Carme, Melero², Irene, Santolaya¹, Irene, Esquisabel², Ana, Ferrer¹, Xavier, Calvo², David, Román¹, Joanna, Kamaso², Sara, García-Ávila¹, Félix, López-Cadenas², Patricia, Vélez¹, Antonio, Salar², Leonor, Arenillas¹, Blanca, Espinet²

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia; ²Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona

Introducción: La caracterización de las anomalías citogenéticas es esencial para establecer correctamente el diagnóstico (OMS 2017) y pronóstico de la leucemia aguda mieloide (LAM) y leucemia linfoblástica (LAL). Frecuentemente, dicha caracterización implica la combinación de distintas técnicas citogenéticas: análisis del cariotipo (CBA), múltiples sondas de FISH y/o arrays genómicos (CMA). El mapeo óptico del genoma (OGM) es una nueva tecnología basada en la obtención de imágenes de moléculas de ADN largas (>250Kb) marcadas en sitios específicos que generan un patrón único. Esto permite mapear la ubicación genómica de cada molécula y detectar anomalías cromosómicas numéricas y estructurales con alta resolución y sensibilidad. El objetivo del trabajo fue establecer la utilidad y el rendimiento diagnóstico del OGM para el estudio citogenético de las leucemias agudas.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 8 pacientes con diagnóstico de LAM (N = 5), LAL-T (N = 2) o neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica (NCDPB, N = 1). Se analizó el ADN tumoral de sangre periférica (n = 5), médula ósea (n = 2) o líquido cefalorraquídeo (LCR; n = 1) mediante OGM (Bionano Genomics). Los resultados se compararon con los obtenidos en rutina mediante CBA y FISH, además de CMA en tres casos (Tabla).

Resultados: Globalmente, se identificaron más alteraciones por OGM respecto a CBA (mediana: 8 [rango: 1-16] vs 2 [rango: 0-5], respectivamente). El OGM detectó el 88% (15/17) de anomalías conocidas por CBA y/o FISH, siendo las únicas discordancias dos translocaciones en regiones centroméricas sin valor diagnóstico y/o pronóstico descrito. Por otro lado, la nueva información de OGM permitió: (1) identificar deleciones crípticas por CBA clínicamente relevantes en 2/8 pacientes (6,9Mb en 9p21, incluyendo *CDKN2A*, en una LAM [paciente 2] y 1,1Mb en 7p17, gen *IKZF1*, en una LAL-T [paciente 6], ambas

confirmadas por CMA); (2) caracterizar una LAL-T con infiltración únicamente de LCR sin cariotipo valorable, detectando, entre otras, una t(7;10)(q34;q24.31) [genes *TRB* y *TLX1*] y una deleción bialélica de *CDKN2A*, alteraciones previamente descritas en esta entidad, pero no identificó correctamente la poliploidía inferida por FISH (4-5 copias de todas las sondas analizadas); (3) mejorar la caracterización del cariotipo en tres pacientes. En concreto, OGM permitió asociar los cromosomas marcadores del paciente 3 (LAM) a una amplificación de 8q24 que incluía *PTV1* y *MYC* (Figura 1), y caracterizar las translocaciones y sus puntos de rotura en dos LAM (pacientes 1 y 4, Figura 2).

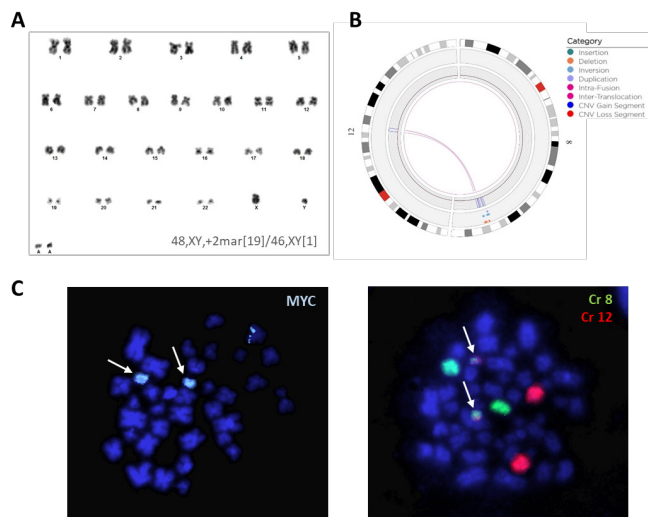


Figura 1. Caracterización de una amplificación de 8q24 mediante OGM en un paciente con LAM. (A) Cariotipo obtenido en el paciente 3, que incluyó dos cromosomas marcadores como única alteración; (B) Circos plot del resultado de OGM en los cromosomas 8 y 12, que muestra amplificación de una región en ambos cromosomas y reordenamiento entre dichas regiones, implicando los genes *PTV1* y *CPM1*; (C) Validación de los resultados de OGM por FISH, confirmando por sondas de pintado cromosómico la presencia de material del cromosoma 8 y 12 en los marcadores y amplificación de *MYC* (LSI MYCAqua, Abbot Molecular).

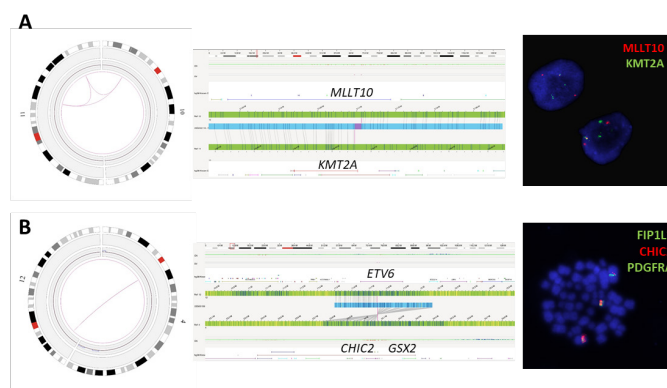


Figura 2. Detalle de los reordenamientos caracterizados por OGM en dos pacientes. (A) Resultados obtenidos en el paciente 1, el OGM confirmó la presencia de una t(10;11) que implicaba los genes *KMT2A* y *MLLT10* y además demostró que se asociaba a una inversión en el cromosoma 11. Este patrón se confirmó mediante FISH con la sonda XL t(10;11) *MLLT10/KMT2A* DF (Metasystems), que mostró un patrón de reordenamiento variante con una única señal de fusión. (B) Resultados obtenidos en el paciente 4, el OGM confirmó la presencia de la t(4;12) y, además, definió que los puntos de rotura se ubicaban en el gen *ETV6* (12p13) y entre los genes *CHIC2* y *GSX2*. Este resultado fue compatible con la rotura de la sonda de *CHIC2* observada en el estudio de FISH con la sonda *FIP1L1/CHIC2/PDGFR* (4q12) Deletion,Break (Kreatech FISH probes, LeicaBiosystems).

Conclusiones: 1. El OGM es útil para el análisis citogenético en leucemias agudas, detecta todas las alteraciones clínicamente relevantes definidas por métodos estándar y aporta información adicional; 2. Las discordancias detectadas por OGM se asocian a limitaciones intrínsecas de la técnica en la detección de translocaciones afectando regiones centroméricas o la definición de plodíida; 3. Los resultados obtenidos,

aunque preliminares, concuerdan con los trabajos de OGM publicados y sugieren los potenciales beneficios de la incorporación de esta metodología en el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas.

Agradecimientos: 17SGR437.

No se declaran conflictos de interés.

Tabla 1 Características de los pacientes incluidos en el estudio y resultado obtenido en el estudio citogenético de rutina.

ID	Edad/ Sexo	Diagnóstico OMS 2017	Muestra	Cariotipo	FISH
1	31/H	LAM, NOS. Leucemia aguda monocítica	SP	46,XY,t(10;11)(p12;q23)[20]	KMT2A (11q23): R +
2	74/H	LAM, NOS. Leucemia aguda monocítica	SP	47,XY, + 8[4]/49,XY, + del(4)(q12q35)x2, + 8[16]	NR
3	91/H	LAM, NOS. Leucemia aguda monocítica	SP	48,XY, + 2mar[19]/46,XY[1]	RUNX1::RUNX1T1: R-RARA (17q21): R-RARB (3p24): R-
4	82/H	LAM, NOS. Leucemia aguda con mínima diferenciación	MO	46,XY,del(3)(q25q27),t(4;12)(q12;p13),der(5)t(1;5)(q11;q35)[19]/46,XY[1]	FIP1L1-CHIC2-PDGFR (4q12): R + de CHIC2ETV6 (12p13): R + EGR1 (5q31): Delección MECOM (3q26): R-
5	73/H	Neoplasia mieloides relacionada con tratamiento (LAM-t)	MO	46,XY,del(20)(q11q13)[10]/46,XY,add(1)(p36),del(20)(q11q13)[6]/46,XY[4]	NR
6	59/M	LAL-T (Early T-precursor lymphoblastic leukemia)	SP	46,XX[20]	BCR::ABL1: R-
7	24/M	LAL-T	LCR	Sin metafases	BCR::ABL1: R- (ganancia) KMT2A (11q23): R- (ganancia)
8	69/H	Neoplasia de células dendríticas plasmocitoidesblástica	SP	46,XY, + der(1)t(1;17)(p11;q11),del(12)(p12), -15,-17, + mar[18]/46,XY[2]	TP53 (17p13): Delección MYC (8q24): R-

Abreviaturas: H: Hombre; M: Mujer; LAM: leucemia aguda mieloides; LAL: leucemia linfoblástica; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; LCR: líquido cefalorraquídeo; R + : reordenado; R-: no reordenado; NR: No realizado.

CO-156

CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE MUTACIONES QUE AFECTAN EL PROCESO DE SPLICING EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Morote-Faubel, Mireya¹, Liquori, Alessandro², Ibáñez, Mariam³, Fernández-Blanco, Beatriz;Guaite-Céspedes, María;Gonzalez-Romero, Elisa;García-Ruiz, Cristian;Martinez-Valiente, Cristina;Santiago-Balsera, Marta⁴, Sargas-Simarro, Claudia;Such, Esperanza⁵, Avetisyan, Gayanne;Díaz-González, Álvaro⁶, Sanjuán-Pla, Alejandra;Sanz, Guillermo;Montesinos, P⁵, De la Rubia, Javier⁵, Barragan, Eva⁷, Cervera, Jose⁸

¹ Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. *Igual contribución; ² Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). *Igual contribución; ³ Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). 3 Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁴ 3 Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. 4 Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.; ⁵ 2 Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). 3 Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁶ 4 Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. 3 Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁷ 2 Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). 5 Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia.; ⁸ 2 Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). 3 Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. 4. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.

Introducción: La leucemia mieloides aguda (LMA) se caracteriza por la expansión clonal de precursores mieloides indiferenciados, lo que lleva a una hematopoyesis alterada e insuficiencia medular. La caracterización genómica de amplias cohortes de pacientes ha incrementado el catálogo de alteraciones somáticas que participan en su patogénesis. Recientemente, la identificación de patrones de concurrencia y mutua exclusividad entre mutaciones ha permitido desarrollar una clasificación genómica y pronóstica de los pacientes, siendo el grupo "esplíceosoma-cromatina" el segundo por frecuencia. Sin embargo, las mutaciones en los genes de este grupo (por ejemplo, *SF3B1*, *U2AF1* o *ZRSR2*) explicarían solo parcialmente los patrones de *splicing* aberrantes observados en pacientes con LMA, estimados alrededor de un 30%. Por tanto, este trabajo pretende profundizar en los mecanismos de *splicing* y de su impacto en LMA, mediante la caracterización funcional de las variantes de un solo nucleótido

(*single nucleotide variants* o SNVs) identificadas en una de las cohortes más grandes de pacientes con LMA publicadas hasta la fecha.

Métodos: Este estudio se ha llevado a cabo en 915 SNVs identificados y previamente clasificados como (posiblemente) oncogénicos, principalmente por su efecto sobre la proteína por Papaemmanuil et al. (2016). Evaluamos el impacto potencial de dichas variantes en el *splicing* mediante el desarrollo de un flujo de trabajo que integra un análisis *in silico* e *in vitro*. Las variantes que pasaron los filtros del análisis combinado de *Human Splicing Finder*, *MaxEntScan*, *regSNP-splicing* y *SpliceAI*, se seleccionaron para su validación funcional. Esta validación incluyó ensayos de *minigene*, empleando el vector pSPL3 y, dependiendo de su disponibilidad, la evaluación de datos brutos de RNA-seq mediante el visor IGV de la región genómica flanqueante a la variante de interés.

Resultados: Cuarenta y cinco de los 915 SNVs se reclasificaron como probablemente oncogénicos por afectar a sitios canónicos de *splicing* y otras 10 variantes que afectaban a la posición +5 del sitio donador de *splicing* se categorizaron como posiblemente oncogénicas. Además, el análisis *in silico* destacó 20 SNVs como (probablemente) oncogénicos por su posible efecto sobre el *splicing*, siendo este el mecanismo teórico de generación de unas isoformas proteicas aberrantes. Tras la evaluación de los ensayos de *minigene* y de los RNA-seq disponibles, se confirmó que 8 de los SNVs alteraban el *splicing* mediante la ruptura de un sitio canónico de *splicing* (4) y/o la activación de un nuevo sitio (4). Además, según los análisis *in silico*, estas variantes podrían alterar la función proteica de 8 genes (*TET2*, *EZH2*, *RAD21*, *KDM6A*, *WT1*, *PTPN11*, *FLT3*, y *STAG2*), como resultado de un cambio en la isoforma y/o por pérdida de un dominio funcional.

Conclusiones: Este estudio demuestra que casi un 7% de las variantes alteran el proceso de *splicing*. Cabe destacar que cerca del 1% de las que se habían clasificado previamente como oncogénicas por su efecto sobre la proteína estaban, en realidad, alterando el mecanismo de *splicing*. Así, se ha podido establecer el mecanismo oncogénico asociado con 3 variantes poco frecuentes y por primera vez con 5 hotspots mutacionales en LMA. Estos resultados amplían nuestro conocimiento acerca de los mecanismos moleculares de la LMA, extendiendo el abanico de posibilidades terapéuticas para el futuro.

Financiación ISCIII: CB16/12/00284, PI18/01472, PI19/00812, INT20/00073; RYC-2015-17534; FEHH 2020; AECC: 2018, 2019; ACIF/2018/255, 2018/256, 2020/356, 2021/196, APOSTD/2021/212. FEDER #P.ABTO 08/2020, Cofinanciado por la UE.

CO-157

MYC, E2F Y MIRNAS COMO REGULADORES DE LA EXPRESIÓN GÉNICA Y DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL LINFOMA PLASMABLÁSTICO

Verdu-Bou Miriam¹, Baptista Maria Joao¹, Mendez-Lopez Aleix², Tapia Gustavo³, Ribeiro Marcelo Lima⁴, Roué Gâel⁴, Mate Jose Luis⁵, Abrisqueta Pau⁵, Bastos Mariana⁶, Alcoceba Miguel⁷, González-Barca Eva⁸, Climent Fina⁹, Salar Antonio¹⁰, Sancho Juan Manuel¹, Frontzek Fabian¹¹, Staiger Annetta¹², Ott German¹³, Castro Manuel¹³, Lenz Georg¹⁴, Navarro Jose Tomas¹²

¹Grupo de Neoplasias Linfoides, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Campus Can Ruti, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España; ²Servicio de Hematología, ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España; ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España; ⁴Grupo de Investigación traslacional en linfoma. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Campus Can Ruti, Badalona, España; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Salamanca, España; ⁸Servicio de Hematología, ICO-Hospital Duran i Reynals, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; ⁹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, España; ¹¹Servicio de Hematología, ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España; ¹²Departamento de Medicina A, Servicio de Hematología, Oncología y Pneumología, Hospital Universitario de Münster, Münster, Alemania; ¹³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Robert Bosch, Stuttgart, Alemania; ¹⁴Unidad de Bioinformática, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Badalona, Barcelona, España

Introducción: El linfoma plasmablástico (LPB) es un linfoma no-Hodgkin poco frecuente que afecta principalmente a individuos inmunodeprimidos. Además, el LPB está relacionado con el virus del Epstein-Barr (VEB) y alrededor del 50% de los casos presenta el gen *MYC* translocado. Se caracteriza por ser un linfoma muy agresivo, con mal pronóstico y carece de un tratamiento estándar. Aunque diversos estudios han descrito alteraciones genéticas en el LPB, el transcriptoma y epigenoma de este linfoma han sido poco estudiados.

Objetivos: Estudiar los perfiles de expresión de genes y miRNAs del LPB, así como las interacciones miRNAs-genes diana y su papel en la linfomagénesis del LPB.

Métodos: Se estudiaron muestras tumorales fijadas en formalina y embebidas en parafina (FFPE) de 66 pacientes con LPB y 14 adenopatías reactivas como grupo control. El estudio de la expresión génica se realizó mediante secuenciación de ARN de nueva generación y la expresión de miRNAs mediante *microarrays*. Se realizó un estudio de enriquecimiento de los genes y miRNAs diferencialmente expresados y se generó un mapa de interacciones miRNAs-genes diana. La línea celular PBL-1 se usó para estudiar papel de los miRNAs más diferencialmente expresados en la viabilidad celular, apoptosis, ciclo celular y proliferación mediante citometría de flujo y ensayos MTT.

Resultados: Los pacientes con LPB presentaron 59 miRNAs con una expresión significativamente diferente a los controles. Se identificaron dos perfiles de expresión de miRNAs relacionados con la presencia de la translocación del gen *MYC*. El estudio de enriquecimiento de las dianas de dichos miRNAs, usando el conjunto de genes *hallmark*, reveló un enriquecimiento de dianas de *MYC*, genes de la vía mTORC1, genes del *checkpoint* de G2M y genes diana de E2F (Figura 1A). El estudio de enriquecimiento de los genes diferencialmente expresados confirmó que el LPB presenta sobreexpresión de genes diana de *MYC* y E2F, así como genes implicados en el *checkpoint* de G2M (Figura 1B). Entre estos 3 conjuntos de genes *hallmark* más enriquecidos se comparten diversos genes, lo cual sugiere que *MYC* y E2F controlan la progresión del ciclo celular en el LPB (Figura 1C). Además, el aumento de expresión de *E2F1*, *E2F3* y *E2F8* se correlaciona significativamente con un aumento de *MKI67* (Ki67), lo que indica que estos factores de transcripción promueven la proliferación de este linfoma. El análisis de interacción de miRNAs-genes diana mostró que los miRNAs miR-148a-3p, -4417 (sobreexpresados) y -150-5p, -342-5p, -342-3p, -3609 (infraexpresados) regulan genes diana de *MYC*, E2F y el *checkpoint* de

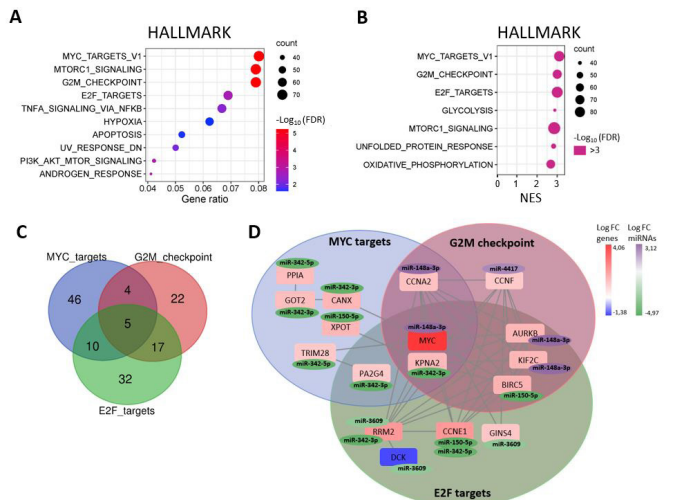


Figura 1: A. Resultado del enriquecimiento de las dianas de los miRNAs diferencialmente expresados; B. Análisis de conjunto de genes enriquecidos (GSEA) a partir de los genes diferencialmente expresados; C. Número de genes significativamente enriquecidos en los tres principales conjuntos de genes hallmark y número de genes comunes entre ellos; D. Mapa de interacción miRNAs-genes diana de los tres principales conjuntos de genes hallmark.

G2M (Figura 1D). Al revertir la expresión de los miRNAs *in vitro*, se observó que la sobreexpresión de miR-342-3p produce un arresto de la población en la fase G1 que conlleva a una disminución de la proliferación. Además, la inhibición de miR-148a-3p y la sobreexpresión de miR-150-5p redujeron la proliferación y a su vez, aumentaron la apoptosis.

Conclusiones: Los factores de transcripción *MYC* y E2F se han identificado como importantes reguladores de la expresión génica y promotores de la proliferación en el LPB. La translocación de *MYC* se relaciona con alteraciones en la expresión de ciertos miRNAs. Los miRNAs miR-148a-3p, -150-5p y -342-3p pueden contribuir a la linfomagénesis del LPB regulando el ciclo celular, la proliferación y la apoptosis.

CO-158

FOCAL STRUCTURAL CHROMOSOMAL ABERRATIONS AFFECTING FOXP1 IN T-PLL

López, Cristina¹, Patil, Paurtima;Wiehle, Laura;Bernhart, Stephan H.², Toprak, Umur H.³, Paul, Ulrike⁴, Bergmann, Anke K.⁵, Kretzmer, Helene², Wiese, Sebastian⁶, Bens, Susanne;Costa, Dolors;Baumann, Tycho;Johansson, Patricia⁷, Campo, Elias;Dyer, Martin J.S.⁸, Dürig, Jan⁹, Schlesner, Matthias¹⁰, Herling, Marco¹¹, Stilgenbauer, Stephan¹², Siebert, Reiner

¹Institute of Human Genetics, University of Ulm and University of Ulm Medical Center, Ulm, Germany. Institute for Human Genetics, Christian-Albrechts-University Kiel and University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain.; ²Interdisciplinary Center for Bioinformatics, Transcriptome Bioinformatics, University of Leipzig, Germany.; ³Bioinformatics and Omics Data Analytics, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany. Faculty of Biosciences, Heidelberg University, Heidelberg, Germany. Division Neuroblastoma Genomics, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany. Hopp-Children's Cancer Center at the NCT Heidelberg (KiTZ), Heidelberg, Germany; ⁴Kiel Humangenetik and Department of Pathology, Hematopathology Section and Lymph Node Registry, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ⁵Institute for Human Genetics, Christian-Albrechts-University Kiel and University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany. Institute for Human Genetics, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁶Core Unit Mass Spectrometry and Proteomics, Medical faculty, University of Ulm, ULM, Germany.; ⁷Department of Hematology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany; ⁸Ernest and Helen Scott Haematological Research Institute, Department of Cancer Studies, University of Leicester, Leicester, UK.; ⁹Department of

Hematology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, University of Essen, Germany.; ¹⁰Bioinformatics and Omics Data Analytics, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany. Biomedical Informatics, Data Mining and Data Analytics, Faculty of Applied Informatics and Medical Faculty, Augsburg University, Augsburg, Germany.; ¹¹Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology (CIO), Aachen-Bonn-Cologne-Duesseldorf, Excellence Cluster for Cellular Stress Response and Aging-Associated Diseases (CECAD), Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University of Cologne (UoC), Cologne, Germany. Clinic of Hematology, Cellular Therapy and Hemostaseology, University of Leipzig, Leipzig, Germany.; ¹²Department of Internal Medicine III, University of Ulm, Ulm, Germany.

Introduction: T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL) is an aggressive T-cell leukemia in which *TCL1A* or *MTCP1* activation by *inv(14)(t(14;14)(q11;q32))* or *t(X;14)(q28;q11)*, respectively, are well-characterized early events. Although the pattern of secondary aberrations in T-PLL is well conserved, targets of these alterations are less well-known. A recent study reported focal deletions in 3p13 including the *FOXP1* gene as a recurrent event in T-PLL. Nevertheless, the frequency of such alterations potentially targeting *FOXP1* gene, and the biological implications of this aberration remain elusive. Focal structural variants (SVs) affecting the *FOXP1* locus have been reported in various lymphomas including diffuse large B-cell lymphoma or mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, mostly suggesting an oncogenic function. In contrast, deletion of 3p13-14, spanning *FOXP1* is commonly observed in solid tumors including prostate cancer, suggesting a tumor suppressive function.

Methods: We collected peripheral blood samples from a total of 95 T-PLL patients and the SUP-T11 cell line. Copy number aberrations were analyzed using Genome-Wide Human SNP 6.0 microarray (SNP 6.0) (n = 18 cases), OncoScan FFPE Assay Kit (n = 1) and GeneChip 50K SNP XbaI mapping array (n = 7). Conventional cytogenetics and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were performed. *FOXP1* mutational status was assessed by *FOXP1*-Assay with the TruSeq Kit (Illumina, USA) (n = 21 cases), and Nextera DNA Sample Preparation Kit (Illumina, USA) for the two-step PCR workflow (n = 21 cases), with subsequent sequencing on an Illumina MiSeq platform. Optical genomic mapping was performed in 6 selected cases based on material availability. Whole genome sequencing (WGS) data of 16 T-PLL cases and RNA sequencing data of 10 T-PLL cases, SUP-T11 and non-malignant T-cell samples were mined from a previously published study. SUP-T11 whole cell lysates and nuclear extracts were used for the mass spectrometric analysis.

Results: We analysed 59 T-PLL samples using different OMICS technologies. Firstly, copy number analysis revealed heterozygous deletions at 3p13 in seven T-PLL samples with the minimal deleted region comprising the *FOXP1* gene. In addition, whole genome sequencing data revealed four additional T-PLL cases with SVs affecting *FOXP1*. These alterations were verified by next-generation optical mapping and FISH. The latter also detected two additional cases with *FOXP1* aberrations. Pathogenic somatic single nucleotide variants (SNVs) affecting *FOXP1* were detected in 2/42 (4%) T-PLL samples lacking *FOXP1* SVs. Overall, we detected heterozygous SVs affecting *FOXP1* including deletions, inversion, and translocations in 13/59 T-PLL cases (~22%) and heterozygous SNVs in 2/42 (~4%) T-PLL cases using integrated genomic analyses.

By RNA sequencing we showed significant downregulation of *FOXP1* in T-PLL as compared to non-malignant CD4+ and CD8+ T-cells. We observed a complex pattern of *FOXP1* transcript isoform expression in both T-PLL samples and non-malignant T-cells. In line, proteomic analyses revealed a complex and variable expression of *FOXP1* protein isoforms in the *TCL1A*-overexpressing SUP-T11 T-cell leukemia line. By mining array-based DNA methylation data from 68 T-PLLs and corroborated by whole genome bisulfite sequencing in selected cases, we detected differential hypomethylation at the *FOXP1* locus in T-PLL compared to various healthy T-cell populations.

Conclusions: Our multi-omics analyses suggest a complex interplay of various genomic, epigenomic, and transcriptional mechanisms by which *FOXP1* is deregulated in T-PLL. Our findings of multiple transcripts and protein isoforms of *FOXP1* expressed in normal and neoplastic lymphocytes along with the complex mechanisms of *FOXP1* deregulation also pose a note of caution to immunohistochemical studies investigating *FOXP1* expression.

SEHH - INSUFICIENCIA MEDULAR

CO-159

ALTERACIONES EN RBPS CAUSAN LA APARICIÓN DE ESTRÉS NUCLEOLAR Y UNA GANANCIA DE FUNCIÓN RIBOSOMAL, GENERANDO FALLO MEDULAR

Aguilar Garrido, Pedro¹, Velasco Estévez, María¹, Navarro Aguadero, Miguel Ángel¹, Malaney, Prerna², Aitken, Marisa², Zhang, Xiaorui², H Young, Ken², Duan, Ruizhi², Hu, Peter², Kornblau, Steve², Fernández, Adrián¹, Ortiz, Alejandra³, Otero Sobrino, Álvaro¹, De Andrés Gamazo, Paloma Jimena⁴, Megías, Diego¹, Pérez, Manuel¹, Gómez, Jesús¹, Mata, Gadea¹, Martínez López, Joaquín³, Post, Sean², Gallardo Delgado, Miguel¹

¹Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; ²MD Anderson; ³Hospital 12 de Octubre; ⁴Universidad Complutense de Madrid

Introducción: El correcto funcionamiento entre nucléolo y ribosoma permite el correcto proceso de traducción proteica. Alteraciones en este sistema conllevarían la aparición de estrés nucleolar (EN) y ribosomal (ER), ambos relacionados con procesos oncogénicos. Una desregulación en ribonucleoproteínas (RBPs), como hnRNP K, produciría la aparición de ribosomopatías, relacionadas con síndromes complejos que conllevan fallo medular.

Hipótesis: La sobreexpresión de hnRNP K propicia la aparición de EN y una ganancia de función ribosomal, dando lugar a la aparición de un fenotipo senescente que acaba generando fallo medular.

Métodos: A través de CRISPR/SAM se consiguió la sobreexpresión celular de *Hnrnpk*. Mediante un kit OPP se determinó la capacidad de síntesis proteica celular, y la función proteasomal con un kit para determinar la actividad catalítica del mismo. El estudio de Ncl por microscopía confocal sirvió para determinar las huellas moleculares generadas por EN. El ciclo celular se estudió usando DAPI a través de FACS, mientras que la β -galactosidasa se usó para ensayos de senescencia. El mecanismo molecular se elucidó usando RT-qPCR y WB. Se desarrolló un modelo murino inducible por tamoxifeno, activado 30-60 días después del nacimiento (*Hnrnpk*^{Tg;Ubc-creERT2}) para estudiar la sobreexpresión *in vivo*. Kaplan-Meier fue el método estadístico elegido para evaluar la curva de supervivencia, mientras que los síntomas y signos se evaluaron con hemogramas e inmunohistoquímicas (B220, MPO, Gr1 y CD34) de médula ósea (MO).

Resultados: La sobreexpresión de *Hnrnpk* en células conlleva un incremento génico y proteico de Ncl, c-Myc y mTOR (Figura A y B). Debido al aumento de las dos últimas, se observó un incremento en la función ribosomal (Figura C y D). Paradójicamente, el incremento de hnRNP K se relaciona con un descenso de la función proteasomal (Figura E). Los modelos celulares de sobreexpresión manifiestan huellas moleculares relacionadas con EN: aumento del número de nucléolos, del área de los mismos y del núcleo (Figura F y G). Esto último se relaciona con fenotipos senescentes (Figura H), confirmándose por el incremento de células en fase G2/M (Figura I) y de los niveles proteicos de p16 y p21 (Figura K).

La sobreexpresión de hnRNP K en el modelo *Hnrnpk*^{Tg;Ubc-creERT2} se confirmó mediante IHC en la MO (Figura L). Durante la caracterización del modelo, se observó que presentaba una menor supervivencia (Figura 1M),

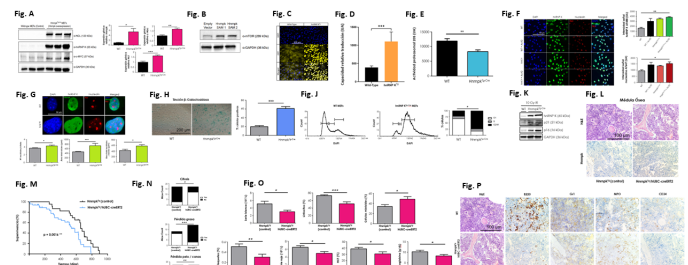


Fig. 1. Western blot de la sobreexpresión de hnRNP K, c-Myc y Ncl y RT-qPCR de sobreexpresión génica de *Hnrnpk*, c-Myc y Ncl de MEFs hnRNP K y control. Fig. 2. Western blot de sobreexpresión de mTOR de MEFs hnRNP K y control. Fig. 3. Señal de fluorescencia relativa de DAPI en MEFs hnRNP K y control por microscopía confocal. Fig. 4. y su cuantificación como capacidad relativa de traducción. Fig. 5. Cuantificación de la actividad catalítica de la subunidad 20S ribosomal en MEFs hnRNP K y control. Fig. 6. Etiquetado de los marcadores hnRNP K y Ncl (rojo) y β -Actin (verde) por microscopía confocal y su posterior cuantificación en MEFs hnRNP K y control. Fig. 7. Cuantificación de las huellas moleculares del EN por microscopía confocal y su posterior cuantificación en MEFs hnRNP K y control. Fig. 8. Fracción de β -Galactosidasa y su posterior cuantificación en MEFs hnRNP K y control. Fig. 9. Análisis del ciclo celular con DAPI y cuantificación del porcentaje de células en cada una de las fases en MEFs hnRNP K y control. Fig. 10. Western blot de la sobreexpresión de p16 y p21 en MEFs hnRNP K y control. Fig. 11. Análisis de la sobreexpresión de hnRNP K en médula ósea en MEFs hnRNP K y control mediante inmunohistoquímica. Fig. 12. Curva de supervivencia de animales *Hnrnpk*^{Tg;Ubc-creERT2} comparado con animales control, ambos bajo dieta de tamoxifeno. Fig. 13. Estudio de los signos de envejecimiento observados en animales *Hnrnpk*^{Tg;Ubc-creERT2} comparado con animales control, ambos bajo dieta de tamoxifeno. Fig. 14. Análisis de la serie blanca, linfocitos, células mieloides, serie roja, plaquetas, HDV y hemoglobina mediante el uso de hemocitometro. Fig. 15. Análisis de los marcadores B220, MPO, Gr1 y CD34 en médulas óseas mediante inmunohistoquímica de *Hnrnpk*^{Tg;Ubc-creERT2} comparado con animales control, ambos bajo dieta de tamoxifeno.

signos de envejecimiento (Figuras N) y leucopenia, anemia y trombocitopenia (Figuras O). Además, observamos una reducción drástica de células linfoides (B220 +), un aumento de mieloides (MPO + y Gr1 +) y un descenso en las células madre hematopoyéticas (CD34 +) en la MO (Figura P).

Conclusiones: El incremento de Ncl, c-Myc y mTOR por aumento de hnRNP K origina un incremento de la actividad nucleolar y de la actividad ribosomal debido al aumento en la capacidad de síntesis proteica celular.

De este modo, la sobreexpresión de hnRNP K en un modelo murino genera un fenotipo de fallo medular y envejecimiento que comparte similitudes a diversas ribosomopatías como la anemia Diamond-Blackfan o el síndrome Shwachman-Diamond, o displasias como el Síndrome Mielodisplásico. Ello conlleva una reducción en la población de células madre hematopoyéticas como consecuencia de una desregulación ribosomal, que a su vez dispara la aparición de arresto del ciclo celular y senescencia.

SEHH - TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

CO-160

USO DE MICOFENOLATO EN CITOPENIAS INMUNES EN LA EDAD PEDIÁTRICA: UTILIDAD CLÍNICA Y MARCADORES BIOLÓGICOS DE RESPUESTA

Berrueco, Rubén¹, González-Forster, Elisa¹, Deya, Angela¹, Solsona, María¹, García-García, Anna Pilar¹, Yiyi, Luo², Vlgea, Alexandru², Ruiz-Llobet, Anna¹, Alsina, Laia¹

¹Sant Joan de Déu; ²Hospital Clinic

Introducción: micofenolato-mofetil (MMF) es un inmunosupresor útil y eficaz en el manejo de citopenias autoinmunes, especialmente en síndrome de Evans (SE) o síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS). Sin embargo, su uso no está estandarizado en las principales guías de tratamiento de citopenias autoinmunes.

Objetivo: describir la experiencia de un único centro de tercer nivel con el uso de MMF en pacientes pediátricos y evaluar diversos marcadores biológicos antes, durante y tras finalizar el tratamiento.

Métodos: estudio retrospectivo observacional en pacientes menores de 18 años diagnosticados de citopenia inmune en el hospital Sant Joan de Déu y que hayan recibido tratamiento con MMF entre enero de 2009 y enero de 2022. Se recogió: sexo, edad al diagnóstico de la citopenia inmune, antecedentes, líneas de tratamiento previo, fecha inicio MMF, respuesta completa (RC), parcial (RP), ausencia de respuesta (NR), fecha de respuesta, fecha retirada y aparición de recaída. Evaluación de subpoblaciones linfocitarias antes del tratamiento y cada 6 meses. El estudio fue aprobado por el CEIM del centro.

Resultados: durante el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 475 pacientes con citopenia inmune: 364 trombocitopenia inmune (PTI); 43 anemia hemolítica autoinmune (AHAI), 51 neutropenia autoinmune (NAI), 15 SE y 2 ALPS. De ellos, 18 pacientes recibieron MMF en algún momento de su evolución (tabla 1); ocho de ellos con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria. Tras una media de tratamiento de 87 días a dosis de 20-30 mg/kg/día, un 57.9% de los pacientes mostró RC (n = 11). A destacar, el 100% de los pacientes afectados de SE presentó RC. Dos pacientes con citopenia inmune aislada e inmunodeficiencia común variable de base presentaron una RP inicial y alcanzaron RC tras 14 y 27 meses de tratamiento. Ningún paciente mostró efectos secundarios al MMF. De los 13 pacientes con RC, el tratamiento se retiró en tres pacientes después de 24 meses de tratamiento. De ellos, una paciente con SE y sin ninguna patología subyacente diagnosticada presentó una recaída a los seis meses. El tratamiento fue reintroducido posteriormente con RC.

En diez de los pacientes evaluados se había realizado estudio de subpoblaciones linfocitarias antes de iniciar el tratamiento con MMF. De ellos, ninguno mostró una modificación relevante en el perfil inmunológico evaluado (linfocitos B: naíve, memoria, CD21low, B reguladores; linfocitos T: población gamma-delta positiva, CD4 naíve, CD8 naíve, HLA-DR CD4 y HLA-DR CD8).

Conclusiones: MMF puede ser considerado como alternativa terapéutica en pacientes pediátricos con citopenia inmune refractarios a otras líneas de tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes muestran una respuesta rápida en los primeros tres meses, algunos pueden tardar

	Edad	Sexo	Etiología (diagnóstico)	Citopenia 2ª (seguinte)	Corticoides	IGV	ar-TPO	OTROS	MMF	Tiempo hasta RC (meses)	Tiempo hasta retirada en NR (meses)	Fármaco con el que se alcanza respuesta
Síndrome de Evans												
PTI+AHAI+NAI	14.2	Femenino	Herpes zoster		RT				RC	2.2	-	
PTI+NAI	7.8	Femenino	Idiopática		NR	NR	NR (Rm / E)		RC	6.5	-	
PTI+NAI	13.5	Masculino	Sd. Kabuki		NR	NR	NR		RC (E)	0.7	-	
PTI+NAI	12.5	Masculino	Idiopática		RP			NR (AZA)	RC	4.7	-	
PTI+TCD	15.9	Masculino	IDVC						RC	1.0	-	
PTI+NAI	9.2	Femenino	Sospecha ID	IDVC	RP	RP			RC	2.4	-	
PTI+AHAI+NAI	13.8	Femenino	Sospecha ID						RC	0.4	-	
PTI+NAI	11.0	Masculino	Di-GEORGE		RP	RT			RC (E)	1.0	-	
PTI+AHAI+TCD	14.9	Femenino	Idiopática						RC	0.6	-	
Citopenia inmune												
PTI	12.7	Femenino	Idiopática	CI	RP	NR	RP (Rm)		NR		5.1	HCC + E
PTI	4.5	Masculino	Idiopática		NR	RP	NR		NR		3.0	Esplenectomía
PTI	9.2	Femenino	Idiopática	LES	RP	RP		NR (HCC)	NR		6.1	Rituximab
PTI	2.1	Masculino	Idiopática		NR	RP	NR (Rm / E)		NR		3.4	NR
PTI	13.3	Femenino	IDVC		RP	RP	NR (Rm / E)		RC	1.2	-	
PTI	6.7	Masculino	Idiopática		NR	NR	NR (Rm / E)		NR		7.8	Rituximab
PTI	12.6	Femenino	IDVC (mutación)		RP				RC (HGV)	27.1	-	
AHAI	11.7	Masculino	Parvovirus		RP				RC	0.5	-	
AHAI	3.8	Masculino	IDVC (ICAP10)		RP				RC (HGV)	14.3	-	

PTI: trombocitopenia inmune; AHAI: anemia hemolítica autoinmune; NAI: neutropenia autoinmune; IDVC: inmunodeficiencia variable común; CI: inmunodeficiencia; CI: conectivopatía indiferenciada; LES: lupus eritematoso sistémico; IGV: inmunoglobulina endovenosa (dosis 0.8-1 gr/kg/dosis); HGV: inmunoglobulina endovenosa mensual 0.5 gr/kg/dosis; ar-TPO: análogos de la trombopoyetina; E: eltrombopag; Rm: romiplostim; AZA: azatioprina; HCC: hidrocloloquina; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RT: respuesta transitoria; NR: no respuesta.

más tiempo en presentar una RP o RC. Basándonos en los resultados de esta serie, MMF debería ser planteado como primera o segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes afectados de SE. Los estudios de fenotipo linfocitario en este grupo de pacientes no mostraron modificaciones relevantes a lo largo del tratamiento. La realización de estudios prospectivos que evalúen el perfil inmunológico de los pacientes sometidos a tratamiento inmunoregulator ayudará a ampliar el conocimiento científico a este respecto.

SEHH - INSUFICIENCIA MEDULAR

CO-161

ENSAYO CLÍNICO ABIERTO, FASE II, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ELTROMBOPAG EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ANEMIA DE FANCONI: RESULTADOS PRELIMINARES.

Iriondo, J¹, Zubicaray, J¹, Sebastián, E¹, Navarro, S², Ivanova, M³, González de Pablo, J¹, Giménez, Y², Ugalde, L², Catalá, A⁴, García de Andoin, N⁵, Uriz, J⁶, García-Abos, M⁵, Soulier, J⁶, Bueren, J², Rio, P², Sevilla, J¹

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; ²CIEMAT/CIBERER/Fundación Jiménez Díaz; ³Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; ⁴Hospital Sant Joan de Déu; ⁵Hospital Universitario Donostia; ⁶Université de Paris, Institut de Recherche Saint-Louis

Introducción: En la actualidad, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico constituye la única terapia disponible para revertir el fallo medular que ocurre en la Anemia de Fanconi (AF). En ausencia de un donante compatible o como terapia puente al mismo, los andrógenos han sido típicamente utilizados, aunque se están estudiando otros agentes. En este sentido, actualmente existen dos ensayos clínicos en marcha que evalúan la eficacia y seguridad de eltrombopag en esta patología. A partir de modelos preclínicos, se ha postulado que eltrombopag promueve la reparación del ADN en las células stem hematopoyéticas (CSH) de los pacientes con AF mediante el mecanismo de reparación por unión de extremos no homólogos, mejorando así la integridad del genoma, la supervivencia celular y la funcionalidad de las CSH.

En este trabajo, presentamos el curso clínico y hematológico de los primeros 5 pacientes incluidos en el ensayo clínico FANCREV (EU-DRACT 2020-002703-18) en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús en Madrid.

Métodos: Se administra una dosis diaria de eltrombopag ajustada a la edad y al peso a los pacientes que presentan un mínimo de una citopenia clínicamente significativa (recuento plaquetar igual o inferior a 50x10⁹/L, recuento de neutrófilos igual o inferior a 0.75x10⁹/L y hemoglobina inferior a 9g/dL). Tras 6 meses de tratamiento, aquellos que alcanzan una respuesta parcial en sangre periférica (SP) continúan el tratamiento hasta completar un año. Al tercer y sexto mes y al año del inicio se realizan estudios medulares que incluyen análisis citogenéticos para evaluar la evolución clonal, y el análisis del número de copias de vector (NCV) en aquellos que hayan recibido previamente terapia génica.

Resultados: Las características basales y evolución de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Al reclutamiento, presentaron una mediana de plaquetas de 47x10⁹/L (rango 20-48x10⁹/L), mediana de hemoglobina

de 11g/dL (rango 6.3-12.5), y una mediana de neutrófilos de $0.59 \times 10^9/L$ (rango $0.3-1.6 \times 10^9/L$). La mayoría de pacientes mostró un aumento de los recuentos en SP tras 3 meses de tratamiento; sin embargo, esa respuesta no se mantuvo al seguimiento en los primeros 4 pacientes (Tabla 2). Por otro lado, sorprendentemente, los dos pacientes que habían recibido terapia génica previamente mostraron un aumento de las células genéticamente corregidas en médula ósea.

En cuanto a la toxicidad, un paciente precisó una reducción de dosis de eltrombopag en 2 ocasiones debido a síntomas gastrointestinales y toxicidad hepatobiliar grado 3, respectivamente, pero pudo continuar el tratamiento. No se observaron otros eventos adversos significativos asociados al tratamiento.

Conclusiones: En el momento del presente análisis, no se han observado eventos adversos relevantes que hayan requerido la suspensión del tratamiento con eltrombopag, incluyendo eventos clonales.

La evolución de los recuentos celulares en SP de los primeros 5 pacientes incluidos no permite concluir que eltrombopag haya producido respuestas hematológicas clínicamente significativas.

No obstante, en los dos pacientes previamente tratados mediante terapia génica con infusión de bajas dosis de CD34 + genéticamente corregidas, la proporción de las células corregidas aumentó en médula ósea, lo que sugiere que eltrombopag promovió una ventaja proliferativa más marcada en dichas células.

Table 1: Características basales y evolución.

	Edad(años)	Sexo	Grupo de complementación	Terapiagénica previa	Dependencia-transfusional	Respuesta-máxima	Tiempo hasta respuesta máxima (meses)	Duración del tratamiento (meses)	Causa de retirada
Sujeto 1	7	Mujer	FANCA	No	No	RC	3	12	Ensayo completado
Sujeto 2	12	Varón	FANCA	No	Sí	NR	NA	6	NR
Sujeto 3	4	Mujer	FANCA	No	No	RC	3	6	NR
Sujeto 4	9	Varón	FANCA	Sí	Sí	NR	NA	3	TPH
Sujeto 5	10	Mujer	FANCA	Sí	No	RP	3	9	Encurso

RC: Respuesta Completa; RP: Respuesta Parcial; NR: No Respuesta; NA: No Aplica.

Table 2: evolución de los recuentos celulares en SP.

	Basal			En la mayor respuesta			En la retirada		
	Plaquetas($\times 10^9/L$)	Hb(g/dL)	RAN ($\times 10^9/L$)	Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Hb(g/dL)	RAN ($\times 10^9/L$)	Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Hb(g/dL)	RAN($\times 10^9/L$)
Sujeto 1	48	12.5	0.59	96	12.5	1	43	9.6	0.9
Sujeto 2	29	6.3	0.41	NA	NA	NA	10	6.3	0.5
Sujeto 3	47	11.8	1.6	57	12.3	1.5	33	11.1	1.5
Sujeto 4	20	11*	0.3	NA	NA	NA	26	9.4	0.6
Sujeto 5	48	8.8	0.6	68	9.4	700	NA	NA	NA

Hb: Hemoglobina; RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos; NA: No Aplica.

*Transfusión previa.

SEHH - TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

CO-162

14 AÑOS DE EXPERIENCIA CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA EN UN SOLO CENTRO

González López, Stefania¹, Torres Grande, María Elena¹, Flores Morán, Solange¹, García-Pallarols, Francesc¹, Sanchez-Gonzalez, Blanca¹

¹Hospital del Mar

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) es una enfermedad de origen autoinmune caracterizada por un recuento plaquetario disminuido ($<100 \times 10^9/L$). El avance en el conocimiento de la fisiopatología de la PTI ha permitido el desarrollo de distintos tratamientos con diferentes dianas terapéuticas. Los agonistas del receptor de la trombopoietina (AR-TPO) han demostrado gran eficacia y seguridad, dentro de ensayos clínicos y en estudios de vida real. A pesar de que están indicados para un tratamiento crónico/continuo en pacientes con PTI tras corticoides, algunos pacientes pueden alcanzar respuestas mantenidas.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la tasa de respuestas, el porcentaje de respuestas tras la discontinuación y el switch entre AR-TPO en la cohorte de pacientes diagnosticados de PTI en el hospital del Mar.

Material y Métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con PTI tratados con AR-TPO desde junio 2008 hasta abril 2022. Se recogieron datos demográficos, respuesta al tratamiento, discontinuación, switch y recaídas.

Resultados: De un total de 211 pacientes diagnosticados de PTI, 77 pacientes recibieron AR-TPO. Las características de los pacientes tratados con AR-TPO, tipo de AR-TPO y respuesta alcanzada se muestra en **tabla 1**. 69 pacientes (89,7%) alcanzaron respuesta a AR-TPO, intentando la discontinuación a 47 pacientes. De ellos, se llegó a discontinuar totalmente en 20 pacientes (42,6%), el 25,9% del total de la serie (20/77). Las características y la evolución de los pacientes con intento de discontinuación se muestran en la **tabla 2**. En la **gráfica 1** se muestra el tiempo hasta la recaída tras realizar la discontinuación efectiva. La mediana estimada a la recaída fue de 39,2 meses. A 28 pacientes de 77 tratados con AR-TPO se realizó switch (36,4%). Dirección del switch: eltrombopag a romiplostim en 19 pacientes, romiplostim a eltrombopag en 8 pacientes y avatrombopag a eltrombopag en 1 paciente. Razones del switch: refractariedad o fluctuaciones de cifra de plaquetas: 16 pacientes (57,1%); Trombocitosis: 3 pacientes (10,7%); intolerancia digestiva: 3 pacientes (10,7%); decisión del paciente: 2 pacientes (7,1%); alteración enzimas hepáticas: 1 paciente (3,6%); Cefalea: 1 paciente (3,6%); Shock anafiláctico: 1 paciente (3,6%). El 50% de los pacientes que realizaron el switch por refractariedad o fluctuación de cifra de plaquetas respondieron al otro AR-TPO.

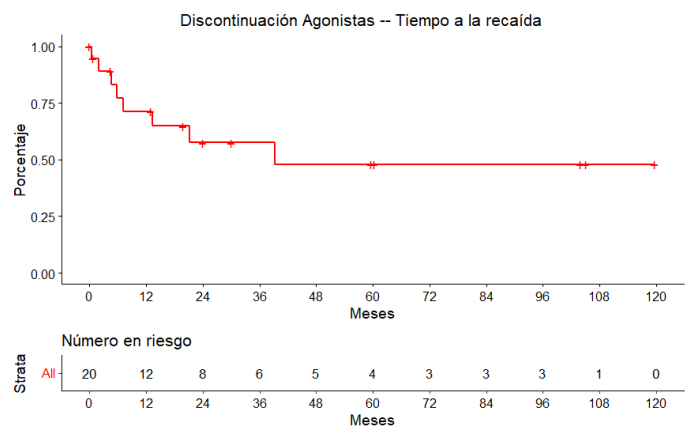
Conclusiones: Este estudio muestra la amplia experiencia de 14 años en el tratamiento con AR-TPO en pacientes con PTI en nuestro centro. La tasa de respuesta a AR-TPO (89,6%) fue similar a lo reportado tanto en los estudios pivotaes como en otros estudios de vida real. Es importante destacar que solo el 25% de los pacientes tratados con AR-TPO pudieron discontinuar y tuvieron un largo periodo de respuesta mantenida, esto supone un gran beneficio para los pacientes y para el sistema sanitario, con ahorro de costes. Son necesarios más estudios que profundicen en el análisis de los factores predictivos de respuesta a AR-TPO, y, sobre todo, predictivos de discontinuación.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con agonistas de la trombopoyetina (AR-TPO). N = 77

	Número de pacientes (%)
Sexo	
• Mujer	32 (41.6%)
• Hombre	45 (58.4%)
Edad	71 (21-92)
Tipo de AR-TPO	
• Eltrombopag	57 (74%)
• Romiplostim	19 (24.7%)
• Avatrombopag	1 (1.3%)
Línea de tratamiento de AR-TPO	
• 1ª línea	0 (0%)
• 2ª línea	26 (33.7%)
• 3ª línea	25 (32.5%)
• ≥4ª línea	26 (33.8%)
Respuesta alcanzada con AR-TPO	69 (89.6%)
• Respuesta completa	59 (75.3%)
• Respuesta parcial	7 (9.1%)
• Refractoriedad	5 (6.5%)
• No evaluada	3 (3.9%)

Tabla 2. Características y la evolución de los pacientes con intento de discontinuación de los agonistas de la trombopoyetina (AR-TPO) N = 47

	n (%)
Respuesta alcanzada antes del intento de discontinuación de AR-TPO:	
Respuesta completa	44 (93,6%)
Respuesta parcial	3 (6,4%)
Discontinuación efectiva en los pacientes con intento de discontinuación (n = 47)	20 (42,6%)
Necesidad de retratamiento tras la discontinuación (n = 20)	8 (40%)



Gráfica 1. Evolución de los pacientes con intento de discontinuación de los agonistas de la trombopoyetina (AR-TPO) efectivo. N = 20

CO-163

EFEECTO DE LOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBOPOYETINA SOBRE EL GLICOMA DE LAS PLAQUETAS DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE

Monzón Manzano, Elena¹, Álvarez Román, María Teresa¹, Acuña, Paula¹, Martín Salces, Mónica¹, Rivas Pollmar, María Isabel¹, Arias Salgado, Elena¹, Ramírez, Andrés;González Rodríguez, Laura¹, Jiménez Yuste, Víctor¹, Butta, Nora¹

¹Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ

Introducción: La trombocitopenia inmune (PTI) se caracteriza por una reducción del número de plaquetas debido a una producción ineficiente por la médula ósea y por una destrucción periférica aumentada. Recientemente se ha demostrado que la composición del glicoma plaquetario podría ser responsable, al menos en parte, de la etiopatogenia

de la PTI. Trabajos previos de nuestro laboratorio mostraron que las plaquetas de los pacientes con PTI eran disfuncionales (Figura 1A) y tenían una composición en sus residuos glucosídicos diferente de la observada en las plaquetas de controles sanos, y que este patrón de glicosilación las hacía más susceptibles de ser destruidas por distintos mecanismos (Tabla 1 y Figura 1B).

Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO-RA) se usan con éxito en el tratamiento de los pacientes con PTI, aumentando el recuento de plaquetas. Sin embargo, poco se sabe del efecto de los TPO-RA en las características de las plaquetas.

Objetivo: estudiar si el tratamiento con los AR-TPO modificaba la función plaquetaria y la composición de los residuos glucosídicos de la superficie de las plaquetas de los pacientes con PTI.

Métodos: Es un estudio prospectivo en el que se evaluaron los pacientes con PTI antes de comenzar con el tratamiento con los AR-TPO y después de lograr una respuesta a este tratamiento, definida como un recuento de plaquetas = 30x10⁹ plaquetas/L y al menos dos veces más que el recuento inicial.

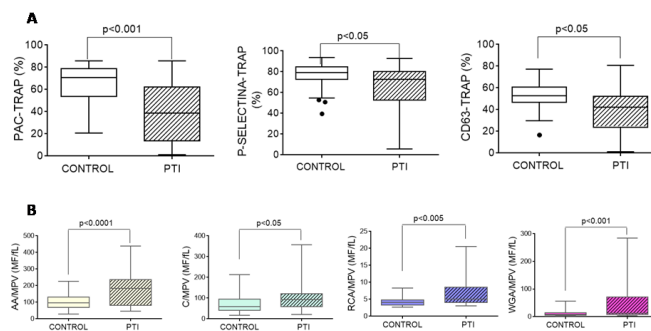
Se evaluó la activación plaquetaria (la unión de PAC1 y la exposición de CD63 y de P-selectina) inducida por un agonista del receptor de trombina PAR-1 (TRAP) y la apoptosis (actividad basal de caspasas -3 y -7, -8 y -9). La composición del glicoma de la superficie de las plaquetas se analizó determinando la unión de las lectinas mostradas en la Tabla 1 a residuos glucosídicos específicos. Las muestras se analizaron por citometría de flujo. Los resultados se expresaron como el cociente entre los valores obtenidos después de responder/antes del tratamiento con los AR-TPO.

Resultados: Se incluyeron 16 pacientes [53,8% mujeres, de 58 (22-81) años, 46,2% con eltrombopag, 53,8% con romiplostim; 46,2 hombres, de 50 (22-79) años, 66,0% con eltrombopag, 34% con romiplostim]. El incremento del recuento de plaquetas fue variable y estuvo acompañado por la recuperación de la capacidad de estimulación de las plaquetas, especialmente de la activación del receptor de fibrinógeno (Figura 2).

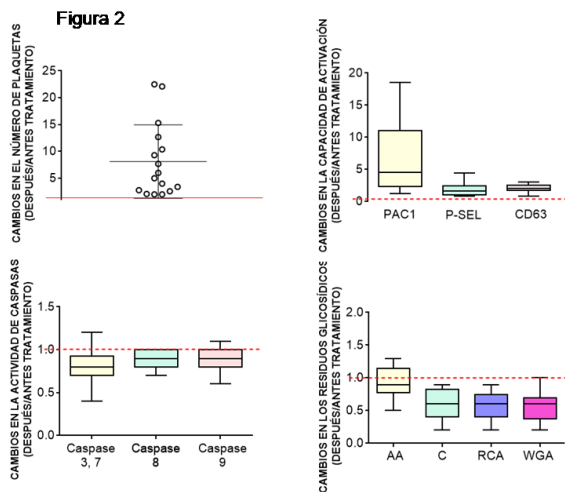
Tabla 1

Residuo glucosídico	α1,6-Fucosa	α-Manosa	Galactosa GalNAc	β-GlcNAc
Función en plaquetas	Regula la citotoxicidad dependiente de anticuerpos	Activación del complemento por la vía de las lectinas iniciada por MBL(lectina de unión a manosa)	Media el aclaramiento plaquetario a través de los receptores Ashwell-Morell hepáticos	Media el aclaramiento plaquetario a través de los receptores Mac1 de los macrófagos
Lectina que reconoce este residuo glucosídico	Aleuria aurantia	Concavalin A	Ricinus communis Agglutinin I	Wheat germ agglutinin
Abreviatura	AA	C	RCA	WGA

Figura 1



A- Marcadores de activación plaquetaria. Plaquetas de controles sanos y de pacientes con PTI se estimularon con el péptido activador del receptor de trombina (TRAP) y la activación de las plaquetas se evaluó por la unión de isotiocianato de fluoresceína (FITC)-PAC1, anticuerpo monoclonal FITC-anti-P-selectina (mAb) o FITC-anti-P-CD63(mAb). **B-** La unión de las lectinas se realizó en plaquetas quiescentes de controles y de pacientes con PTI. Los datos se expresaron como la relación entre la fluorescencia media de las células positivas (MF) y el volumen plaquetario medio (MPV).



Cambios en el recuento de plaquetas, de los marcadores de activación, de la actividad de caspasas y exposición de residuos glicosídicos después de lograr la respuesta al tratamiento con los AR-TPO en relación con los valores antes de comenzar el tratamiento. *Aleuria aurantia* (AA), *Concanavalina A* (C), *Datura stramonium* (DS), *Agglutina de Ricinus communis* (RCA) y *Agglutina de germen de trigo* (WGA).

El tratamiento con los AR-TPO no pareció tener efecto sobre la actividad de las caspasas. En cuanto a los residuos de glucósidos, la exposición de ψ -manosa, galactosa y β -GlcNAc mostró una tendencia a la disminución (Figura 2), indicando una tendencia a la normalización en la composición del glicoma.

Conclusión: Los resultados sugieren que el tratamiento con los AR-TPO no sólo ayudan a recuperar el número de plaquetas en los pacientes con PTI sino que también restaura la capacidad de las plaquetas de ser activadas y la composición del glicoma.

Financiado por ISCIII-Fondos FEDER PI19/00772 y la PDSA.

CO-164

TRATAMIENTO CON FOSTAMATINIB EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE REFRACTARIA. EXPERIENCIA DE UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA.

Moreno Carrasco, Gloria¹, Mingot Castellanos, María Eva², Núñez Vázquez, Ramiro José², Sánchez Bazán, Irene³, Campos Álvarez, Rosa María⁴, Díaz Canales, Dana¹, Calderón Cabrera, Cristina Claudia², Domínguez Rodríguez, Juan Francisco⁵, Entrena Ureña, Laura⁶, Fernández Jiménez, Dolores⁷, García-Donas Gabaldón, Gloria⁸, Luis Navarro, Josefa⁹, Pedrote Amador, Begoña; Jiménez Bárcenas, Reyes¹, Grupo Andaluz de Coagulopatías¹⁰

¹Hospital de la Serranía de Ronda; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC); ³Hospital Regional Universitario de Málaga; ⁴Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Cádiz); ⁵Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Huelva); ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada); ⁷Hospital Universitario San Cecilio (Granada); ⁸Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla); ⁹Hospital de Riotinto (Huelva); ¹⁰Grupo Andaluz de Coagulopatías

Introducción: Fostamatinib es un inhibidor de tirosin-cinasa esplénica (SYK), que actúa frenando la transducción de señales de los receptores de los linfocitos B y de los receptores activadores de Fc, y de esta forma reduce la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos. Se trata de un fármaco de administración oral, que se ha aprobado recientemente en nuestro país para el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica resistentes a otras terapias.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, en el que se incluyen pacientes adultos diagnosticados de trombocitopenia inmune primaria o secundaria persistente o crónica en tratamiento con fostamatinib. Se analizan las características de los pacientes, las dosis utilizadas, las respuestas alcanzadas y la toxicidad del fármaco.

Resultados: Se han incluido 16 pacientes: 15 con trombocitopenia inmune primaria y 1 secundaria (síndrome antifosfolípido). Uno de los casos se diagnosticó en relación a infección por SARS-Cov-2. Distribución por sexos: 9 mujeres y 7 varones. Mediana de edad: 51 años (rango 19-80). Período de seguimiento: octubre de 2021- mayo de 2022. Antecedentes personales: Diabetes (n = 1), HTA (n = 6), dislipemia (n = 3), tabaquismo (n = 1), obesidad/sobrepeso (n = 5), trombosis venosa (n = 1), trombosis arterial (n = 1); hepatopatía (n = 2); no había antecedentes de cardiopatía, enfermedad renal o patología respiratoria.

La mediana de plaquetas al diagnóstico era $8 \times 10^9/L$ (rango 1-76); no había otras alteraciones en el hemograma, salvo una anemia ferropénica por sangrado digestivo. Dicho caso se clasificó como un grado 3 según la clasificación de sangrado de la OMS; el resto fueron grados 0 a 2. Mediana de tratamientos recibidos antes de fostamatinib: 5 (rango 1-8). Todos los pacientes recibieron corticoesteroides (prednisona/dexametasona); 13 pacientes inmunoglobulina IV; 11 eltrombopag; 12 romiplostin (11 recibieron ambos análogos); 6 rituximab; 6 esplenectomía.

El motivo para el inicio de fostamatinib fue: refractariedad a análogos (n = 10); intolerancia o efectos secundarios con análogos (n = 5); preferencia por la vía oral (n = 2) y antecedentes de trombosis previa o riesgo cardiovascular (n = 1). La mediana de recuento plaquetario antes del inicio fue $22 \times 10^9/L$ (rango 2-195). En 2 casos se trataba de una PTI persistente y en el resto, crónica. La dosis de inicio en todos los casos fue 100 mg cada 12 horas. En 12 pacientes se requirió aumento de dosis, con una mediana de 28 días (rango 8-90). En 7 pacientes se produjo respuesta al fármaco, con una mediana de plaquetas de $120 \times 10^9/L$ (rango 19-337) y únicamente un caso precisó asociar tratamiento con corticoesteroides durante las primeras semanas. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 3 semanas (rango 2-8). En 5 casos ha habido respuesta completa y en 2 respuesta parcial. 4 pacientes habían recibido los dos análogos antes de fostamatinib. Las dosis de mantenimiento son variables (150 mg cada 12h en 3 pacientes, 100 mg cada 12h en 2, 150-100 mg en 1; 100 mg/24h en 1). Los efectos adversos han sido aislados (HTA en un paciente y diarrea en 2). En ningún caso los efectos secundarios obligaron a la retirada del tratamiento.

Conclusiones: En nuestra cohorte de 16 pacientes con PTI refractaria y una mediana de cinco líneas de tratamiento previo, fostamatinib ha conseguido respuesta en 7 pacientes (44%).

Los efectos secundarios han sido escasos. En seis pacientes con HTA previa solo uno ha sufrido un aumento de los niveles de TA en relación con fostamatinib.

CO-165

RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE TROMBASTENIA DE GLANZMANN ADQUIRIDA EN AUSENCIA DE EXPRESIÓN DE LA INTEGRINA IIB MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO

Revilla, Nuria¹, Chica Gullón, Esther², García Vela, Jose Antonio², Zamora-Cánovas, Ana³, Somolinos de Marcos, Nieves², Escolano Escobar, Cristian², Herrera, Federico², Palomo Esteban, Teresa², Delgado, Isabel², García Alonso, Luis², Benito Parra, Laurentino², Lucea, Irene⁴, Macarena, Asensio⁵, Roldán, Ernesto⁶, Bastida, José María⁷, Rivera, José⁸

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital de Getafe. Madrid; ³Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER-U765, Murcia; ⁴Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid; ⁵Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina; ⁶Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; ⁷Departamento de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL), Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC); ⁸Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER-U765, Murcia. Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

Introducción: La trombostenia de Glanzmann (TG) es un trastorno plaquetario congénito causado por mutaciones en los genes *ITGA2B* e *ITGB3* que codifican la integrina $\alpha\text{IIb}\beta3$. Existe una forma adquirida (TGA) causada por anticuerpos contra la $\alpha\text{IIb}\beta3$ que generalmente se asocia a trombocitopenia con una expresión normal de las glicoproteínas plaquetarias mediante citometría de flujo (CF).

Objetivos: Evaluación de paciente con trombopenia inmune (PTI) con clínica de sangrado moderado a pesar de encontrarse con plaquetas $>100 \times 10^9/L$.

Métodos: Mujer de 67 años con historia previa de PTI desde mayo-2020 que inició tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA) por corticodependencia. A pesar de recuentos plaquetarios normales continuó con clínica de sangrado relevante (ISTH-BAT = 12). Se realizó: hemograma, frotis, PFA-100, agregación plaquetaria, expresión de glicoproteínas (GFs) por CF en sangre total y en plaquetas lavadas, unión a fibrinógeno y a PAC-1 inducida por agonistas mediante CF, test de inhibición con mezclas mediante agregación plaquetaria y CF, test de detección de anticuerpos antiplaquetarios y anti-HLA clase I (Luminex) y estudio molecular de *ITGA2B* e *ITGB3* (NGS).

Resultados: La paciente presentó un recuento automatizado de plaquetas de $95 \times 10^9/L$ probablemente infraestimado por plaquetas de tamaño aumentado (VPM 15,8-17,5). Los tiempos de obturación fueron muy prolongados y la agregación plaquetaria mostró ausencia de respuesta a todos los agonistas (ADP, ácido araquidónico, epinefrina y colágeno) salvo para ristocetina. Las plaquetas mostraron una ausencia en la expresión de CD41a (integrina IIb) mediante el empleo de distintos anticuerpos comerciales con unos niveles normales de integrina $\beta 3$ (CD61) (Figuras 1A y 2A). Además, existía una ausencia de unión a PAC-1 y a fibrinógeno en plaquetas activadas (Figura 1B). El estudio de anticuerpos antiplaquetarios fue positivo con especificidad anti- $\alpha IIb\beta 3$ a título elevado (11.490-12.488 MFI). El ensayo mediante CF en plaquetas lavadas reveló una expresión baja de CD41a (20%) y en las mezclas se observó un efecto inhibitor débil de la agregación por el plasma de la paciente (20-40%, Figura 1C-D) con respecto al control así como sobre la expresión de CD41a en plaquetas lavadas control (20%). El efecto inhibitor fue mayor (reducción en un 40-75% según agonista) al valorar la unión de fibrinógeno analizado mediante CF. El estudio molecular de los genes *ITGB3* e *ITGA2B* fue negativo.

Con el diagnóstico de TGA se suspendió TPO-RA, iniciando tratamiento inmunosupresor con Rituximab en diciembre-2021. Presentó disminución de cifras de plaquetas hasta $<20 \times 10^9/L$ y la expresión de CD41a a los 3 meses continuó ausente (Figura 2B). Posteriormente, inició micofenolato mofetilo (MMF) con mejoría del recuento plaquetario ($40-60 \times 10^9/L$) y disminución del sangrado. El estudio de anticuerpos antiplaquetarios continuó positivo, pero a los 2 meses del inicio de MMF se advirtió una expresión débil de CD41a en el 65% de las plaquetas (Figura 2C).

Conclusión: Los estudios confirman un fenotipo compatible con trombocitopenia inmune de tipo Trombastenia de Glanzmann adquirida causada por anticuerpos que bloquean el sitio de unión de fibrinógeno en la integrina CD41a/CD61. Estos anticuerpos posiblemente estén fuertemente unidos a las plaquetas, lo que puede dificultar el diagnóstico. Sin embargo, estos hallazgos podrían ayudarnos en la monitorización de la respuesta a los tratamientos mediante CF.

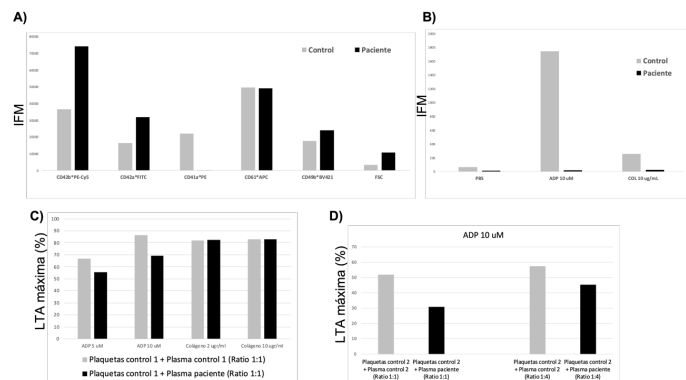


Figura 1: A) Expresión de glicoproteínas de la superficie plaquetaria mediante citometría de flujo al diagnóstico; B) Unión a PAC-1 tras activación con agonistas mediante citometría de flujo al diagnóstico; C) Test de mezclas para valoración de inhibición de agregación plaquetaria (LTA) en control sano (1); D) Test de mezclas para valoración de inhibición de LTA máxima en control sano distinto (2) con distinta proporción de plasma de control/paciente.

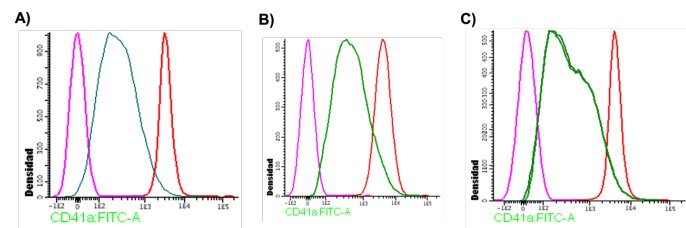


Figura 2: A) Histograma de citometría de flujo que representa la expresión de CD41a al diagnóstico en la paciente (línea verde), control negativo (rosa) y control positivo (rojo); B) Histograma similar realizado a los 3 meses de la administración de Rituximab; C) Representación del estudio de citometría de flujo realizado a los 2 meses del inicio de Micofenolato Mofetilo.

CO-166

PTTAPP: UNA APLICACIÓN DESARROLLADA POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA QUE OFRECE RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL ABORDAJE DE LA PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA

Mingot Castellano, María Eva¹, Fernández Docampo, Marta², Kerguelen Fuentes, Ana E³, García-Arroba Peinado, Jose⁴, Gómez Seguí, Ines⁵, Goterris Viciado, Rosa⁶, Jiménez Balarezo, Moraima⁷, Recasens Flores, Valle⁸, Zalba Marcos, Saioa⁹, Ramon Salinas¹⁰, Julio del Río-Garma¹¹, Pascual Izquierdo, Cristina¹²

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío; ²Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; ³Hospital Universitario La Paz; ⁴Banc de Sang i Teixits, Hospital Joan XXIII de Tarragona; ⁵Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ⁶Hospital Clínico Universitario Valencia; ⁷Hospital Universitario Vall d'Hebron; ⁸Hospital Universitario Miguel Servet; ⁹Hospital Universitario de Navarra; ¹⁰Hospital del Sagrat Cor; ¹¹Universitat Internacional de Catalunya; ¹²Banc de Sang i Teixits de Catalunya

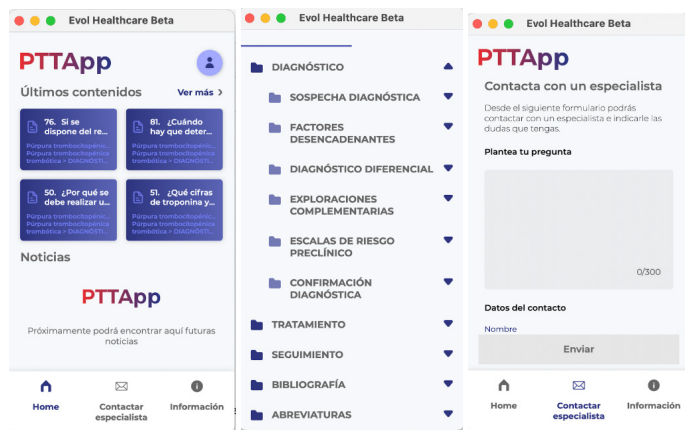
Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una enfermedad rara y potencialmente mortal que representa una auténtica emergencia médica. Debido a la baja incidencia de la enfermedad, la experiencia individual de cada facultativo es generalmente limitada y las recomendaciones para su abordaje no están perfectamente establecidas. Además, en los últimos años se han producido numerosos avances en el diagnóstico y tratamiento de la PTTa. La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) ha creado una aplicación dirigida a médicos y otros profesionales sanitarios con el objetivo de optimizar el abordaje de los pacientes con PTTa.

Métodos: La SEHH creó dos grupos de trabajo con hematólogos expertos en PTTa que elaboraron una serie de preguntas sobre los temas que más dudas se pueden generar entre los profesionales que se puedan enfrentar a esta patología. Las respuestas están basadas en las recomendaciones, evidencias, actualizaciones y bibliografía. El primer grupo se encargó del diagnóstico; el segundo, del tratamiento; y ambos, del seguimiento de la PTTa. Estos grupos celebraron reuniones periódicas con los desarrolladores de la aplicación.

Resultados: PTTapp ofrece recomendaciones prácticas actualizadas y dirigidas a médicos y otros profesionales sanitarios de España y Portugal. La aplicación es gratuita y está disponible para iOS y Android. El menú de la aplicación comprende tres grandes apartados (diagnóstico, tratamiento y seguimiento), cuyos contenidos se presentan en forma de 80 preguntas y respuestas. Las respuestas incluyen referencias bibliográficas enlazadas al resumen de la publicación correspondiente en PubMed. La aplicación también cuenta con el apartado «Contacta con un especialista», en el que el usuario puede enviar un mensaje por escrito al hematólogo experto en PTTa de la SEHH que se encuentre «de guardia» y recibirá su respuesta a través del correo electrónico en horario laborable entre semana. Por último, PTTapp dispone de un apartado de noticias de interés sobre la enfermedad.

Conclusiones: La SEHH ha creado PTTapp, una aplicación con recomendaciones prácticas sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con PTTa, en forma de preguntas y respuestas. Esta nueva herramienta de consulta pretende ayudar y acompañar a los médicos y profesionales sanitarios que tratan pacientes con PTTa, con el valor añadido de que podrán contactar con hematólogos expertos en la enfermedad para resolver las dudas que les surjan durante su práctica clínica diaria.

Este proyecto ha sido financiado por Sanofi y Werfen.



SEHH - INSUFICIENCIA MEDULAR

CO-167

SINGULARIDAD DEL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO: ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO

Hernández Sánchez, Alberto¹, Cerezo Martín, Juan Manuel², García Bacelar, Ana³, Caballero Álvarez, Daniela⁴, Azibeiro Melchor, Raúl⁵, Pablos López, Alicia¹, Gómez Úbeda, Sandra¹, Puertas Martínez, Borja¹, Baile González, Mónica¹, Avendaño Pita, Alejandro¹, Cabrero Calvo, Mónica¹, López Cadenas, Félix¹, Caballero Barrigón, M^a Dolores¹, López Corral, Lucía¹, Cabero Martínez, Almudena¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ³Hospital Clínico Universitario de Valladolid; ⁴Hospital Universitario de Araba; ⁵Hospital Universitario de Burgos

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) se caracteriza por una respuesta inflamatoria desproporcionada debida a la activación de forma aberrante de macrófagos y linfocitos T. Los casos de SHF primario (mutaciones genéticas) se suelen diagnosticar en la infancia, mientras que los casos secundarios (a neoplasias, infecciones o enfermedades autoinmunes, entre otros) aparecen predominantemente en adultos. El diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental para reducir la alta tasa de mortalidad asociada a este síndrome.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo multicéntrico de 55 pacientes diagnosticados de SHF entre los años 2004 y 2021 en cinco centros a nivel nacional. Se describen las principales etiologías, los síntomas, signos y criterios diagnósticos, las estrategias de tratamiento empleadas y la evolución de los pacientes.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 54 años (rango 0-82). Todos los pacientes en los que se realizó la determinación presentaron hiperferritinemia (>10000ng/mL en el 56,5%) y el 89% citopenias (pancitopenia en el 52,8% y bicitopenia consistente en anemia y trombopenia en el 28,3%). El 89% presentó fiebre y en el 87,3% se objetivó hemofagocitosis en la médula ósea. Las principales características clínicas y analíticas se detallan en la **Tabla 1**.

El SHF fue primario en 4 pacientes (3 de ellos pertenecían a la misma familia y presentaban una mutación homocigota en el gen *UNC13D*) y

Tabla 1. Principales características de los pacientes que cumplían criterios diagnósticos de SHF.

Variable	Presente	Ausente	No disponible	Mediana del valor (rango)
Fiebre*	49 (89,1%)	6 (10,9%)	0	
Megalias*	44 (80%)	11 (20%)	0	
Citopenias† en dos o más líneas*	49 (89,1%)	6 (10,9%)	0	
Triglicéridos >265mg/dL*	36 (65,5%)	14 (25,4%)	5 (9,1%)	332 (92-1343)
Fibrinógeno <150mg/dL*	25 (45,45%)	25 (45,45%)	5 (9,1%)	161 (43-1021)
Ferritina >500ng/mL*	46 (83,6%)	0	9 (16,4%)	10418
>10000ng/mL	26 (47,3%)	20 (36,3%)	9 (16,4%)	(941-90670)
Hemofagocitosis*	48 (87,3%)	6 (10,9%)	1 (1,8%)	
CD25s>2400U/L*	11 (20%)	5 (9,1%)	39 (70,9%)	
Disminución actividad NK*	5 (9,1%)	6 (10,9%)	44 (80%)	
Alteración perfil hepático	52 (94,5%)	3 (5,5%)	0	
LDH>250	49 (89%)	4 (7,2%)	2 (4,8%)	772 (132-6570)
Síndrome leucoeritroblástico	8 (14,5%)	35 (63,8%)	12 (21,7%)	
HS score>169	52 (94,5%)	3 (5,5%)	0	230 (164-321)

* Criterios diagnósticos; † Hb<9g/dL, neutrófilos <1000/mm³ o plaquetas <100000/mm³

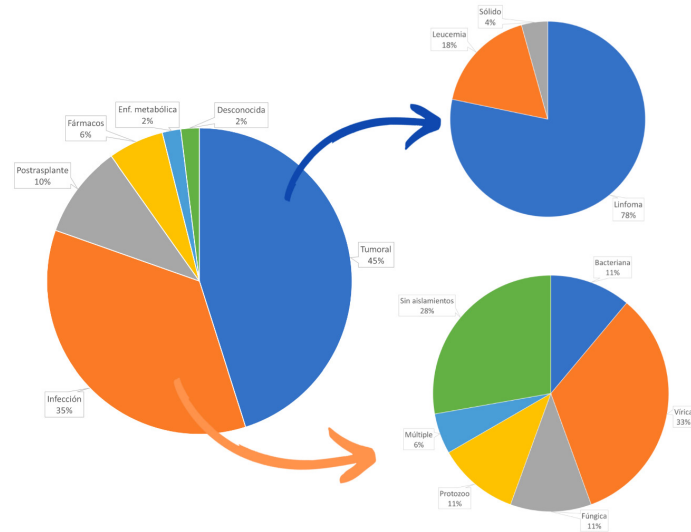


Figura 1. Etiología del SHF secundario

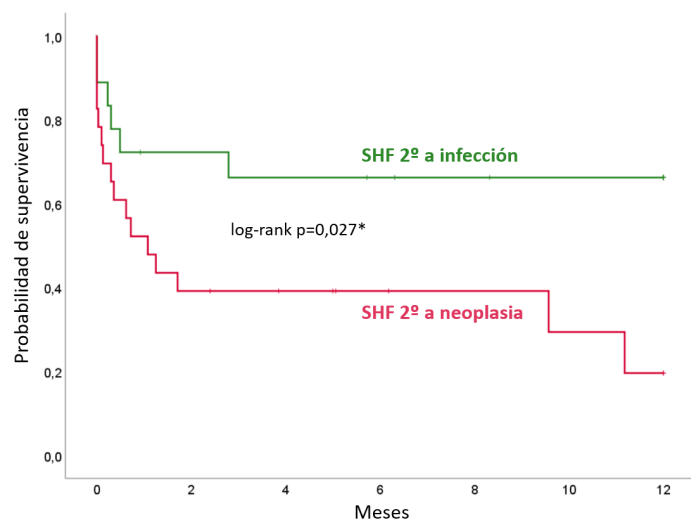


Figura 2. Comparación de supervivencia global en el primer año en pacientes con SHF secundario

el 92,7% restante fueron secundarios, siendo las causas más frecuentes las neoplasias (45,1%) e infecciones (35,3%). El resto de etiologías se desglosa en la **Figura 1**.

Con respecto al tratamiento, los SHF primarios recibieron el protocolo habitual HLH-04 (Sociedad Española de SHF), que incluye etopósido, corticoides y ciclosporina; dos pacientes alcanzaron RC y se pudieron consolidar con trasplante alogénico. El tratamiento de los SHF secundarios fue dirigido a la causa subyacente. De los pacientes que pudieron recibir tratamiento, el 42% alcanzaron respuesta completa (RC), con una mediana de 23 días hasta dicha respuesta, y únicamente el 13% de los mismos presentaron una recaída posterior.

Con una mediana de seguimiento de 8 meses para los pacientes vivos, la supervivencia global a al año del diagnóstico en la serie global fue del 40%. Los pacientes con SHF secundario a neoplasia presentaron una supervivencia global en el primer año significativamente inferior a los secundarios a infección (30,4% vs 66,7%; $p = 0,027$; **Figura 2**). Asimismo, cabe destacar que el 42% de los pacientes fallecieron en el primer mes desde el diagnóstico y que el 27% se diagnosticaron mediante necropsia, por lo que no llegaron a iniciar tratamiento.

Conclusiones: En el SHF primario el único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante alogénico. Por otra parte, en el SHF secundario resulta clave una alta sospecha diagnóstica que permita la identificación y tratamiento de la etiología subyacente. El pronóstico de la enfermedad continúa siendo muy desfavorable, por lo que los esfuerzos se deben centrar en el diagnóstico precoz y la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

LXIV CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

38th WORLD CONGRESS OF THE ISH

Barcelona, 6-8 de octubre, 2022

SEHH - BANCO DE SANGRE Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL

PO-001

FORMACIÓN CONTINUADA Y EVOLUCIÓN DEL PROGRAMA PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM) EN UN HOSPITAL COMARCAL.

Ortiz Martín Irene¹, Zalba Marcos Saioa², Martín Rodríguez Elena¹, Cerdán Rodríguez Gabriel¹, Aguirre Urzaiz Herminia¹, Laplaza Santos Clara¹, Varela Egocheaga Jose Ramón¹, Artajona Rosino Alicia¹, Abinzano Guillen Marisa¹, García-Erce Jose Antonio³

¹Hospital García Orcoyen, Navarra, Spain; ²Hospital Universitario de Navarra, Navarra, Spain; ³Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Introducción: La implantación de programas de PBM suponen un cambio en el manejo de la sangre en relación con hábitos adquiridos por el personal sanitario de muchos años, junto con la necesidad del trabajo multidisciplinar, para conseguir su valor en la mejora continua, consideramos imprescindible mantener a todo el personal implicado actualizado en las nuevas evidencias y conocedor de los resultados de su actividad con la constante revisión de sus propios resultados.

Material Y Métodos: Se ha revisado la evolución transfusional de los últimos 5 años, tras la puesta en marcha de programas de formación y concienciación sobre el uso adecuado de componentes sanguíneos con un programa interno de formación continuada en un hospital de 130 camas.

Resultados: La transfusión ha continuado con un criterio restrictivo cada vez más estricto, reduciéndose el porcentaje de sobre-transfusión. Siendo la transfusión unitaria mayoritaria, a pesar de un de calaje en la primera ola de la pandemia COVID 19.

Actividad/ Formación Hospitalaria PBM	Año
Presentación de los datos de la evolución transfusional en función de la actividad junto con resultados de los programas PBM de forma semestral en la reunión del Comité Hospitalario de Transfusión	2017, 2018, 2019, 2020, 2021
Curso Actualización en el Tratamiento de la anemia y la medicina transfusional	2017
Curso Protocolo de Transfusión Masiva y Transfusión en Situaciones Especiales	2018
Curso Actualización en Transfusión	2019
Curso Actualización en el Tratamiento de la anemia y la medicina transfusional	2019
Curso Seguridad Transfusional	2019
Curso Actualización en PBM	2020
Curso Seguridad Transfusional y Hemovigilancia	2020
Curso Hemoterapia y COVID	2020
Curso Hematología en Ginecología y Obstetricia	2021
Curso PBM en Traumatología	2021

Actividad Transfusional	2017	2018	2019	2020	2021
Unidades CH transfundidas	900	740	500	555	567
% Transfusión 1CH	30	16	63	51	68
% Transfusión 2CH	67	66	29	45	23
% Transfusión >3CH	3	10	5	4	9
Hb media pre-transfusión (g/dl)	7,8	7,7	7,6	7,3	7,1
Hb media post-transfusión (g/dl)	10	9,8	9,4	9	8,6
% Sobretransfusión (Hbpost-transfusional >=10g/dl)	37	29	18	7	6

Conclusiones: La implicación de los responsables del programa PBM en la formación y concienciación continua de todo el personal ha conseguido que el hospital cuente con un programa PBM consolidado y en continua mejora, manteniendo la implicación incluso durante la difícil situación sanitaria causada por la pandemia COVID.

– El objetivo de la mejor evolución clínica de los pacientes y la optimización de los recursos ha culminado con la obtención del premio al mejor hospital sin cirugía cardíaca con mejores resultados en el índice sintético MAPBM 2021 (proyectos PBM de Bench Marking Nacional).

PO-002

EFICACIA DE LA FERROTERAPIA INTRAVENOSA COMO ESTRATEGIA DE "PATIENT BLOOD MANAGEMENT" (PBM) EN LA CONSULTA DE ANEMIA PREOPERATORIA.

De Felipe Nogueras Blanca¹, Tenorio Nuñez María Concepción¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Jiménez Martín Ana¹, Vallés Carboneras Ana¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, Bolea Jarreta Lucía¹, López Jiménez Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹HU Ramón y Cajal

Introducción: La detección y tratamiento de la anemia preoperatoria son pilares fundamentales de los programas de Patient Blood Management(PBM); de este modo, cifras de hemoglobina(Hb)<13g/dL se han visto ampliamente asociadas a una mayor morbi-mortalidad. Sin embargo, el papel de la ferroterapia en pacientes pre-quirúrgicos resulta controvertido en algunos ámbitos. El objetivo de este trabajo es analizar el papel de la administración de hierro intravenoso en ese contexto.

Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo unicéntrico en el que se ha incluido a 84 pacientes pendientes de cirugía por parte de Traumatología y Cirugía General, derivados a consulta de anemia preoperatoria, desde diciembre de 2020 a diciembre de 2021. Se han excluido pacientes que no fueron intervenidos, pacientes que no recibieron ferroterapia, pacientes que recibieron hierro oral y pacientes que presentaban otro defecto carencial; quedando un tamaño muestral final de 61 pacientes. Se ha definido anemia como cifras de Hb<13g/dL; se ha definido ferropenia como ferritina<15mg/dL y/o saturación transferrina<10% y/o receptor soluble transferrina>2,3mg/L.

Resultados: De los 61 pacientes que reciben ferroterapia intravenosa, un 60,7%(37/61) presentan ferropenia. No se observan diferencias

		Ferropenia	No Ferropenia	p (IC 95%)
Edad (años)		71	69	0,64
Sexo	Masculino	12/37 (32,4%)	14/24 (58,3%)	0,08
	Femenino	25/37 (60,7%)	10/24 (41,7%)	
Tipo de Cirugía	Traumatología	15/37 (40,5%)	11/24 (45,8%)	0,12
	Cirugía General	22/37 (59,5%)	13/24 (54,2%)	
Tiempo hasta cirugía (días)		49	77	0,24
Cifras de Hb en primera consulta (g/dL)		10,2	10,7	0,11

Tabla 1: Características basales de los pacientes que reciben ferropenia intravenosa.

		Ferropenia	No Ferropenia	p (IC 95%)
Tasa de transfusión en el postoperatorio inmediato		17/37 (45,9%)	18/24 (75%)	0,02
Tasa de transfusión en el postoperatorio tardío		2/37 (5,4%)	17/24 (70,8%)	0,00

Tabla 2: diferencias en las tasas de transfusión de los pacientes que presentan ferropenia frente a los que no la presentan, recibiendo todos ferropenia intravenosa.

estadísticamente significativas en cuanto a distribución de edad, sexo, tiempo hasta la cirugía, tipo de cirugía (Cirugía General: 80% cáncer colorrectal; Traumatología: 96% recambios protésicos) y cifras de hemoglobina iniciales.

De los 61 pacientes incluidos, 50 presentan un control de Hb previo a la cirugía. Un 88%(44/50) presentan Hb<13g/dL previa a la intervención, con una cifra de Hb media de 11,8g/dL(8,4-14,5). Se objetiva que los pacientes que reciben ferropenia intravenosa y presentan déficit de hierro incrementan 2,04g/dL de media sus cifras de Hb mientras que en aquellos que no presentan ferropenia el incremento es de 0,58g/dL(p 0.000). Por otro lado, estas cifras de Hb disminuidas previas a la cirugía se asocian con mayores tasas de transfusión tanto en el postoperatorio inmediato como tardío(p 0.000 y p 0.001).

Las tasas de transfusión en el período postquirúrgico inmediato(hasta 48h) fueron de 45,9%(17/37) para los pacientes que presentaban ferropenia y de 75%(18/24) para los pacientes que no presentaban déficit de hierro(p 0.023).

Las tasas de transfusión en el período postquirúrgico tardío(48h-30 días) fueron de 5,4%(2/37) para los pacientes que presentaban ferropenia y de 70,8%(17/24) para los pacientes que no presentaban déficit de hierro(p 0.000).

Hasta un 54,1%(33/61) de los pacientes son derivados con menos de 21 días hasta la cirugía. Se han observado diferencias estadísticamente significativas(p 0.011) entre la tasa de transfusión en el postoperatorio inmediato y un período de derivación <21 días; de modo que un 68,6%(24/35) de las transfusiones se han producido en pacientes que fueron atendidos con menos de tres semanas de antelación.

Conclusiones: Tras el estudio de nuestra cohorte, parece que los pacientes con ferropenia se benefician de la administración de hierro intravenoso, disminuyéndose el número de transfusiones y produciéndose un incremento significativo en las cifras de hemoglobina, no así con los pacientes que no presentan dicho déficit. Además, parece que la derivación con al menos 21 días de antelación resulta fundamental para disminuir las tasas de transfusión, de ahí la importancia de adecuar circuitos ágiles de derivación y mantener una adecuada coordinación entre los diferentes servicios, para la optimización de los programas de anemia preoperatoria, englobados dentro de la implementación del PBM.

PO-003

EXPERIENCIA OBTENIDA EN NUESTRO CENTRO CON LA PUESTA EN MARCHA DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE HEMOGLOBINA PERIOPERATORIA.

Gemperle Ortiz Natalia María¹, Mata Treviño Irene¹, Angós Vázquez Sonia¹, Ortiz López Alicia¹, Rivas Estabén Irene¹, Murillo Cortés Victoria¹, Moles Guerrero María del Mar¹, Viléla Carmen¹, Alquezar Elena¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Moreno Chulilla Jose Antonio¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Introducción: La anemia se asocia a un aumento de la morbimortalidad perioperatoria, así como a una mayor probabilidad de transfusión que, a su vez, incrementa el riesgo de muerte, infección y estancia hospitalaria. El PBM consiste en la elaboración de una estrategia multidisciplinar centrada en el paciente para la optimización de la hemoglobina

preoperatoria cuya finalidad es disminuir la morbimortalidad intrahospitalaria, mejorar el pronóstico y la recuperación de los pacientes, reducir los costes y prevenir o evitar la sobretransfusión en cirugía programada aumentando la disponibilidad de hemoderivados.

Nuestro objetivo es comprobar su eficacia valorando, según la causa de la anemia y el tratamiento administrado, el aumento en la cifra de Hb preoperatoria y la reducción de las necesidades transfusionales.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza) en el que se incluyeron 90 pacientes remitidos desde el servicio de Anestesia desde abril hasta marzo de 2021. Recogimos datos demográficos (edad) y analíticos (Hb inicial, prequirúrgica y postquirúrgica, ferritina e índice de saturación de transferrina iniciales) de la historia clínica electrónica (tipo de intervención y fecha prevista). Adicionalmente, utilizando la plataforma e-Delphyn® comprobamos si los pacientes habían precisado transfusión de concentrado de hematies (CH) 48 horas antes o hasta 4 días tras la intervención, así como el número de bolsas transfundidas. El tratamiento se basó en la administración de hierro oral (FeO) o intravenoso (FeIV), VitB12/Ac fólico y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en dependencia del tipo de anemia. Por último, realizamos un análisis estadístico de los datos (Microsoft Excel 2013).

Resultados: Más de la mitad de los pacientes tenían entre 64 y 84 años (53,3%), pero fueron remitidos con edades desde 34 hasta 90 años. La distribución por sexos fue similar, 48,8% varones y 51,1% mujeres. El 50% presentaba anemia de etiología digestiva (97,7% de origen oncológico) y el 17,7% tenían origen urológico tratándose también la mayoría de pacientes oncológicos (87,5%). El resto fueron intervenciones ginecológicas (21,1%), traumatológicas (2,2%) y de oftalmología y neurocirugía entre otras. Por otro lado, cabe mencionar que el 62,2% de los pacientes fueron remitidos con anemia leve, el 35,5% moderada y el 15,5% grave. La mayoría presentaban anemia ferropénica (38,8%) seguida de anemia mixta (carencial e inflamatoria) (23,3%) y de trastorno crónico (22,2%). Todos menos un paciente (98,8%) recibieron tratamiento con FeIV, el 91,1% exclusivamente con carboximaltosa férrica (entre 500 y 3500 mg según el grado de ferropenia), 3,3% con hierro sacarosa (entre 200 y 600 mg) y 3,3% con ambos. Además, el 75,5% recibió también epoetina alfa (de 1 a 5 dosis de 30.000UI según el grado y tipo de anemia). La mediana de tiempo hasta la cirugía fue de 16 días y el promedio de aumento de hemoglobina fue de 1,56 g/dL. El 84,4% de la población analizada no precisó soporte transfusional.

Conclusiones: A pesar de la complejidad que supone la puesta en marcha de un programa de PBM, su implementación ha demostrado mejorar de manera significativa los niveles de hemoglobina preoperatoria disminuyendo la necesidad de soporte transfusional.

Yo, Natalia Gemperle, con DNI 02718283M, declaro que no tengo conflicto de intereses.

PO-004

EXPERIENCIA DURANTE 5 AÑOS DE OPTIMIZACIÓN PERIOPERATORIA DE HEMOGLOBINA CON HIERRO CARBOXIMALTOSA EN PACIENTES DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DIGESTIVA

Sar Fuentes Paula¹, Cobas Freire Ángeles¹, Lorenzo Vizcaya Álvaro¹, Ares Aldariz María José¹, Fontela Salvador Alicia¹, Folgueira González Margarita¹, Calviño Suárez Michael¹, López González Lucía¹, Luque Romero Mercedes², Dorado López Andrea¹, García-Bordallo Collado Daniel¹, González Suárez Laura¹, Holgado del Águila Paula¹, Ferrero Díaz Sara¹, Knight Asorey Teresa¹, Sánchez Sánchez María José¹, Varela Pérez Mercedes¹, Lavilla Rubira Esperanza¹, Arias Sampedro Jesús¹

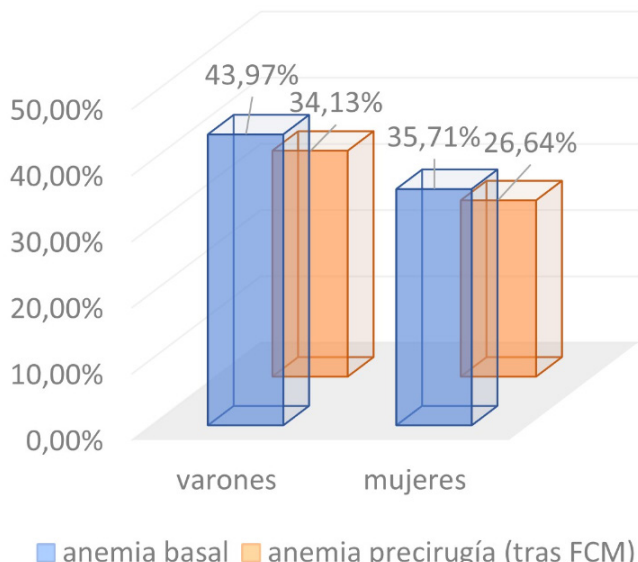
¹Hospital Universitario Lucus Augusti; ²Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

Introducción: Anemia, hallazgo frecuente en el estudio preoperatorio de cirugía oncológica digestiva(COD)^{1,2}. Numerosos estudios demuestran asociación entre anemia y transfusiones sanguíneas alogénicas con peores resultados a nivel de morbimortalidad, efectos adversos...

Existen estrategias para reducir la transfusión: las Patient Blood Management (PBM)^{3,4,5}, a nivel pre/intra y postoperatorio. Entre las PBM preoperatorias está tratar la anemia, hay distintos manejos incluyendo tratar la deficiencia de hierro. No existen protocolos estandarizados.

Presentamos un protocolo realizado en nuestro hospital, implementando como PBM el uso de hierro carboximaltosa intravenoso(FCM)⁶ en COD.

Evolución de anemia tras uso de FCM



Conclusión: Los resultados obtenidos en mejoría de Hb, reducción de transfusiones y estancia hospitalaria desde el tratamiento con FCM como PBM parecen avalarla y animan a mantener este tipo de estrategias de manera protocolizada.

Referencias

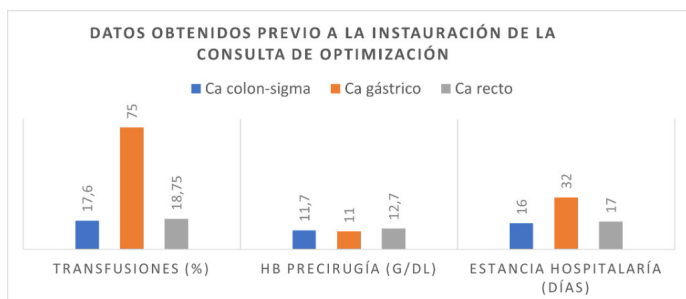
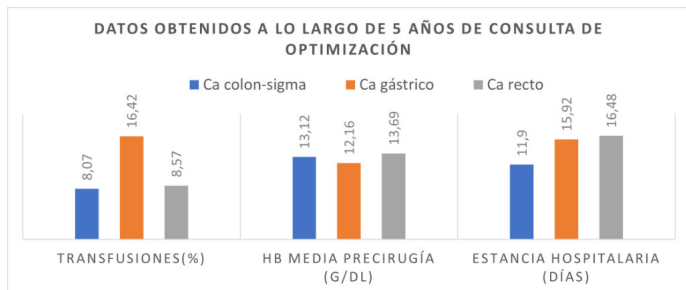
1. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. Kotzé et al. British Journal of Haematology, 2015, 171, 322-331.
2. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: A pragmatic approach. Muñoz et al. World J Gastroenterol 2014 February 28; 20(8): 1972-1985
3. The 2013 update of the "Seville Document. Liumbruno et al. Blood Transfus 2013; 11: 481-3.
4. Making patient blood management the new norm(al) as experienced by implementors in diverse countries. Hofmann et al. BMC Health Services Research (2021) 21:634.
5. Hemoglobin matters: Perioperative blood management for oncology patients. Stephens et al. Canadian Oncology Nursing Journal. Vol 31, Issue 4, 2021.
6. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. Calleja et al. Int J Colorectal Dis (2016) 31:543-551.
7. Fast-Track multimodal rehabilitation programs in laparoscopic colorectal surgery. Ruiz-Rabelo et al. Elsevier Vol 80, num 6, pgs 361-368

PO-005

EFFECTOS DE LA OPTIMIZACIÓN DE HEMOGLOBINA PREOPERATORIA EN CIRUGÍA DE CÁNCER COLORRECTAL A TRAVÉS DE UN PROGRAMA DE PATIENT BLOOD MANAGEMENT EN NUESTRO CENTRO

Arenas Rodríguez P¹, González del Castillo LM¹, Acosta Fleitas C¹, Navarrete Bullón L¹, Cabezas de la Cruz MA¹, Morales Curbelo A¹, López Rodríguez JF¹, Borrero Borrego A¹, Barbero Sánchez JM¹, Vidal Ballester V¹, Ruiz Martín A¹, Sánchez Chamizo C¹, García-Talavera Hernández R¹, Santana Santana D¹, Guerra Domínguez L¹, Gómez Casares MT¹

¹Hospital Universitario Doctor Negrín



Métodos: Estudio observacional prospectivo con cohorte de 862 pacientes con COD vistos en consulta del servicio de Hematología y Hemoterapia entre enero de 2016 y diciembre de 2020 en el Hospital Universitario Lucus Augusti, en programa multidisciplinar⁷.

En consulta valoramos: hemograma, reticulocitos, bioquímica con perfil ferrocínético, folato, B12, PCR. Según resultados indicamos FCM en aquellos pacientes que presenten anemia y/o ferropenia, dosis según:

$\text{Déficit total Hierro (mg)} = \text{Peso corporal (Kg)} \times 0,24 \times (\text{Hb deseada} - \text{Hb real-g/dL}) + \text{Hierro de depósito}$

*Hierro de depósito = 15 mg/Kg (si peso corporal <35Kg) y 500mg si peso corporal >35Kg

Objetivo principal: descripción de población evaluada durante el periodo indicado, y analizar eficacia de la estrategia PBM, en términos de mejoría de hemoglobina preoperatoria, reducción de transfusión y estancia hospitalaria. Dada literatura variable, se compara la cohorte descrita con 108 pacientes de nuestro hospital con COD en los 6 meses previos a instauración de consulta.

Resultados: 862 pacientes evaluados durante 5 años. Los datos obtenidos en cuanto a presencia de anemia, transfusiones y estancia hospitalaria se muestran en las Figuras 1, 2 y 3.

Tabla 1. Descriptivo de pacientes	
Nº pacientes	246
Sexo (n paciente)	
Hombre	155
Mujer	91
Edad (años)	
Mediana	69.3
Rango	29-90
Localización del tumor (n pacientes)	
Colon derecho	73
Colon izquierdo	147
Colon transverso	22
Duodeno	4
Tipo de déficits (n pacientes)	
AF	114
AF+ def B12 y/o fólico	17
Ferropenia	52
Ferropenia + déf B12 y/o fólico	17
Déficit B12 y/o fólico	5
Sin déficits	51

Tabla 2. Descripción del protocolo	
Tratamiento recibido (n pacientes)	
Hierro carboximaltosa	18
Hierro carboximaltosa + epoetina beta	31
Hierro carboximaltosa + epoetina beta + hierro oral	98
Epoetina beta + hierro oral	9
Hierro oral	10
Vitamina B12 y/o fólico	5
Hierro carboximaltosa + VitB12 y/o fólico	19
Hierro carboximaltosa + epoetina beta + VitB12 y/o fólico	15
No precisaron tratamiento	51
Tiempo hasta optimización (días)	
Mediana	21
Rango	(5-56)
Tiempo de ingreso	
Mediana	7.4
Rango	(2-28)
Complicaciones (n pacientes)	
Ileo adinámico postoperatorio	17
Infección	14
Sangrado (intra y postoperatorio)	18
Reintervención quirúrgica	9
Deshiscencia sutura	2
Aloinmunización postransfusional	1

Introducción: La anemia es una de las manifestaciones más frecuentes del cáncer colorrectal (CCR). Su presencia en el preoperatorio se asocia a un mayor requerimiento de transfusión de sangre alogénica (TSA). La combinación de ambas se relaciona con un peor pronóstico perioperatorio (aumento de complicaciones y estancia media). La optimización preoperatoria de hemoglobina (Hb) en pacientes con CCR ha demostrado reducir el número de TSA innecesarias.

Con este objetivo, se puso en marcha en nuestro centro un protocolo destinado al tratamiento de la anemia preoperatoria en pacientes afectos de CCR candidatos a tratamiento quirúrgico, englobado dentro de un programa de "Patient Blood Management".

Material y métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en el protocolo PBM para CCR entre septiembre 2018 a marzo de 2022. Analizamos los datos demográficos, Hb pre-optimización y previo a la cirugía, durante estancia hospitalaria y al alta, tratamiento administrado, tiempo medio en realizar la optimización, concentrados de hematíes (CH) transfundidos desde el inicio del protocolo, antes de la intervención, a las 24 horas y durante el resto del ingreso hasta el alta hospitalaria, así como días de ingreso y complicaciones durante el mismo.

Se incluyeron 246 pacientes (155 hombres, 91 mujeres), con una mediana de edad de 69.3 años, con CCR en diferentes localizaciones (tabla 1). De éstos, 114 presentaban solo anemia ferropénica (AF), 17 AF y déficit B12 y/o fólico, 52 solo ferropenia, 17 ferropenia y déficit B12 y/o fólico, 5 déficit de fólico y/o B12 y 51 ningún déficit.

Precisaron tratamiento 195 pacientes, utilizando diferentes combinaciones terapéuticas (tabla 2), según el déficit y características del paciente (hierro carboximaltosa, epoetina beta, fólico oral, vitamina B12 IM y/o hierro oral).

Para valorar la eficacia del protocolo se consideraron los siguientes items:

- tasa de TSA: n° pacientes TSA/100
- índice de TSA: n° CH transfundidos/n° pacientes transfundidos
- fallo protocolo: Hb < 12 g/dL 24 horas antes de la cirugía.

Resultados: En los pacientes que precisaron tratamiento de optimización se evidenció:

- Un incremento medio en la Hb previa a la intervención en 2,7 g/dL respecto a la inicial.
- El tiempo medio utilizado para optimizar a los pacientes fue de 21 días.
- La media de tratamiento recibido fue de 4 viales de hierro carboximaltosa (500 mg)
- 2 viales de epoetina beta 30.000 UI
- Estancia media: 7,4 días (1-28)

En 56 pacientes falló el protocolo. En algún momento del mismo, 37 pacientes precisaron TSA: 10 durante la optimización, 10 previo a la cirugía (por Hb

Fallecieron 32 pacientes: 22 por progresión de la enfermedad, 1 por complicaciones postquirúrgicas, 1 por ictus, 5 por pérdida de seguimiento.

51 pacientes no se intervinieron (40 desestimados por estadio avanzado, 5 pendiente de fecha tras finalizar optimización, 6 por estar recibiendo neoadyuvancia previa).

Conclusiones: El abordaje precoz de la AP en pacientes sometidos a cirugía por CCR tras la implantación del programa de PBM ha permitido reducir tanto la tasa como el índice TSA (19.4% al 15%, 2.82 a 1.7 respectivamente), así como la estancia hospitalaria (de 15.86 a 7.4 días) en nuestra serie de pacientes.

PO-006

TRANSFUSIÓN EN LA UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL. DESARROLLO DE UN PROGRAMA DE PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Lopez de Ugarriza Paula¹, Paz Fernandez Marta², Hernandez de Castro Isabel Asunción¹, Porro Camarero Alberto¹, Florez Meana Gabriel¹, Rodriguez de Miñon Carmen¹, Sanchez Diaz Ignacio¹, Martinez Revuelta Eva¹, Garcia Gala Jose Maria¹, Fernandez Rodriguez Angeles¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias; ²Universidad de Oviedo

Introducción: Patient Blood Management (PBM) es una aproximación sistemática basada en la evidencia cuyo objetivo es optimizar el manejo de los pacientes y la transfusión para asegurar el cuidado del paciente efectivo y de calidad. Existe poca bibliografía sobre la utilidad del PBM en los Servicios de Urgencias hospitalarios (SUH). El objetivo del estudio fue analizar las características de los pacientes que recibieron concentrados de hematíes (CH) en los SUH y valorar posibles estrategias PBM.

Método: Estudio analítico, observacional, transversal de pacientes transfundidos con CH en el SUH de un hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron CH en el SUH en el mes de enero de 2022. Los datos fueron analizados por el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se estudiaron 131 episodios transfusionales, 216 CH transfundidos a 110 pacientes. Edad media 72,29 años (DS 18,37) y 44,3% mujeres. Media del índice de comorbilidad de Charlson 6,08 (DS 2,93). Los diagnósticos principales de la solicitud fueron anemia (92,4%) y hemorragia (2,3%). Sin embargo, según la historia clínica eran anemia (74,8%), sangrado (21,4%) y otros (3,8%). El 48,1% de los pacientes tenían anemia como antecedente personal. El 25,6% realizaba tratamiento anticoagulante oral: 11,2% con antivitaminas K (AVK) y 14,4% con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). El motivo de transfusión fue hemorragia en el 32,2% de los anticoagulados vs 18,9% de no anticoagulados (p=0,122). No hubo diferencias en cuanto a cifra de hemoglobina (Hb) entre los dos grupos. Sangraron más los AVK vs ACOD (38,5% vs 27,8%; p 0,53). Un 33,6% de los pacientes había recibido hierro (Fe) en el último año y un 21,4% se habían transfundido en los tres meses previos. La media de Hb fue 6,9 g/dL (DS 1,4); mediana 7 g/dL, p25 5,9 g/dL y p75 7,9 g/dL. La media de Hb de los pacientes con sangrado era 7,7 g/dL (DS 1,6) frente a anemia 6,7 g/dL (DS 1,3) p=0,001. La incidencia de efectos adversos (EA) asociados a transfusión se describe en la tabla 1. No se observó correlación entre el índice de Charlson y cifra de Hb, motivo de transfusión ni incidencia de EA. La insuficiencia cardiaca (IC) fue el EA más frecuente, 6 pacientes (4,58%). El tiempo de infusión mayoritariamente fue 60-90 minutos (52,04%). Los tiempos de infusión de pacientes con IC se recogen en la tabla 2. El 71% de pacientes recibió diurético antes (23,7%) o después de la transfusión (47,3%). Los EA en pacientes sin diurético se observaron en 1,8%, con diurético 13,2% p=0,01. En el 56% de los episodios transfusionales el paciente recibió 2 CH. Los pacientes fueron alta a do-

Efecto secundario	n	%
Insuficiencia Cardíaca o descompensación de IC previa	6	4,58
Descompensación de hepatopatía crónica	2	1,52
Pico febril	1	0,76
Disnea de causa no explicada 21 días después de la transfusión	1	0,76
Neumonía con componente congestivo 1 mes después de la transfusión	1	0,76

Paciente	Número de CH	Tiempo infusión (horas)		
		CH 1	CH 2	CH 3
1	2	2	1	
2	2	2	1,5	
3	1	2		
4	2	2,5	1	
5	3	1,5	3	3

micilio (40,5%) e ingreso hospitalario (59,5%); con sangrado ingresaron el 75% y por anemia, el 55% (p 0,06).

Conclusiones: Los EA asociados a transfusión observados en nuestro estudio fueron mayores a los reportados en la literatura. La implantación de estrategias PBM en los SUH podría mejorar la atención a los pacientes siendo la transfusión de un único CH o la administración de Fe intravenoso opciones a tener en cuenta.

PO-007

REDUCCIÓN DEL SOPORTE TRANSFUSIONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y B-TALASEMIA EN TRATAMIENTO CON LUSPATERCEPT. EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN HOSPITAL COMARCAL.

Introducción: Luspatercept, un agente novedoso aprobado por la EMA, FDA y Agencia Española del Medicamento, mejora la eritropoyesis tardía al neutralizar ciertos ligandos de la superfamilia de TGF-β y así inhibir la señalización aberrante de Smad2/3, reduciendo el soporte transfusional en pacientes con síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo (SMD-SA) y B-Talasemia (pendiente de precio de reembolso por el Sistema Nacional de Salud, lo que limita su utilización de forma generalizada). El objetivo del presente trabajo es aportar nuestra experiencia con luspatercept en la reducción del soporte transfusional en pacientes con las indicaciones aprobadas.

Métodos: Estudio prospectivo, descriptivo unicéntrico que evalúa la eficacia (a través de la reducción numérica de concentrado de hematies -CH- infundidos) de un paciente con SMD-SA y otro con B-Talasemia con alta demanda transfusional. Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos.

Resultados: Paciente de 72 años con diagnóstico de B-Talasemia con alta demanda transfusional (3-4 CH/mes) y tratamiento quelante con deferasirox. En 11-2021 iniciamos tratamiento con luspatercept SC 1 mg/kg/21 días (Hb al inicio de tratamiento: 5.5 g/dl) con posterior progresión de dosis a 1.25 mg/kg/21 días a la sexta semana. Tras 16 semanas de tratamiento, se observa reducción del soporte transfusional del 33.3% (15 CH los 4 meses previos a inicio de tratamiento, 10 CH los 4 meses posteriores, Hb tras 4 meses de tratamiento: 6.7 g/dl). Paciente de 68 años diagnosticada en 10-2015 de SMD-SA tratada inicialmente con eritropoyetina, con pérdida de respuesta y alta demanda transfusional posterior (3-4 CH/mes) y tratamiento quelante con deferoxamina (intolerancia a deferasirox). En 11-2021 iniciamos tratamiento con luspatercept SC 1 mg/kg/21 días (Hb al inicio de tratamiento: 6.5 g/dl) con

progresión de dosis a la sexta semana (1.33 mg/kg/21 días) y duodécima semana (1.75 mg/kg/21 días). Tras 16 semanas de tratamiento, se observa reducción del soporte transfusional del 35.7% (14 CH los 4 meses previos al inicio de tratamiento, 9 CH los 4 meses posteriores, Hb tras 4 meses de tratamiento: 7.5 g/dl).

Conclusión: A pesar de lo preliminar de los datos presentados, concluimos que luspatercept es una opción válida para reducir la dependencia transfusional en pacientes con SMD-SA y B-talasemia.

PO-008

ANÁLISIS DEL CONSUMO DE INMUNOGLOBULINAS EN NUESTRO HOSPITAL EN LOS ÚLTIMOS 6 AÑOS

Alonso del Río Rodrigo¹, López Prieto Claudia¹, Arnaiz Martin Irene¹, Chen Shijie¹, Díez Fernandez Raúl¹, Herrera Federico¹, Benito Para Laurentino¹, Chica Gullón Esther¹

¹Hospital Universitario de Getafe

Introducción: Los preparados de inmunoglobulinas humanas (Igs) son concentrados purificados de IgG policlonales obtenidos por fraccionamiento industrial de plasma humano de donantes sanos, por lo que su suministro es limitado. La demanda cada vez mayor hace necesario racionalizar su uso, para garantizar la disponibilidad en aquellos pacientes donde siguen siendo la única opción de tratamiento.

Métodos: estudio observacional retrospectivo descriptivo del consumo de Igs en el Hospital Universitario de Getafe (HUG) entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Se ha analizado número de paciente, servicio peticionario, presentación, indicación, unidades y gramos dispensados, consultando la historia clínica electrónica y la información facilitada por el servicio de Farmacia a través del programa Farmatools. Utilizamos los Criterios para el uso racional de inmunoglobulinas humanas del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) para definir el nivel de urgencia de las indicaciones (NUI): 1-2 (sin alternativa terapéutica o fracaso de ella) y 3-4 (con alternativa terapéutica).

Resultados: El consumo de Igs en nuestro centro (tabla 1), presenta un aumento progresivo, con excepción de los años 2018 y 2020. El servicio de Neurología es el principal peticionario (tabla 2). En cuanto a las indicaciones (tabla 3) las inmunodeficiencias (ID) son las más frecuentes, seguidas por la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) y las trombopenias inmunes (TI). Al clasificar según el NUI se muestra que la mayor proporción corresponde al nivel 1-2.

Conclusión: Las Igs son una opción terapéutica en muchas patologías y su consumo anual va en aumento. En nuestro centro se observa esa

Tabla 1.

Consumo Igs	2016	2017	2018	2019	2020	2021
HUG IV(gr)	16520	16440	9388	16265	7520	20023
HUG sbc(gr)	115	987	2414	3241	3591	1680
HUG Total(gr)	16635	17427	11532	19506	11111	21703
España total(gr)	3.369.361	3.756.145	4.443.064	4.718.967	-	-
HUG(gr/1000 hab)	73,5	76,2	50,8	82,7	46,6	91,7
España(gr/1000 hab)	72,8	81,0	95,8	101,8	-	-

Tabla 2. Porcentaje de Igs por servicio y año.

Servicio Peticionario	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Hematología (%)	41	42	37	42	43	26
Neurología (%)	50	52	54	46	45	52
UCI (%)	2	3	3	4	4	4
Medicina interna (%)	1	>1	2	2	5	10
Otros (%)	6	2	4	6	3	8

Tabla 3. Uso de Igs según indicaciones y NUI, 2016-2021.

	Porcentaje del total de Igs (%)	
Por Indicación	ID 1rías	17,6
	ID 2rías	14,8
	PDIC	19,2
	TI	9,4
	Neuropatía motora multifocal	6,1
	Ganglionopatía	5,5
	Guillain Barré y variantes	4,3
	Otras Neuropatías	13,5
	Otras Hemopatías	0,9
Por NUI	Otras/Sin datos	8,7
	1-2	84,1
	3-4	11,4
	Sin datos	4,5

tendencia en los últimos 6 años, obviando el 2020, en probable relación a la pandemia COVID19. Sin embargo el consumo ajustado a la población de referencia, está por debajo del medio en nuestro país. El uso de Igs subcutáneas, una alternativa segura, eficaz y cómoda muestra un aumento progresivo, con excepción de 2021, por déficit de suministro. Las indicaciones más frecuentes son las IDs, la PDIC y las TI. En estas patologías las Igs tienen alto grado de recomendación, lo cual se refleja en un NUI 1-2 del 84%. Dado el desbalance entre suministro y demanda de Igs es importante racionalizar su utilización, para garantizar la disponibilidad en aquellos pacientes con patologías donde son la única opción terapéutica.

PO-009

EVOLUCIÓN DEL CONSUMO Y GASTO EN INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS EN NAVARRA

Gutiérrez-Valencia Marta¹, Leache Alegría Leire¹, Saiz Fernández Luis Carlos¹, Erviti López Juan¹, Zalba Marcos Saioa², Antelo Caamaño María Luisa³, Sarobe Carricas Maite⁴, García Erce José Antonio⁵

¹Sección de Innovación y Organización, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Navarra (HUN), Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona (Navarra); ³Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Continuidad Asistencial, Hospital Universitario Navarra (HUN), Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona (Navarra); ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Navarra (HUN), Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona (Navarra); ⁵Banco de Sangre y Tejidos de Navarra, Complejo Hospitalario de Navarra, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Introducción: Desde la introducción de las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) en la práctica clínica, su uso se ha extendido a numerosas patologías. Su limitada disponibilidad por tratarse de un hemoderivado y por los crecientes problemas de abastecimiento, y su elevado coste, hacen necesario monitorizar el consumo de este producto para tomar las medidas necesarias para lograr un empleo óptimo. El objetivo fue analizar la evolución del consumo y gasto en IgIV en los últimos años en todos los hospitales públicos de Navarra, desagregando por centros y servicios médicos.

Métodos: Se obtuvieron los datos de consumo de IgIV a través de los registros de dispensaciones de medicamentos desde el año 2016 al 2021 y los gastos asociados en los distintos centros y servicios. Se transformaron los datos de unidades dispensadas de las distintas presentaciones a gramos de Ig para obtener los datos acumulados.

Resultados: Desde 2016 se ha observado un uso ascendente de IgIV, con un consumo de 53.330 g en 2016, 74.630 g en 2017, 71.306 g en 2018, 75.710 g en 2019, 86.155 g en 2020 y 84.607 g en 2021, lo que supone un aumento de un 58,6% en 6 años. El consumo del hospital terciario ha supuesto entre un 85 y un 94% del total en este periodo. Los consumos por año y por servicios médicos se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Evolución del consumo de Ig desde 2016 a 2021 (gramos)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Hematología	21.910	29.595	29.735	33.175	38.513	33.933
M. Intensiva	1560	1090	1880	1660	1070	430
M. Interna	8930	15.915	14.795	10.235	6900	7540
Neumología	2100	2270	1840	1780	2220	2190
Neurología	13.960	20.655	17.240	19.750	27.660	30.475
Pediatría	1790	2000	2766	4060	4512	3990
Reumatología	2240	2445	2165	2520	1850	4180
Otros	840	660	885	2530	3430	1871
Total	53.330	74.630	71.306	75.710	86.155	84.608

El consumo aumentó entre 2016 y 2021 en los servicios de Hematología (54,9%), Neumología (4,3%), Neurología (118,3%), Pediatría (122,9%), Reumatología (86,6%) y otros (122,7%); mientras que disminuyó en Medicina Intensiva (-72,4%) y Medicina Interna (-15,6%).

El coste económico de las IgIV, teniendo en cuenta el consumo y el coste del producto, también se ha incrementado en los últimos años: 1.907.509€ en 2016, 2.342.805€ en 2017, 2.121.025€ en 2018, 2.223.775€ en 2019, 2.609.340€ en 2020 y 2.707.659€ en 2021. El coste total en los últimos 6 años es de 13.912.113€.

Conclusiones: El consumo de IgIV está aumentando de forma progresiva en los últimos años, y se produce en la mayoría de servicios

médicos que las emplean. Su monitorización y el control de su uso óptimo es fundamental para garantizar el acceso a este hemoderivado, con disponibilidad limitada y elevado precio.

Financiación: sin financiación

PO-010

IMPACTO DE UNA ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ALBÚMINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Leache Alegría, Leire¹, Gutiérrez Valencia, Marta¹, Saiz Fernández, Luis Carlos¹, Erviti López, Juan¹, Zalba Marcos, Saioa², Antelo Caamaño, María Luisa³, Sarobe Carricas María Teresa⁴, García Erce, José Antonio⁵

¹Sección de Innovación y Organización, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Navarra (HUN). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ³Servicio de Apoyo a la Gestión Clínica y Continuidad Asistencial, Hospital Universitario de Navarra (HUN). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Navarra (HUN). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ⁵Banco de Sangre y Tejidos de Navarra, Hospital Universitario de Navarra (HUN). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Introducción: La extensa utilización de la albúmina y la ausencia de evidencia científica sobre su beneficio en ciertas indicaciones hacen necesario establecer medidas para su optimización. El objetivo fue analizar el impacto de un proyecto dirigido a optimizar la utilización de albúmina en Navarra, realizado en el marco de una comisión de mejora de la práctica asistencial.

Métodos: En 2019 se llevó a cabo un proyecto multidisciplinar para analizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la albúmina en distintas indicaciones, a través del cual se establecieron los criterios para su uso adecuado.

Se analizaron los datos de consumo y gasto en albúmina en el periodo pre-intervención (años 2017-2019) y post-intervención (años 2020-2021).

Resultados: En pacientes críticos, el empleo de albúmina se restringió a pacientes con shock, coagulopatía traumática, pacientes quirúrgicos y quemados refractarios a cristaloides, no estando justificado su uso en pacientes con patología neurológica ni con hipoalbuminemia sin shock.

En enfermedad hepática, se estableció su uso tras paracentesis >5 litros y en pacientes con elevado riesgo de complicaciones. En peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se restringió a pacientes con bilirrubina >4 mg/dl y/o creatinina >1 mg/dl. En el síndrome hepatorenal se estableció su uso asociado a vasoconstrictores. En cirrosis y ascitis con edemas graves se redujo la cantidad máxima a administrar a 10 g/día. Su uso rutinario no se justifica en infecciones diferentes a PBE, hiponatremia ni en la prevención de encefalopatía hepática.

Se redujo la concentración de la albúmina empleada en las plasmaféresis del 5% al 4%. En cirugía cardíaca se sustituyó el empleo de albúmina por cristaloides para el cebado del circuito extracorpóreo.

En el periodo pre-intervención hubo un incremento de un 40,7% en el consumo de albúmina en 2019 respecto a 2017. Tras la intervención, el consumo se redujo un 12,4% en 2020 y un 19,4% en 2021 respecto a 2019 (figura 1).

En el hospital terciario, el consumo se redujo principalmente en UCI (-54%), Digestivo (-54%), Medicina Interna (-61%), Nefrología (-71%), y quirófano (-85%), mientras que aumentó principalmente en Hematología (+115%) (figura 2). El aumento del consumo de albúmina atribuido a Hematología se debió fundamentalmente a un incremento de los recambios plasmáticos como estrategia de contención del uso de

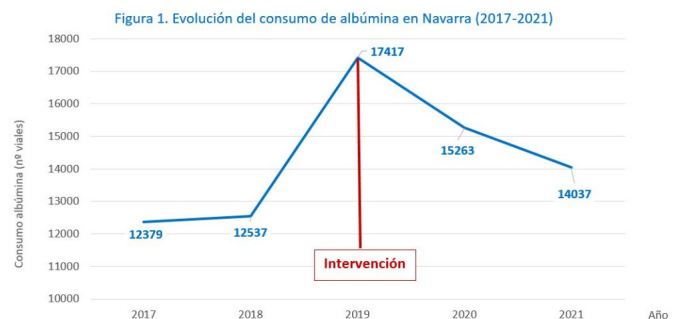
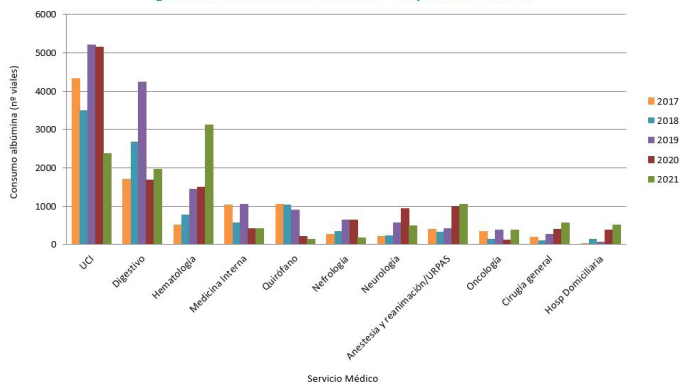


Figura 2. Evolución del consumo de albúmina por Servicio Médico



inmunoglobulinas y a cuestiones organizativas, ya que en los casos en los que los recambios plasmáticos pasaban a realizarse en Hospital de Día en vez de realizarse durante el ingreso, el consumo se imputaba al Servicio de Hematología.

Tras la intervención, el gasto estimado en albúmina se redujo de 348.347 € en 2019 a 280.740 € en 2021 (reducción de un 19,4%), asumiendo un coste de 20 €/vial.

Conclusiones: La optimización del uso de hemoderivados constituye una prioridad debido a su limitada disponibilidad. El establecimiento de criterios de uso a través de comisiones multidisciplinarias ha demostrado ser una estrategia efectiva para alcanzar esta finalidad.

PO-011

ALBÚMINA AL 4% VS 5% COMO FLUIDO DE REEMPLAZO PARA RECAMBIOS PLASMÁTICOS TERAPÉUTICOS (RPT) EN ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS.

Zalba Marcos Saioa¹, García Erce Jose Antonio², Antelo Caamaño, María Luisa¹, Aranguren Azparren, Alicia², Lacalle Aicua Laura¹, Gutiérrez Valencia Marta³, Leache Alegría Leyre³, Redondo Izal, Ana Margarita¹

¹Hospital Universitario de Navarra; ²Banco de Sangre y Tejidos de Navarra; ³Servicio Navarro de Salud

Introducción: El RPT es un procedimiento con múltiples indicaciones incluyendo enfermedades neurológicas y renales inmunomediadas. En estos procedimientos habitualmente se emplea albúmina al 5% como fluido de reposición, con el fin procesar 1-1,5 volemias.

La concentración de albúmina sérica oscila habitualmente entre 4 y 4,5 g/dL, y va reduciéndose a partir de los 20 años, especialmente a partir de los 60 años.

Aunque se han publicado estudios que emplean la albúmina para este fin al 4% y al 4,5%, sin embargo, no se han encontrado ensayos clínicos que comparen el uso a estas dos concentraciones frente a la albúmina al 5%.

Material y Métodos: En un complejo hospitalario de 4º nivel, ante la situación de escasez de hemoderivados y especialmente de derivados plasmáticos, se procedió a la elaboración de protocolos multidisciplinarios de consenso para intentar optimizar su uso, valorando tanto indicaciones como pautas de administración.

En 2019 una de las medidas derivadas de la aplicación de dichos protocolos fue la elección del RPT como primera opción frente al uso de las inmunoglobulinas en aquellas patologías en las que no había diferencias en la evidencia científica disponible. La segunda medida, implantada en 2020, fue la de realizar los RPT con albúmina al 4% en lugar de al 5%.

Se recogen de forma retrospectiva los datos de los RPT realizados como tratamiento de enfermedades neurológicas y nefrológicas inmunomediadas y se comparan los realizados con albúmina al 5% (periodo comprendido entre el año 2017 y 2019) con los realizados con albúmina al 4% (periodo comprendido entre el año 2020 y 2021).

No se ha recibido financiación para la realización de este trabajo.

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

Resultados: Se han realizado 319 RPT con albúmina al 5% con un % de efectos adversos del 1,9 frente a los 295 RPT realizados con albúmina al 4% con un % de efectos adversos del 1,4.

AÑO	No pacientes	No RPT	Fluido de reposición (albúmina) ml	Concentración albúmina	Episodios con Hipotensión/nauseas*
2021	20	150	411.000	4%	2
2020	24	145	424.500	4%	2
2019	30	187	518.500	5%	4
2018	11	65	188.000	5%	1
2017	11	67	201.000	5%	1

*durante el procedimiento

Conclusiones: La priorización del RPT frente al uso de inmunoglobulinas endovenosas ha incrementado el número de RPT realizados en un 121%.

- La tolerancia del uso de albúmina al 4% en RPT ha sido buena, con resultados clínicos similares a los previos y con excelente tolerancia (efectos adversos durante el procedimiento <2%)
- La sustitución de las soluciones de albúmina al 5% para RPT por albúmina al 4% en nuestro centro supone un ahorro de un 20% de la albúmina empleada en esta indicación. A este ahorro se suma el descenso de gasto derivado de reducción en las indicaciones de inmunoglobulinas endovenosas en primera línea.

PO-012

EVOLUCIÓN DE LOS RECAMBIOS PLASMÁTICOS TERAPÉUTICOS Y EL EMPLEO DE ALBÚMINA PARA ESTE FIN EN NAVARRA ENTRE 2017-2021

Gutiérrez-Valencia, Marta¹, Leache Alegría Leire¹, Zalba Marcos Saioa², Saiz Luis Carlos¹, Erviti Juan¹, García Erce José Antonio³

¹Sección de Innovación y Organización, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona (Navarra); ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Navarra (HUN), Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona (Navarra); ³Banco de Sangre y Tejidos de Navarra, Hospital Universitario Navarra (HUN), Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona (Navarra)

Introducción: El recambio plasmático terapéutico (RPT) se considera la primera opción terapéutica para múltiples patologías de diferentes especialidades, habiéndose priorizado sobre otras como inmunoglobulinas por el coste-efectividad y los problemas de abastecimiento. Es preciso tener un correcto registro y monitorización de esta práctica para garantizar la seguridad del paciente y el uso óptimo de la albúmina empleada para este fin. El objetivo fue analizar la evolución de la realización de RPT en los últimos años en los centros públicos de Navarra, cuantificando la albúmina empleada y desagregando por servicios médicos.

Métodos: Se obtuvieron los datos de sesiones de RPT realizadas en el hospital de referencia desde 2017 a 2021, incluyendo información sobre el número de pacientes, servicio responsable, número de sesiones, volumen y concentración de albúmina. Los datos de número de sesiones, volumen empleado y concentración se transformaron a gramos de albúmina para obtener los datos acumulados y permitir hacer comparaciones equivalentes. A lo largo de 2020, se pasó de emplear la albúmina a una concentración del 5% al 4%.

Tabla 1. Evolución del consumo de albúmina para RPT desde 2017 a 2021 (gramos)

	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Neurología	3.750	5.100	20.875	11.370	14.740	55.835
Hematología	600	450	425	740	4.960	7.175
Nefrología	6.300	4.300	5.425	5.700	1.100	22.825
Nutrición	-	-	100	2.744	6.360	9.204
Medicina Interna	-	-	-	600	600	1.200
UCI	-	-	-	100	-	100
Total	10.650	9.850	26.825	21.254	27.760	

Resultados: En los últimos 5 años se ha producido un aumento de un 142% en el número de pacientes sometidos a RPT (de 12 en 2017 a 29 en 2021), y de un 161% de la albúmina empleada para RPT (de

10.650 g en 2017 a 27.760 g en 2021). Los servicios con mayor aumento de albúmina empleada para RPT en este periodo fueron Hematología (+727%) y Neurología (+293%), mientras que disminuyó en Nefrología (-83%). El servicio de Nutrición pasó de no realizar RPT en 2017 a emplear 6.360 g de albúmina para este fin en 2021. La evolución en número de pacientes y consumo de albúmina por servicios médicos se detallan en las Tablas 1 y 2.

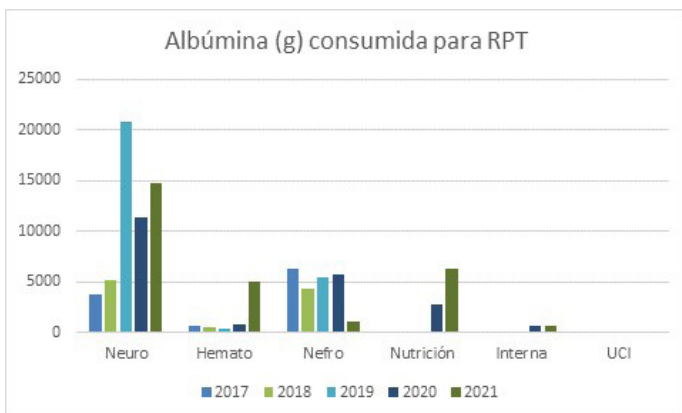
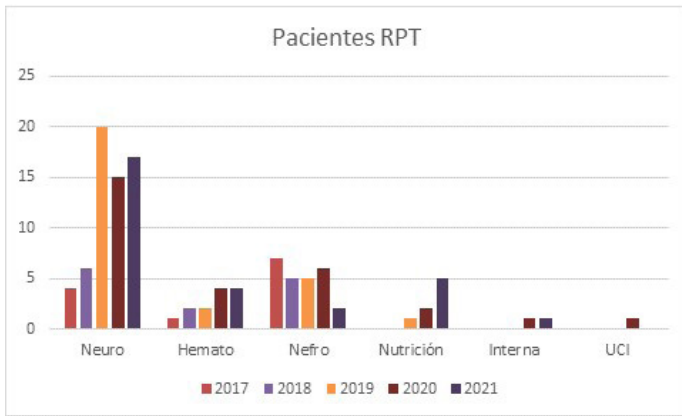
Tabla 2. Evolución del número de pacientes que reciben RPT desde 2017 a 2021

	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Neurología	4	6	20	15	17	62
Hematología	1	2	2	4	4	13
Nefrología	7	5	5	6	2	25
Nutrición	-	-	1	2	5	8
Medicina Interna	-	-	-	1	1	2
UCI	-	-	-	1	-	1
Total	12	13	28	29	29	

Los servicios que más RPT realizan son los de Neurología, Nefrología, Hematología y Nutrición. La media de sesiones realizadas por paciente fue de 5,9 en 2017, 5,2 en 2018, 5,6 en 2019, 5,7 en 2020, y 8,6 en 2021.

Conclusiones: En los últimos 5 años se ha producido un aumento considerable del número de pacientes que reciben RPT en nuestra Comunidad, así como del número sesiones por paciente y del volumen de albúmina de reposición empleado. La distribución de esta evolución en las diferentes especialidades médicas no ha sido uniforme. Esta tendencia puede reflejar un uso más adecuado de los recursos, priorizando estrategias terapéuticas más coste-efectivas y que permiten reservar el consumo de productos con mayor dificultad de abastecimiento, pero su seguimiento y control es imprescindible para garantizar su uso óptimo e introducir medidas de mejora si es preciso.

Financiación: sin financiación



PO-013

RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPEUTICO EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL

Winsnes Espen Arnesen¹, Dominguez Muñoz Óscar¹, González Rodríguez Lucía¹, Rodríguez Esteban Carmen¹, Albo López Carmen¹, Fonte Feal Cristina¹

¹HAC

Introducción: El intercambio plasmático terapéutico (RPT) es una técnica frecuentemente utilizada para eliminar anticuerpos circulantes y otros factores humorales de la sangre. Ha sido el tratamiento de primera línea de varias patologías neurológicas durante décadas. Tras la introducción de las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) su uso ha disminuido, pero el reconocimiento reciente de enfermedades rápidamente progresivas del sistema nervioso central ha renovado el interés en su utilidad.

La información disponible sobre la eficacia y seguridad en estos tratamientos difiere mucho entre cada patología. Casos clínicos, series de pacientes, y ensayos clínicos han contribuido en la formación de la base de guías de práctica clínica basadas en la evidencia.

Con la situación hoy en día, con agotamiento de IVIG en varios centros a nivel mundial, conviene refamiliarizarse con las indicaciones neurológicas del RPT y analizar las indicaciones realmente utilizadas en un centro de tercer nivel, además de la eficacia y seguridad en todas ellas.

Material y métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes que ha recibido RPT por indicación neurológica entre 1/1/2019 y 31/12/2021 en el Hospital Álvaro Cunqueiro en Vigo, España.

Resultados: Un total de 24 pacientes recibieron 135 sesiones distribuidas entre 28 ciclos terapéuticos (con un ciclo típico conteniendo 5 sesiones). La muestra consistía de 10 varones (42%) y 14 mujeres (58%) con una edad media de 52,75 años. La eficacia del tratamiento fue valorada en función de mejoría subjetiva y objetiva y clasificada como “respuesta” o “no respuesta”. Las complicaciones asociadas al tratamiento también se han analizado.

La indicación más frecuente fue el trastorno de espectro neuromielitis óptica (NMOSD) con 6 pacientes (25%) seguido por esclerosis múltiple (EM) (21%), encefalitis autoinmune (16%), el síndrome de Guillain-Barré (GB) (12%), neuritis óptica (8%), miastenia gravis (MG) (8%), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica CIDP (5%), y mielitis transversa (5%). Según las recomendaciones de La Sociedad Americana de Aféresis, 10 de los pacientes tenían indicación de categoría I (42%) y 11 pacientes de categoría II (46%).

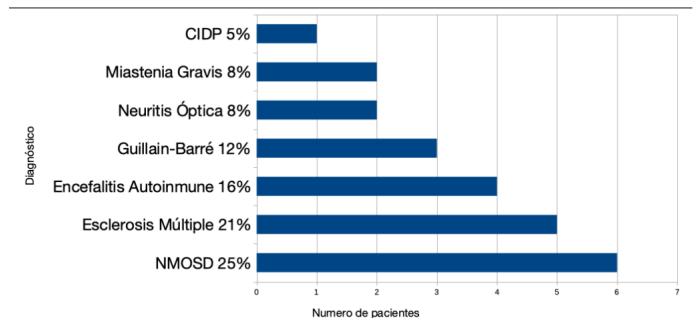
En total 12/24 (50%) pacientes obtuvieron una respuesta al tratamiento, pero considerando que dos pacientes finalmente no presentaban una enfermedad inflamatoria y que en otros dos se suspendió el tratamiento tras uno y dos ciclos, la respuesta que realmente se consiguió fue 12/20 pacientes (60%).

En cuanto a complicaciones se suspendió el procedimiento en dos pacientes por mala tolerancia al mismo, un paciente con astenia intensa y otro con mareo y molestias por el catéter. Ninguna de las complicaciones necesitaron ninguna intervención y los síntomas fueron autolimitados. En otros 7 pacientes se registró hipotensión (4), náuseas y mareo (2), y un paciente con parestesias y espasmos musculares en relación con hipocalcemia. En este último se suspendió la 7ª y última sesión, los otros 6 acabaron sus procedimientos sin interrupción.

Durante el periodo de tiempo del estudio fallecieron cuatro pacientes (16,67%), ninguno en relación con el RPT. Tres fallecieron por progresión de su enfermedad y uno por sepsis.

Conclusión: En nuestro centro se puede observar que las patologías más frecuentemente tratadas con RPT han cambiado en las últimas

Tabla 1: Indicación de tratamiento.



décadas. Las enfermedades inflamatorias como NMOSD, EM, y encefalitis autoinmune ahora asumen el papel más importante, posiblemente por la preferencia de las IVIG en GB y MG.

En línea con estudios previos se ha demostrado la eficacia y seguridad del RPT, no observando complicaciones severas ni mortalidad asociada al tratamiento.

PO-014

TRANSFUSIÓN DE PLASMA. SU APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y REVISIÓN DE LAS INDICACIONES CON EVIDENCIA CIENTÍFICA.

Martínez Rodríguez María¹, Vázquez Rodríguez Marcela Cecilia¹, Díaz Mogollón Adrián Andrés¹, Cerrato Salas Mariana¹, Gómez Vázquez María Jesús¹, Andreu Costa María Ángeles¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

Introducción: Existe una tendencia ascendente en la transfusión de plasma fresco congelado (PFC) a lo largo de los años. Sin embargo, son pocas las indicaciones avaladas por la comunidad científica actualmente. Revisión de su prescripción e indicación en un estudio observacional de 118 pacientes.

Diseño y métodos: Variables de todo paciente al que se le ha transfundido PFC del 2019 al 2021 en el Hospital Universitario de Móstoles (HUM).

Se contrasta con las indicaciones actuales del protocolo transfusional del HUM para hemorragia masiva. En pacientes no sangrantes se revisan las recomendaciones más recientemente publicadas.

Resultados: El total de pacientes incluidos en el estudio ha sido de 118. Del total de unidades transfundidas, se calcula una media de 3.7 bolsos por paciente.

Las indicaciones que han motivado la prescripción de PFC han sido principalmente dos: el sangrado abundante (52.5%) y la coagulopatía de cualquier etiología en pacientes sin sangrado (40,71%) de forma profiláctica, bien en el paciente con riesgo aumentado de sangrar o bien previo a una intervención.

En la gran mayoría de casos en los que se ha activado el protocolo de hemorragia masiva se han seguido las indicaciones del mismo, no así en muchos de los casos en los que no se activó. Del total de pacientes transfundidos por sangrado, existe un alto porcentaje (35%) de pacientes que no recibieron la dosis adecuada.

Otras indicaciones minoritarias han sido: el soporte en pacientes con leucemia promielocítica aguda, el recambio plasmático y el tratamiento con plasma hiperinmune.

Se han encontrado 3 situaciones en las que no parece estar indicada dicha transfusión según los datos observados de los pacientes y las recomendaciones validadas actualmente, con suficiente evidencia científica.

Los principales servicios prescriptores han sido, en orden de frecuencia: UCI, Anestesia y Reanimación, servicios quirúrgicos, Medicina interna, Hematología y Urgencias.

Un número elevado de los pacientes estudiados ha fallecido (41.5%), de ellos el 7.63% fallecieron por shock hemorrágico. Se trata de pacientes con elevada morbilidad, lo que dificulta el diseño de nuevos estudios.

Conclusiones: Los motivos fundamentales de transfusión de PFC: sangrado abundante (+/- hemorragia masiva) y coagulopatía en paciente no sangrante.

En pacientes que no llegaron a presentar hemorragia masiva como tal, o bien el protocolo no fue activado a pesar de cumplir criterios, un

BOLSAS TOTALES PFC	434 -
MEDIA DE BOLSAS POR PACIENTE	3.71 -
PRESENTABAN COAGULOPATÍA	98 83.05%
PRECISARON TAMBIÉN HEMATÍES	88 74,57%
PRECISARON TAMBIÉN PLAQUETAS	39 33,05%
TAMBIÉN RECIBIERON COMPLEJO PROTROMBÍNICO	4 3.39%
FUERA DE INDICACIÓN VALIDADA	3 2.54%
CUMPLIERON CRITERIOS DE HEMORRAGIA MASIVA	16 13,56%
FALLECIDOS TOTALES	49 41,53%
FALLECIDOS POR SHOCK HEMORRÁGICO	9 7,63%
F COVID	8 6,78%

elevado porcentaje recibieron dosis inferiores a las indicadas. El motivo más frecuente es el temor a una sobrecarga de volumen además del desconocimiento de las dosis requeridas para los resultados esperados.

En cuanto al otro gran motivo de prescripción de PFC, existe en la bibliografía revisada, cierta falta de evidencia científica a favor de la transfusión de PFC en pacientes con coagulopatía, pero que no precisan un procedimiento quirúrgico, ni manifiestan un sangrado activo, ni una sobre-dosificación con un AntiVit-K [4,5]

Teniendo en cuenta la importancia de la optimización del uso de un recurso tan valioso como el plasma, creemos que existe la necesidad de nuevos estudios controlados y/o revisiones sistemáticas que concreten las situaciones en las que su transfusión supone realmente un beneficio estadísticamente significativo y en qué dosis. Además es necesaria su divulgación a los habituales servicios prescriptores.

PO-015

ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE EN UNA COHORTE DE PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Pons Verónica¹, Alonso Sofia¹, Miranda Nayibe², Linares Mónica¹, Márquez-Algaba Ester³, Ruiz-Camps Isabel³, Jiménez Moraima², Ayats Júlia¹, Sauleda Silvia⁴, Parra Rafael¹

¹Área de Transfusión-Banc de Sang, Hospital Vall d'Hebron; ²Servicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebron; ³Servicio de Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron; ⁴Laboratorio de Seguridad Transfusional, Banc de Sang i Teixits de Catalunya

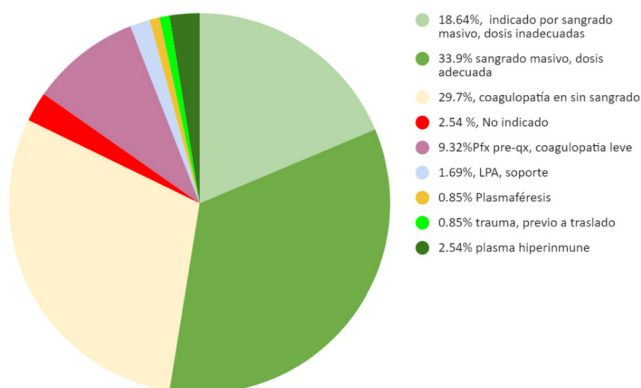
Introducción: La infección por SARS-CoV-2 en pacientes inmunosuprimidos puede conferir un peor pronóstico y a menudo se asocia a infección persistente durante meses. Se han publicado diversas series de casos donde el tratamiento con plasma convaléciente sugiere una rápida mejoría clínica y una disminución de la mortalidad. Por ello, a finales del 2021, la FDA recomendó este tratamiento en pacientes con inmunosupresión.

Objetivo: Analizar las características de una cohorte de pacientes inmunodeprimidos con enfermedad por coronavirus (COVID-19), tratados con plasma convaléciente dentro de un estudio observacional.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo en un único centro, donde se han incluido todos los pacientes mayores de 18 años, tratados con plasma convaléciente desde enero de 2021 hasta mayo de 2022. Se estudiaron variables demográficas, antecedentes clínicos incluyendo patología de base y tratamientos inmunosupresores; diagnóstico, tratamiento y evolución de la infección por SARS-CoV-2.

El tratamiento con plasma convaléciente se realizó dentro del estudio observacional PR(AG)255/2020 aprobado por el CEIC de nuestro centro. Se transfundieron unidades de plasma de donantes convalécientes vacunados del SARS-COV-2 (Plasma convaléciente vacunal "PCV") con una titulación >20000 AU/ml. En los pacientes con COVID-19 persistente se optó por la administración seriada de plasma cada 21 días hasta mejoría clínica i/o negativización de la PCR.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes y 41 unidades de plasma transfundidas en el análisis. La edad mediana fue de 60 años (35-91) y el 58% eran hombres. 20 casos (83.3%) presentaban antecedentes de neoplasias hematológicas y se había administrado previamente tratamiento con anti-CD20 en 17 (70.8%). En el momento del diagnóstico de la infección, 20 pacientes (83,3%) presentaban linfopenia y 11 (45,8%) hipogammaglobulinemia. El resto de características se muestran en la tabla. En cuanto a la infección por SARS-CoV-2, 20 enfermos (83,3%) precisaron en algún momento de soporte con oxigenoterapia, y sólo 5 (20,8%) de intubación orotraqueal. En el 75% de los casos, la PCR fue persistentemente positiva y en el 87.5% de los enfermos se había administrado previamente algún otro tratamiento para el SARS-CoV-2. La administración del plasma se



realizó mayoritariamente en pacientes hospitalizados, y en 4 ocasiones se pudo realizar de manera ambulatoria. 9 pacientes (37,5%), recibieron varias administraciones de plasma por PCR persistentemente positiva y sintomatología clínica. Sólo hubo dos reacciones adversas alérgicas. A los 30 días del tratamiento con PCV, presentaron mejora clínica el 66,7% y tres pacientes (12,5%) fueron exitos debido al COVID-19.

Conclusiones:

- En nuestra cohorte, la mayoría de pacientes son oncohematológicos que han recibido tratamiento previo con anti-CD20 y presentan linfopenia.
- La mortalidad en nuestra serie es inferior a las reportadas previamente en pacientes oncohematológicos (20-30%).
- La administración de PCV en dosis única o de manera seriada cada 21 días en casos de COVID persistente, representa una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes inmunodeprimidos.
- Se precisan de más estudios prospectivos para evaluar el impacto real de este tratamiento.

Características		Valores
Características de los pacientes	Sexo—n (%)	
	Hombres	14 (58,3)
	Mujeres	10 (41,7)
	Edad (años)—mediana (rango)	60 (35-91)
	Comorbilidades—n (%)	
	HTA	11 (48,8)
	Diabetes	2 (8,3)
	Enfermedad pulmonar	4 (16,7)
	Enfermedad renal	3 (12,5)
	Enfermedad autoinmune	3 (12,5)
Diagnóstico basal—n (%)		
Leucemia aguda/SMD	2 (8,3)	
LLC o linfoma indolente	9 (37,5)	
Linfoma agresivo	7 (29,2)	
Mieloma múltiple	2 (8,3)	
Trasplante renal	1 (4,2)	
Esclerosis múltiple (tratamiento con Anti-CD20)	3 (12,5)	
Estatus de la enfermedad hematológica—n (%)		
Remisión	10 (50)	
Estable o en respuesta parcial	5 (25)	
Progresión	5 (25)	
Tratamiento previo con anti-CD20—n (%) *Rituximab/Ocrelizumab	17 (70,8)	
Vacunación para SARS-CoV2—n (%)	19 (79)	
Características de la infección por COVID	Necesidad de oxigenoterapia—n (%)	20 (83,3)
	Necesidad de intubación orotraqueal	5 (20,8)
	Valores analíticos—n (%)	
	Linfocitos 500-1000/L	7 (29,1)
	0-500/L	13 (54,16)
	Hipogammaglobulinemia	11 (45,8)
	COVID persistente—n (%)	18 (75)
Días con PCR SARS-CoV-2 positiva—mediana (rango) *10 pacientes PCR positivo en último seguimiento	92 (3-269)	
Pacientes con tratamientos previos—n (%)		
Corticoides	18 (75)	
Remdesivir	10 (41,7)	
Toicilizumab	11 (45,8)	
Sotrovimab	4 (16,7)	
Características del tratamiento con PCV	Pacientes según nº de unidades administradas—n (%)	
	1 U.	15 (62,5)
	2 U.	5 (20,83)
	3 U.	3 (12,5)
	6 U.	1 (4,16)
	Estado clínico a los 30 días del PCV—n (%)	
Mejoría clínica	16 (66,7)	
Sin cambios	4 (16,7)	
Éxito	3 (12,5)	
Pendiente de evaluación	1 (4,2)	

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS DONANTES		
Número de donaciones	405	
Número de donantes	205	
Sexo	Hombre: 183 (48,93%)	Mujer: 191 (51,07%)
Edad; media de años (Desv. Estándar)	44,88 (15,27)	
Donaciones/donante (mediana y rango)	1,82 (1-5)	
Donación previa de sangre total	100%	
Donación previa AFMC	74%	
Grupo sanguíneo y valores hematimétricos		
A	40,64%	
B	14,44%	
AB	2,94%	
O	41,98%	
Rh positivo	85,80%	
Hemoglobina (g/dL) y DE	14,41 (1,3)	
Plaquetas (/uL)	279.000 (47.000)	

Tabla 1. Características de los donantes.

plaquetas y/o plasma). Describimos la experiencia con esta modalidad de donación en nuestro centro a lo largo del año 2021.

Materiales Y Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de todas las donaciones (completadas y fallidas) mediante AFMC, empleando el separador Amicus de Fresenius-Kabi® en el Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid en el año 2021. Se recogieron los datos demográficos de los donantes (edad y sexo), nº de donaciones/donante, parámetros hematológicos (grupo sanguíneo, hemoglobina y plaquetas), los productos de donación obtenidos y las incidencias durante los procesos.

Resultados: Se realizaron un total de 405 donaciones de 205 donantes. 374 (92,35%) de ellas fueron efectivas. La media de donaciones por donante fue de 1,82 (rango 1 a 5). Todos los donantes lo eran ya previamente de sangre total. En el 26,2% de las donaciones se trataba de la primera donación mediante AFMC. La distribución de grupo sanguíneo en las donaciones fue de 40,64% grupo A, grupo O 41,98%, grupo B 14,44% y 2,94% grupo AB (Tabla 1). El tiempo medio de donación fue de 63 minutos (desviación estándar (DE) 13 minutos), existía una correlación negativa entre las plaquetas preaféresis y la duración del proceso (r= -0,35) (Figura 1). La cifra media de plaquetas fue de 279.000/uL (DE 47.000/uL). Se obtuvieron un total de 1011 productos de donación (2,7 productos/donación), con 372 aféresis de plaquetas y 639 unidades de plasma (188,83 litros; 295,51 ml/unidad). Se reportaron un total de 69 incidencias en los procesos, de las cuales 31 de ellas (44,93%) no per-

PO-016

ANÁLISIS DE LA DONACIÓN ALTRUISTA DE COMPONENTES SANGUÍNEOS MEDIANTE AFÉRESIS MULTICOMPONENTE EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL EN EL AÑO 2021

Gil Manso Rodrigo¹, Rodríguez Gambarte Juan Diego², Gil Alós Daniel¹, Colmenares Gil Rafael¹, Michael Fernández Berta Mercedes¹, Parra Virto Esther¹, Ramos Moreno Guillermo¹, Blanco Sánchez Alberto¹, Barea García Luisa María², Montejano Ortega Laura¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

INTRODUCCIÓN: La donación mediante aféresis multicompone- nte (AFMC) es un tipo de donación de componentes sanguíneos que permite la obtención a partir de un único donante de dos o más productos de donación (aféresis de hematías leucodeplecionadas, aféresis de

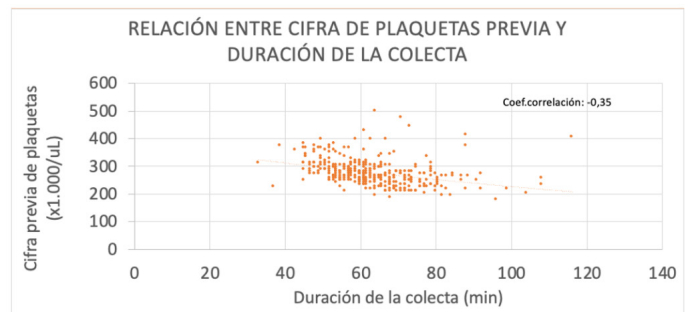


Figura 1. Correlación entre cifra previa de plaquetas y duración del proceso de aféresis.



Figura 2. Incidencias en el proceso de donación.

mitieron la donación. Los motivos más frecuentes de incidencia fueron problemas con accesos venosos (53,62%) y mareos/presíncopes leves (14,49%). No hubo ningún incidente de gravedad 2 o superior relacionado con la seguridad del paciente que impidiera la donación (Figura 2).

Conclusiones: Con este análisis queremos mostrar la efectividad en la incorporación de donación mediante AFMC en los hospitales públicos. Se muestra particularmente útil en tres situaciones: la donación de pacientes con cifras altas de plaquetas (menor tiempo de procedimiento), la obtención de productos de donación de donante único (receptores pediátricos o grupos sanguíneos “raros”) y la donación de pacientes de grupos B y AB (plasma con un mayor rango de ponteciales receptores). Se trata de una técnica de fácil implementación y segura para los donantes.

PO-017

GRANULOCITOAFÉRESIS TERAPÉUTICA: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Colmenares Gil R¹, Lázaro del Campo P¹, Gil Alós D¹, Gil Manso R¹, Ramos Moreno G¹, Parra Virto E¹, Blanco Sánchez A¹, Zamanillo Herreros I¹, Poza Santaella M¹, Íñiguez García R¹, Paciello Coronel ML¹, Montejano Ortega L¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

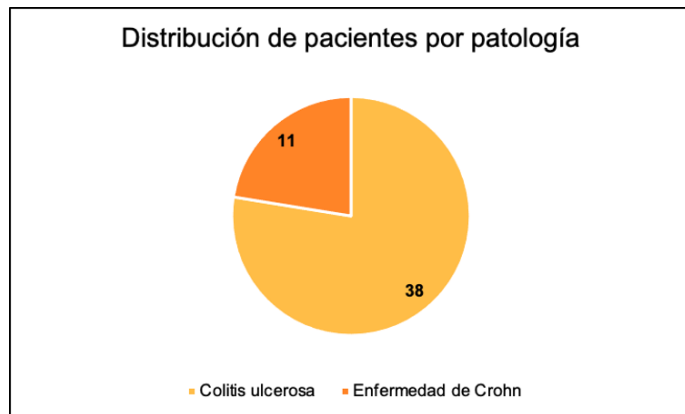
Introducción: La granulocitoaféresis terapéutica es un tratamiento inmunomodulador empleado en enfermedades autoinmunes que no responden adecuadamente a los fármacos tradicionales y son resistentes o dependientes de corticoides. La indicación más reconocida es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), existiendo mayor evidencia en colitis ulcerosa (CU) que en enfermedad de Crohn (EC). Se emplean diferentes esquemas; los más empleados son el “convencional” (1 sesión por semana durante 5 semanas) y el “intensivo” (con 2 sesiones por semana durante 5 semanas o 1 sesión en 5 días consecutivos).

Metodos: Se recogieron de forma retrospectiva los datos de los pacientes sometidos a este procedimiento desde enero de 2015 hasta abril de 2022.

En nuestro centro se utiliza el sistema de aféresis de Adacolumn®, cuyo mecanismo de acción fundamental es la adsorción de granulocitos y monocitos de la circulación periférica así como ejercer un efecto inmunomodulador. La duración de cada sesión es de 60-90 minutos, con un volumen total de aféresis por sesión de 1800 ml, regulando el ritmo del flujo sanguíneo según permita el acceso venoso.

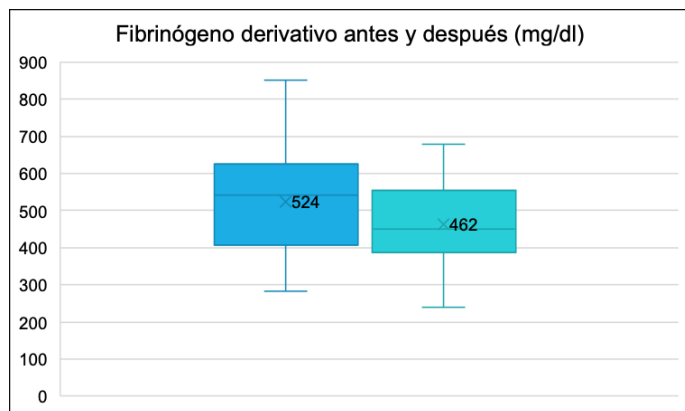
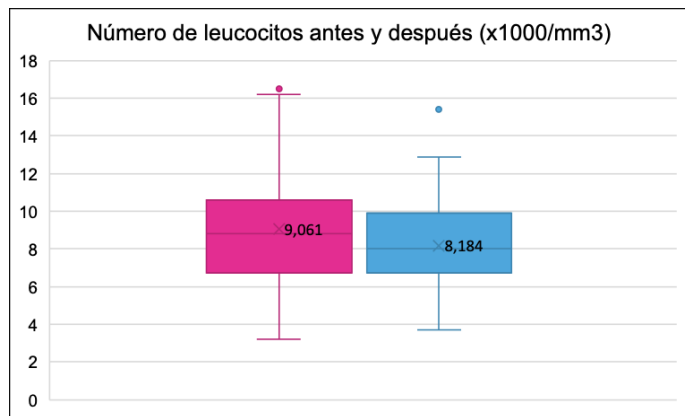
Se consideró como respuesta al tratamiento la reducción de dosis de corticoides en aquellos pacientes corticodependientes, no iniciar una nueva línea terapéutica o la ausencia de ingresos hospitalarios durante el periodo.

Se empleó el programa SPSS IBM SPSS® Statistics versión 25 para el análisis estadístico, empleando el test T de student para muestras apareadas, Chi cuadrado y test exacto de Fisher.



Resultados: Se incluyó a 49 pacientes en el estudio. El 57,1% eran hombres, con una mediana de edad de 43 años (rango 16-86); un 77,6% presentaba CU y un 22,4% EC (figura 1); el paciente restante presentaba hidradenitis supurativa. Fueron sometidos a una mediana de 14 procedimientos (rango 2-106); sólo el 6,1% precisó acceso venoso central. El 26,5% de pacientes fueron sometidos a 10 ciclos. El 81,6% de los pacientes presentaba una enfermedad considerada como corticodependiente y el 18,4% una enfermedad corticorrefractaria. No se registraron casos de trombosis o infección directamente relacionada con el procedimiento.

Los pacientes presentaban una media de 9061 leucocitos totales/mm³ antes y 8184 leucocitos/mm³ (p=0,041) (figura 2) tras 10 sesiones o en la última sesión si fueran menos las recibidas; también hubo diferencias significativas en cuanto a fibrinógeno derivativo (524 mg/dl antes y 462 mg/dl después; p=0,012) (figura 3), proteína C reactiva (2,20 mg/dl antes y 0,96 mg/dl después; p=0,003) y calprotectina fecal (1910 µg/g antes y 1051 µg/g después; p=0,019). Respecto a la respuesta, 26 pacientes (53,1%) presentaban respuesta clínica tras 10 sesiones y 26 pacientes (53,1%) 6 meses después de iniciar el procedimiento; 21 pacientes (42,9%) presen-



taron respuesta en ambos momentos y no se observaron diferencias significativas entre pacientes corticodependientes y corticorefractarios.

Conclusión: En nuestra experiencia, la granulocitoaféresis terapéutica resulta efectiva tanto a nivel clínico como analítico en pacientes con EI, presentando además un buen perfil de seguridad y pocos efectos adversos.

Existen limitaciones, como su escasa accesibilidad y la aparición de nuevas opciones terapéuticas. Además, la valoración de la eficacia se ve interferida por la administración de terapias concomitantes y la subjetividad a la hora de graduar la respuesta.

PO-018

UTILIZACIÓN DE MODELOS DE PREDICCIÓN BASADOS EN LA EFICIENCIA MEDIA DE RECOLECCIÓN (CE2) EN PACIENTES SUBSIDIARIOS DE TRASPLANTE AUTÓLOGO: EXPERIENCIA EN VIDA REAL.

De Felipe Noguerales Blanca¹, Tenorio Nuñez María Concepción¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, González Rodríguez Alberto¹, Corona Lapuerta Magdalena¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Jiménez Martín Ana¹, Vallés Carboneras Ana¹, López Fernández Mercedes¹, Mateos Pérez-Cejuela Iván¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, Bolea Jarreta Lucía¹, López Jiménez Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹HU Ramón y Cajal

Introducción: Los modelos de predicción basados en CE2 para el cálculo de la cantidad de volemias a procesar para la obtención de células CD34+ resultan una herramienta útil para optimizar los procedimientos de aféresis. Los objetivos de este trabajo son: 1. Analizar el impacto en el número de procedimientos necesarios y en la incidencia de efectos adversos(EA) al aplicar un nuevo protocolo de recolección basado en CE2. 2. Comprobar si las predicciones de estos modelos se ajustan a la realidad observada en nuestro centro.

Métodos: Se ha realizado un estudio prospectivo unicéntrico incluyendo un total de 85 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple(MM, n=53) y de linfoma no Hodgkin(LNH, n=32), sometidos a procedimientos de aféresis para TPH autólogo entre mayo 2020 y marzo de 2022. Todos los procedimientos se han realizado con Optia-Spectra. La CE2(Media-1DE) utilizada en los modelos de predicción ha sido de 0,37 para MM sin plerixafor(basado en 107 casos), 0,24 para MM con plerixafor(basado en 28 casos) y 0,33 para LNH(basado en 71 casos). En nuestro protocolo actual, los procedimientos se inician con recuentos entre 10-17 CD34+/ μ L en sangre periférica(SP), siempre que la predicción de volemias sea menor de 4,5 y se administra calcio profiláctico vía intravenosa a partir de la 2ª volemia. En el protocolo previo, se iniciaba la aféresis en el día+4 cuando el recuento de CD34+/ μ L en SP fuese mayor de 20, procesándose un máximo de tres volemias; se administraba calcio oral profiláctico a todos los pacientes.

Resultados: En un 85,9%(73/85) de los procesos se cumpliría el objetivo con la predicción de volemias realizada por el modelo. Siendo de un 84,4%(27/32) para pacientes diagnosticados de LNH (90,9%(20/22) para LNH sin plerixafor; 70%(7/10) LNH con plerixafor), 81,1%(30/37) MM sin plerixafor y 100%(16/16) para MM con plerixafor. La CE2(Media-1DE) obtenida fue de 0,30 para LNH(0,33 LNH sin plerixafor; 0,24 LNH con plerixafor), 0,31 para MM sin plerixafor y 0,32 para MM con plerixafor.

Un 26,5%(22/83) pacientes requirieron segundos procedimientos; de ellos, 17 fueron por una predicción de volemias mayor a 5 y los otros 5 fueron en relación con una infraestimación del modelo. El número medio de volemias realizadas fue de 3,51(rango: 2,31 a 4,4); además, en 41/83 primeros procedimientos realizados el número de volemias procesadas ha resultado mayor de 3. La incidencia de EA fue de un 4,7%(4/85), todos hipocalcemia leve sintomática, no relacionados con el número medio de volemias procesadas (EA:3,01 volemias; no EA:3,43 volemias). Si se hubiese seguido el protocolo anterior, un 38,82%(33/85) pacientes no habría alcanzado el objetivo marcado en un solo procedimiento.

Conclusiones: La utilización de los modelos de predicción basados en CE2 para el cálculo de la cantidad de volemias a procesar de cara a la obtención de células CD34+ para TPH autólogo, frente al protocolo anterior en nuestro centro, parece demostrar una optimización en el número de procedimientos realizados, ahorrándose un 11,78% de segundos procedimientos y manteniendo una baja tasa de EA. Además, el modelo utilizado parece aplicable en nuestro entorno, confirmando prospectivamente que las CE2 utilizadas en el modelo de predicción se ajustan a la realidad observada en el estudio. No obstante, parece interesante considerar el análisis futuro de los pacientes con LNH que reciben plerixafor como un subgrupo con una CE2 específica.

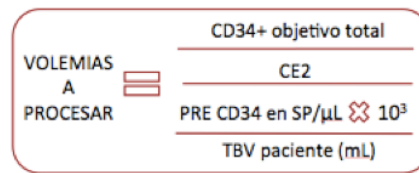


Figura 1: modelo de predicción utilizado para el cálculo de las volemias a procesar.

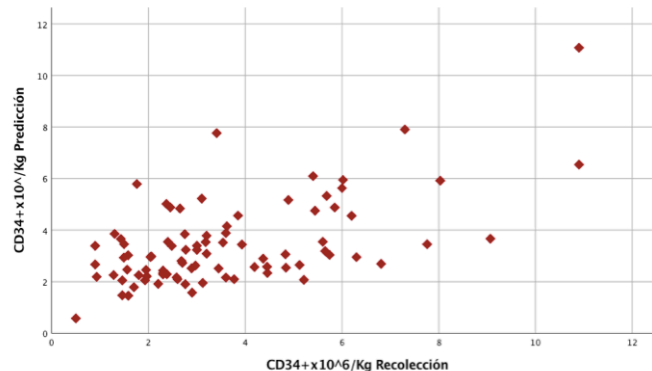


Figura 2: Gráfico de dispersión CD34+ \times 10⁶/Kg obtenidas según modelo de predicción y CD34+ \times 10⁶/Kg obtenidas en la realidad

Patología	N pacientes (%)	>1 aféresis (%) Protocolo actual	Volemias medias procesadas (rango)	Procedimientos >3 volemias	Efectos adversos (%)	>1 aféresis (%) Protocolo anterior	CE2 (Media - 1DE obtenida)
LNH	32/85 (37,6%)	10/32 (31,2%)	3,53 (2,38-4,40)	15/32 (46,9%)	2/32 (6,3%)	17/32 (53,1%)	0,30
MM sin plerixafor	37/85 (43,5%)	10/37 (27%)	3,31 (2,31-4,14)	16/37 (43,2%)	1/37 (2,7%)	10/37 (27%)	0,31
MM con plerixafor	16/85 (18,9%)	2/16 (12,5%)	3,44 (2,80-4,00)	10/16 (62,5%)	1/16 (6,3%)	5/16 (31,3%)	0,32

Tabla 1: características de los procedimientos divididos por patologías.

PO-019

UTILIZACIÓN DE MODELOS DE PREDICCIÓN BASADOS EN CE2 EN DONANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA EN VIDA REAL.

De Felipe Noguerales Blanca¹, Tenorio Nuñez María Concepción¹, Vallés Carboneras Ana¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Jiménez Martín Ana¹, López Fuentes Pilar¹, Bolea Jarreta Lucía¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, López Jiménez Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹HU Ramón y Cajal

Introducción: Los modelos de predicción basados en CE2 para el cálculo de la cantidad de volemias a procesar para la obtención de células CD34+ resultan una herramienta útil para optimizar los procedimientos de aféresis. El objetivo de este trabajo es analizar si las predicciones de estos modelos se ajustan a la realidad observada en la experiencia de nuestro centro.

Métodos: Se ha realizado un estudio prospectivo unicéntrico incluyendo un total de 53 donantes, sometidos a procedimientos de aféresis para obtención de progenitores hematopoyéticos entre mayo 2020 y marzo de 2022. Todos los procedimientos se han realizado con Optia-Spectra. La CE2(Media-DE) utilizada en los modelos de predicción ha sido de 0,43 para día +4(basado en 100 casos) y 0,35 para día +5(basado en 60 casos). En nuestro protocolo actual, los procedimientos se inician con recuentos entre 10-17 CD34+/ μ L en sangre periférica(SP), siempre que la predicción de volemias sea menor de 4,5 y se administra calcio profiláctico vía intravenosa a partir de la 2ª volemia. En el protocolo previo, se iniciaba la aféresis cuando el recuento de CD34+/ μ L en SP fuese mayor de 20, procesándose un máximo de tres volemias; se administraba calcio oral profiláctico a todos los pacientes.

Resultados: En un 77,4%(41/53) se alcanza el objetivo de CD34+ de acuerdo con el modelo de predicción; para día +4 dicho porcentaje es de 76,4%(39/51) y de 100%(2/2) para día +5 de movilización. En un 8,3%(1/12) el fallo del modelo desemboca en la necesidad de un segundo procedimiento (volemias predicción: 1,28; volemias realizadas: 1,88). En el resto de los supuestos en los que no se alcanzaría la

dosis objetivo propuesta con la predicción no ha sido necesaria la realización de segundos procedimientos al ampliar el procedimiento inicial (volemias predicción (media): 1,61; volemias realizadas (media): 2,55). El número medio de volemias realizadas ha sido de 2,93 (1,88-4,06), habiéndose procesado en 25 procedimientos más de 3 volemias.

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a diferencia de peso donante/receptor (alcanza dosis objetivo: 14,64kg; no alcanza dosis objetivo: 10,88kg) ni en cuanto a edad (alcanza dosis objetivo: 44 años; no alcanza dosis objetivo: 38 años) entre los donantes en los que según el modelo se alcanza la dosis objetivo con la predicción y los que no lo alcanzan.

Si se hubiesen procesado un máximo de 3 volemias se alcanzaría la dosis objetivo en un 84,9%(45/53) de primeros procedimientos.

La CE2 media (-1DE) obtenida ha sido de 0,38(0,51-0,13) para día +4 de movilización (basado en 51 casos) y de 0,34(0,44-0,10) para día +5 (basado en 2 casos).

Conclusiones: La aplicación del modelo de predicción en la vida real no presenta la concordancia esperada, si bien es verdad que esto podría explicarse por las diferencias en la CE2 (media-1DE) obtenida, en parte debida a una mayor dispersión por el escaso tamaño muestral; por lo que parece necesario continuar el estudio para ampliar el tamaño de la muestra.

PO-020

RESULTADOS DEL PLAN DE ESTABILIDAD DEL PROGRAMA DE CRIOPRESERVACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN CENTRO

Yeguas Bermejo Ana¹, Prieto Martín, M^a Teresa¹, Castaño Marcos, Cristina Vanesa¹, Redondo Garrido, M^a Cristina¹, Aires Mejía, Irene¹, Casquero Hernández, Cristina¹, Hernández Muñozerro, Silvia¹, Sánchez Carrera, Rocío¹, Fonseca Santos, Marta¹, López Parra, Miriam¹, Martín Mateos M Luisa¹, López Villar Olga¹, Manzano Curto, Marta¹, Rodríguez Pérez, Juan Carlos¹, Pérez Morán, Jose Juan¹, Vidriales Vicente, M^a Belén¹

¹Hospital Universitario de Salamanca

La cuantificación de progenitores hematopoyéticos CD34+ en el contexto del trasplante hematopoyético se realiza por técnicas de citometría de flujo (CMF). Como control de calidad, y siguiendo los estándares JACIE, se debe realizar un "Plan de Estabilidad" que evalúe la viabilidad de los productos criopreservados.

El objetivo del presente trabajo ha sido analizar los resultados del Plan de Estabilidad del Servicio de Transfusión del Hospital Universitario de Salamanca, evaluando la viabilidad de los progenitores hematopoyéticos criopreservados.

Se han incluido en el estudio un grupo de 46 muestras del Plan de Estabilidad. En todos los casos se trataba de productos de aféresis que habían sido descongelados para ser desechados. Se emplearon técnicas de inmunofluorescencia directa y plataforma única (CD45-FITC, CD34-PE, y 7AAD, en tubos con esferas (TruCount, BD Biosciences)). Se empleó un citómetro de flujo FACSCalibur (BD Biosciences), adquiriendo 300.000 eventos. El análisis de los resultados se realizó mediante el programa informático Infinicyt (Cytognos SL), y el análisis estadístico se realizó con el software SPSS Statistics v25.0.

Los productos de aféresis procedían en su mayoría de donantes sanos (n=13; 28%), y pacientes con Linfoma (n=11; 24%) y Mieloma (n=10; 22%). La mediana de tiempo que los productos estuvieron criopreservados antes de la descongelación resultó de 638 días (media

Día movilización	Edad (años)	Sexo	Peso donante (Kg)	Peso receptor (Kg)	Volemias predicción	Volemias reales	CD34+ x10 ⁶ /Kg reales	CE2 proceso
+4	38	M ¹	83	67	0,79	1,88	10,73	0,46
+4	34	M	70	63,8	1,51	2,82	9,28	0,42
+4	29	M	70	53	1,11	1,87	8,04	0,40
+4	42	F ²	60,6	85,8	1,04	1,88	4,6	0,27
+4	65	F	71	70	1,28	1,88	3,08	0,22 ^A
+4	21	M	68	72	1,28	2,81	9,26	0,36
+4	41	M	88,8	89,5	1,88	3,09	7,89	0,41
+4	52	M	99,8	77,6	1,59	2,77	6,27	0,38
+4	22	F	58,4	67	2,39	2,83	5,19	0,37
+4	39	M	93	86	0,96	2,51	5,64	0,18
+4	38	F	62	67	2,74	3,02	6,38	0,41
+4	41	M	52	70	2,78	3,28	5,1	0,35

Tabla 1: Procesos en los que el modelo de predicción infraestima el número de volemias a procesar para lograr la dosis objetivo. ^A Proceso en el que se requiere de segundo procedimiento. ¹ Masculino. ² Femenino.

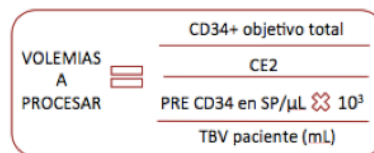


Figura 1: modelo de predicción utilizado para el cálculo de las volemias a procesar.

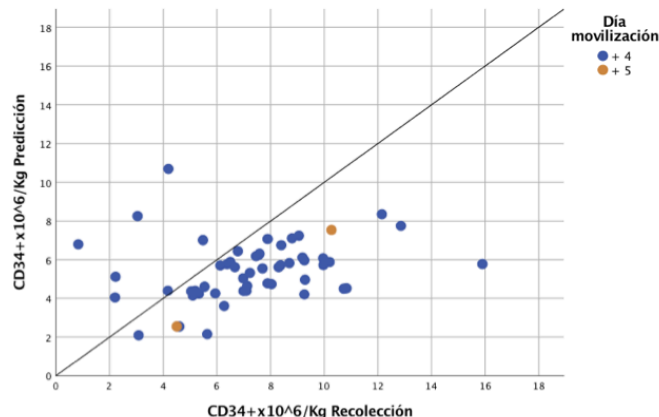


Figura 2: Gráfica de dispersión de CD34+x10⁶/Kg predicción y recogidas en la realidad.

± DS de 1403±1517). La mediana de células CD34+ en número absoluto en los productos descongelados fue de 1073/µL de células CD34+ totales y 880/µL de células CD34+ viables (7AAD neg) (media ± DS de 1710±2369 y 1236±1373, respectivamente). El porcentaje de células en vías de apoptosis 7AAD positivas en la población de progenitores hematopoyéticos CD34+ era adecuado, con una mediana de 15% (media ± DS de 20±20). Con el objetivo de evaluar si el tiempo influía en la viabilidad de los progenitores hematopoyéticos, se compararon inicialmente los productos que habían estado criopreservados en dos periodos de tiempo con corte en la mediana (638 días), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (mediana (media± DS) del % de CD34 7AAD+ de 15 (20,3±19,6) y 15 (20,6±20,3), respectivamente; p=0.91). Posteriormente, se compararon 4 periodos de tiempo (corte en cuartiles) sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas (mediana (media± DS) del % de CD34 7AAD+ en casos criopreservados <7 meses: 20,0 (25,9 ± 24,9); 7-21 meses: 14,0 (14,2 ± 8,9); 21-120 meses: 20,0 (20,3 ± 16,1); y >120 meses: 15,0 (21,1 ± 25,0); p=0-56).

Por tanto, podemos concluir que el análisis de la viabilidad de progenitores hematopoyéticos del Plan de Estabilidad de nuestro hospital muestra que las células progenitoras hematopoyéticas se mantienen con buena viabilidad independientemente del tiempo que hayan estado criopreservadas.

PO-021

ANÁLISIS DE CORRELACIÓN EXISTENTE ENTRE LAS CÉLULAS CD34+ EN SANGRE PERIFÉRICA PRE-COLECTA Y LAS CD34+ DEL PRODUCTO FINAL.

Garrido Prados Clara¹, Ortega Vida Esther¹, Dominguez Acosta Lourdes¹, Correa Alonso María Angeles¹

¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Introducción: El trasplante de células hematopoyéticas es un tratamiento importante que depende entre otros factores, de la recolección suficiente de células progenitoras CD34+. El número de células CD34+ en sangre periférica (SP) pre-colecta cuantificadas por citometría de flujo, es un marcador que se correlaciona con la cantidad de células CD34+ recolectadas. Diferentes fórmulas han sido descritas previamente para predecir el rendimiento utilizando muchas variables diferentes. Sin embargo, no existe una fórmula estándar para ello.

Objetivo: Analizar la relación existente entre las células CD34+ en sangre periférica pre-colecta y las CD34+ del producto final.

Método: Estudio retrospectivo (2014-2021) en el que analizamos las células CD34+ en SP cuantificadas por citometría de flujo y el número

absoluto de células CD34+ recolectadas en el mismo día, de los donantes movilizados (allogénico y autólogo) en una fórmula en forma de $y = mxb$ (análisis de regresión) para predecir el rendimiento de células madre CD34+.

Resultados: Un total de 557 procedimientos de aféresis de donantes sanos y pacientes autólogos afectados por linfoma no Hodgkin/linfoma de Hodgkin (161), mieloma múltiple (170), macroglobulinemia de Waldstrom (3), leucemia de células plasmáticas (4) y amiloidosis (11) fueron analizados con las características demográficas mostradas en la *tabla 1*. Se observó un predominio de hombres, con una media de edad de 54/43 años y con una media de CD34+ obtenida de 216,32 / 402,37 en donantes autólogos y allogénicos respectivamente.

Con nuestro análisis, confirmamos la correlación entre el número de células CD34+ en SP pre-colecta y la cantidad de células CD34+ recolectadas al final del procedimiento de aféresis, objetivándose una relación lineal directa con un coeficiente de correlación alto; autólogos $r = 0.77$ y en allogénicos $r = 0.80$ (*figura 1* y *figura 2*), coeficiente de determinación del 65% y 60% en allogénicos y autólogos respectivamente, siendo ambas estadísticamente significativas.

Conclusion: Las CD34+ en SP en el mismo día del procedimiento, son un gran predictor de las CD34+ recolectadas mostrando en nuestro análisis un coeficiente de correlación elevado con el producto final obtenido, pudiendo obtener el resultado en horas previas al procedimiento, existiendo además una estandarización intra e interlaboratorio elevada.

PO-022

INDICADORES DE CALIDAD DEL PROTOCOLO DE TRANSFUSIÓN MASIVA EN UN HOSPITAL DE NIVEL 2.

Calama Ruiz-Mateos Virgilio¹, Sánchez Romero Irene¹, Gómez Rosa Marina¹, Ruiz Calderón Antonio¹, Couto Caro Carmen¹

¹Hospital Universitario Virgen de Valme

Introducción: En situaciones de hemorragia masiva la necesidad de grandes cantidades de hemoderivados supone un consumo importante de recursos y la implicación de varias especialidades. Debido a la elevada morbilidad en estos casos se elaboró en nuestro centro un protocolo de transfusión por hemorragia masiva (PTHM) con el objetivo de conseguir un eficiente aporte de hemoderivados en términos de cantidad y tiempo dado el compromiso vital de dicha circunstancia clínica.

Objetivos: Revisar la práctica clínica en vida real del procedimiento de PTHM en un hospital de nivel 2 empleando diversos indicadores de calidad.

Material Y Métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional de los pacientes en los que se han llevado a cabo transfusiones masivas (4 ó > CH enviados en 1-3h) en nuestro centro durante los años 2020 y 2021. Los datos se extrajeron del programa transfusional eDelphyn, libro incidencias de banco de sangre y módulo clínico informatizado Diraya. Se han establecido diferentes indicadores de calidad del procedimiento: activación del PTHM y hora de inicio, hora de envío del primer pack de hemocomponentes, desactivación y hora de finalización.

Resultados: Se han analizado un total de 36 casos. La edad media de los pacientes fue de 53,5 (rango 19-92). Los servicios hospitalarios que activaron el PTHM fueron: 20% ginecología, 20% cuidados intensivos, 20% anestesia, 17% cirugía general, 14% urgencias y 9% otros. El tiempo medio desde la activación hasta la entrega del primer pack de hemocomponentes fue de 5,4 min (rango 1-20). Se transfundieron un total de 201 concentrados de hematíes – CH (media 5,6 – rango 0-23), 37 pool de plaquetas – PP (media 1, rango 0-3) y 81 unidades de plasma fresco congelado – PFC (media 2,2 – rango 0-8). Las unidades de PFC descongelado y no transfundido supuso en torno al 40% de los casos. El PTHM se desactivó en un 53% de los casos (n=19) con un tiempo medio de desactivación de 112 minutos (rango 0-600), entre los motivos de desactivación se encontró en torno a un 30% de los casos el desenlace fatal del paciente.

Conclusiones: El PTHM salva vidas pero supone focalizar los recursos del Servicio de Transfusión (humanos y materiales) en detrimento de otras actividades transfusionales que quedarían aplazadas.

- Es necesario mejorar la comunicación entre los profesionales implicados para evitar que se prolongue innecesariamente la activación del PTHM.
- Las indicaciones del PTHM deben ajustarse dado que en los episodios revisados existían casos clínicos que se solventaron con la transfusión de extrema urgencia (2-4 CH O- sin cruzar), evitando la descongelación indebida del PFC cuya posterior utilización se ve seriamente comprometida.

- Se debería mejorar el registro real (CH O- sin PC) en eDelphyn del envío del primer pack, evitando su registro cuando concluye a posteriori la prueba cruzada mayor.
- El inicio y el cierre transfusional electrónico (HemoCod) deberían facilitar y agilizar su uso en situaciones de emergencia permitiendo conocer la trazabilidad de los componentes sanguíneos suministrados.

PO-023

ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/MIELOPROLIFERATIVOS

Colmenares Gil R¹, Michael Fernández B¹, Gil Alós D¹, Gil Manso R¹, Íñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Zamanillo Herreros I¹, Parra Virto E¹, Ramos Moreno G¹, Blanco Sánchez A¹, Cedená Romero MT¹, Montejano Ortega L¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción: Las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP) son una categoría de patologías definida en la revisión de 2016 de la clasificación de la WHO (World Health Organization) que incluyen entidades de difícil clasificación como la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), la leucemia mielode crónica atípica (LMCa), la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMcJ) o SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis. Se trata de un grupo heterogéneo de patologías, en ocasiones difíciles de diagnosticar, sin alteraciones citogenéticas o moleculares que las definan en la mayoría de los casos y cuyo único tratamiento curativo suele ser el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que en muchos pacientes no es viable por edad y comorbilidades. La transfusión de hematíes es el tratamiento de elección en estos pacientes cuando presentan anemia sintomática aunque, al igual que en síndromes mielodisplásicos (SMD), se utilizan también agentes estimulantes de la eritropoyesis, y se emplean los mismos criterios para la quelación de hierro que en SMD. Estudios previos han mostrado que aproximadamente un 25% de los pacientes con LMMC presentan dependencia transfusional.

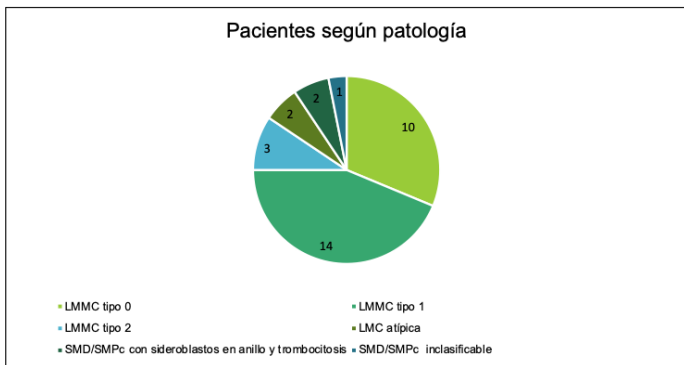
Métodos: Es un estudio retrospectivo en el que se seleccionaron pacientes con diagnóstico de alguna de las entidades incluidas en el epígrafe de SMD/NMP de la WHO de 2016, valorados en el servicio de Hematología entre 2017 y 2021. Los concentrados de hematíes (CH) se transfundieron respetando ABO y RhD y, en su caso, el anticuerpo que presentaban los pacientes frente a antígenos eritrocitarios. Se realizó seguimiento desde el momento en el que se diagnosticara la enfermedad hasta evolución, en su caso, a leucemia mielode aguda (LMA). Se definió dependencia transfusional como el requerimiento de al menos 1 CH cada 8 semanas durante 4 meses, considerando la fecha de transfusión inicial aquella cuya causa estaba relacionada con la enfermedad. Se consideró sobrecarga de hierro en aquellos pacientes que presentaron ferritina > 1000 ng/ml durante el seguimiento.

Resultados: 32 pacientes fueron incluidos en el estudio, con una mediana de tiempo de seguimiento de 33 meses (rango 4-119 meses). El 65,6% eran varones; la mediana de edad al diagnóstico fue de 78 años (rango 53-88 años). La mayoría de los pacientes (84,4%) habían sido diagnosticados de LMMC (*figura 1*). 3 pacientes fueron tratados con quimioterapia (2 de ellos recibieron trasplante alogénico) y el resto recibieron tratamiento de soporte, incluyendo en algunos casos hidroxiurea. 2 pacientes evolucionaron a leucemia mielode aguda (LMA). El 37,5% requirieron transfusión de CH en algún momento del seguimiento, y el 18,8% cumplían criterios de dependencia transfusional.

Entre los 6 pacientes con dependencia transfusional, la mediana de CH transfundidos en total fue de 7 (rango 3-195) (*figura 2*). Un paciente presentó aloinmunización (anticuerpo anti-Kpa), tras 2 CH y 4 semanas después de la primera transfusión. Todos los pacientes presentaron Coombs directo negativo.

Conclusiones: La LMMC, patología más frecuente del grupo de SMD/NMP, es una entidad heterogénea en la que una proporción relevante de pacientes va a presentar dependencia transfusional, como se observa en este caso; estos pacientes por tanto van a presentar complicaciones derivadas de la misma, como puede ser la aloinmunización o la sobrecarga férrica.

Son necesarios más estudios que definan el papel en cada situación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis y de la transfusión de CH.



	Sexo	Edad diagnóstico	Tiempo seguimiento (meses)	Patología	Tipo tratamiento	Sobrecarga hierro	ABO/Rh	Nº CH totales	Aloinmunización
Paciente #1	Mujer	80	53	LMMC tipo 1	Soporte	NO	O NEG	13	NO
Paciente #2	Varón	82	43	LMMC tipo 1	Soporte	NO	A NEG	5	SI (anti-Kpa)
Paciente #3	Mujer	65	81	SMD/SMPC con sideroblastos en anillo y trombocitosis	QT	SI	A POS	195	NO
Paciente #4	Varón	87	57	LMMC tipo 0	Soporte	NO	O POS	3	NO
Paciente #5	Varón	87	4	LMMC tipo 0	Soporte	NO	B POS	8	NO
Paciente #6	Varón	83	11	LMMC tipo 0	Soporte	NO	B POS	6	NO

PO-024
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA EN NUESTRO CENTRO

Pérez Alonso R¹, Morales Sanz D¹, Mora Argumán M¹, Guillén García H¹, Merchán Muñoz B¹, Nuevo López I¹, Álvarez Padilla B¹, Gil Pérez A¹, Vázquez Ramo A¹, Santos Montero AB¹, Golbano López N¹, Herrero Martín S¹, Arbeteta Juanis J¹, Subirá Pérez D¹, De Miguel Llorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: La aloinmunización eritrocitaria es una complicación frecuente en el Servicio de Transfusión, en la cual se desarrollan anticuerpos contra antígenos eritrocitarios diferentes del sistema ABO. La detección e identificación de los anticuerpos eritrocitarios en receptores de componentes sanguíneos es imprescindible para seleccionar el componente sanguíneo adecuado y así evitar reacciones hemolíticas. El objetivo principal es analizar los anticuerpos eritrocitarios detectados en nuestro centro durante un año para conocer su frecuencia y las características de los pacientes que los desarrollan.

Material: Se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo de la presencia de anticuerpos irregulares en pacientes con solicitudes de transfusión en nuestro centro entre enero y diciembre de 2021 utilizando el programa de gestión de Banco de Sangre e-Delphyn.

Resultados: Durante el periodo de tiempo estudiado se realizaron un total de 5707 estudios de anticuerpos irregulares previo a una transfusión. Se detectaron 67 anticuerpos irregulares de nuevo diagnóstico (incidencia 1,17%) en 54 pacientes, siendo un 56% de ellos hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 72,5 años (31-97), siendo el 59% de ellos mayores de 70 años. Los diagnósticos de base que presentaban previamente a la solicitud de transfusión fueron: intervención quirúrgica 24%, patología oncológica 24%, hemorragia 19%, patología hematológica 17%, patología crónica 7%, sepsis 5,5% y otras causas 4,5%. Un 72% de los pacientes presentaba antecedente de trasfusión previa con una mediana de concentrados de hematiés transfundidos previo al diagnóstico de 4 (1-53). De las mujeres un 88% tenían antecedente de embarazo. Se han detectado anticuerpos frente a antígenos del sistema Rh 45%, Kell 38%, Kidd 6%, Duffy 5%, MNS 1,5%, Lewis 1,5% y otros 3%. El número de anticuerpos detectados por paciente es: 1 anticuerpo 78%, 2 anticuerpos 20%, 3 o más anticuerpos 2%.

Conclusiones: En nuestro estudio se ha encontrado una incidencia de aloinmunización eritrocitaria baja, similar a lo descrito en la literatura. Se detectaron anticuerpos eritrocitarios con una mayor prevalencia en pacientes con edad avanzada, con similar distribución en ambos sexos, y en pacientes con patología quirúrgica y onco-hematológica, siendo los anticuerpos más frecuentemente implicados los dirigidos frente a antígenos del sistema Rh y Kell.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Características de los pacientes		
Edad	Mujeres	Hombres
Mediana 72,5	44% (n=24)	56% (n=30)
Diagnósticos		
Intervención quirúrgica	24% (n=13)	
Patología oncológica	24% (n=13)	
Hemorragia	19% (n=10)	
Patología hematológica	17% (n=9)	
Patología crónica	7% (n=4)	
Sepsis	5,5% (n=3)	
Otros	3,5% (n=2)	
Anticuerpos detectados (n=67)		
Sistema Rh	45% (n=30)	
Sistema Kell	38% (n=26)	
Sistema Kidd	6% (n=4)	
Sistema Duffy	5% (n=3)	
Sistema MNS	1,5% (n=1)	
Sistema Lewis	1,5% (n=1)	
Otros sistemas	3% (n=2)	

PO-025
ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO (EHRN) EN NUESTRO MEDIO.

Martínez Chinchilla Carlos¹, Tallón Ruiz Inmaculada¹, Bonete Román Mónica Clara¹, Jimenez Morales Sara¹, Fernández Rodríguez Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: Para la prevención de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN) por aloinmunización materna distinta a ABO, es fundamental la detección de aquellas gestantes con más riesgo de tener un recién nacido que la padezca. Analizar los factores que más han influido en el desarrollo de EHRN en nuestro medio nos ayuda a la elaboración conjunta con Obstetricia de protocolos que identifiquen qué pacientes necesitan un seguimiento más precoz y estrecho.

Objetivos: Análisis descriptivo para conocer la incidencia y perfil de aloinmunización eritrocitaria en gestantes de nuestra área, y su repercusión clínica en el feto/Recién Nacido (RN).

Material y métodos: Se revisan informes de gestantes en sistema informático e-Delphyn e historia clínica DAE, en el periodo comprendido entre 01-2021 y 01-2022. Se recogen datos referentes a antecedentes gestacionales (AG) y transfusionales (AT), especificidad del anticuerpo (Ac), titulación en tarjeta y tubo, y casuística de EHRN. El análisis estadístico fue diseñado mediante programa SPSS ver. 24.0, con la realización de test Chi-cuadrado.

Resultados: Estudiamos 3764 gestantes de las cuales resultaron aloinmunizadas 45 (incidencia de 1,19%)

Se dispone de información referente al RN en 23 casos. De ellas un 30,4% (7/23) presentaron EHRN destacando entre éstas un 57,1% (4/7) con antecedentes transfusionales (2 anti-E, kell y c+E). Un 8.6% (2/23) requirieron exanguinotransfusión, un 17.3% (4/23) fototerapia y 4.3% (1/23) no llegó a precisarla. (tabla 1)

Al analizar los factores que influyen en el desarrollo de EHRN por tanto encontramos asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos frente a antígenos del grupo RH-Kell frente a otros anticuerpos en el desarrollo de EHRN (P<0,0005). También analizamos la titulación de anticuerpos en el desarrollo de EHRN y encontramos relación significativa entre aquellas pacientes que han tenido a lo largo de la gestación un título en tarjeta superior a 1/32 (P<0,0005) y en tubo de 1/8 (P<0,0005) con el desarrollo de EHRN, título considerablemente inferior al considerado como crítico 1/128.

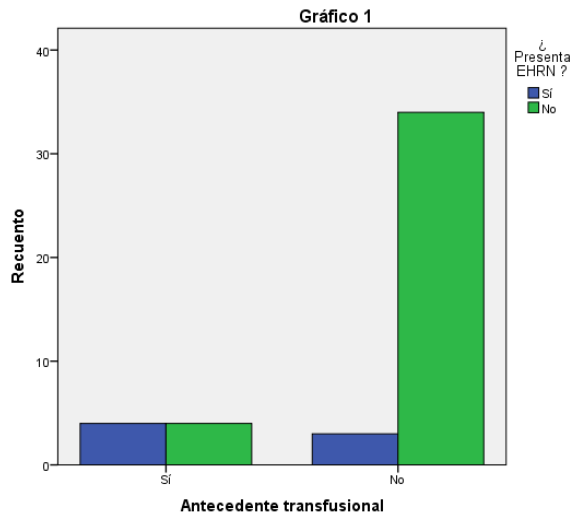
A pesar de que el porcentaje de EHRN está más aumentado en el grupo de mujeres con antecedente transfusional (**Gráfico 1**), la relación entre el desarrollo de EHRN y el antecedente materno de transfusión no es estadísticamente significativo en nuestra muestra (P=0,13), al igual

que ocurre con el antecedente de gestación y el desarrollo de EHRN (P=0,35). Sí es por el contrario significativamente mayor el desarrollo de EHRN y el antecedente de multiparidad con más de 2 gestaciones (P=0,05).

Conclusiones: La incidencia de EHRN en nuestro medio es similar a la descrita en la literatura.

Debemos estar alerta y plantear seguimiento conjunto con Obstetricia ante gestantes con presencia de anticuerpos frente a antígenos del grupo RH-Kell o con título mayor o igual a 1/32 en tarjeta y 1/8 en tubo, ya que en nuestra experiencia existe más riesgo de desarrollo de EHRN.

A pesar de no tener relación estadísticamente significativa, una historia clínica que recoja los antecedentes transfusionales y gestacionales (especialmente si ha tenido más de dos gestaciones) nos ayuda a la hora de valorar el grado de seguimiento de la gestante.



		Anti-E	Anti-c	Anti-Kell	Anti-D	Anti-D+Anti-G	Anti c+Anti E
Antecedentes transfusionales	Sí	Fototerapia	■	■			
		No fototerapia	■				
	No	Exanguinotransfusión					■
		Fototerapia		■		■	■
	No	No fototerapia				■	
		Exanguinotransfusión				■	

PO-026

SERIE DE CASOS DE PANGLUTINACIÓN CAUSADA POR CONSERVANTES O ADITIVOS

Montalvo Saavedra M¹, Reyes González-Casanova P¹, Pérez Pinilla B¹, Torres Quiroz JG¹, Martínez Llorens, A¹, Hernández Pérez MJ¹, Garcés Miranda GE¹, Andreu Sánchez P¹, Perdomo Baute MB¹, Ojeda Martín C¹, Avila Idrovo LF¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: Describimos una serie de casos de pacientes con panaglutinación con autocontrol positivo coombs directo negativo

Métodos: Se trata de tres casos con panaglutinación con autocontrol positivo coombs directo negativo

El primer caso se trata de un paciente varón de 63 años, pluripatólogo, sin antecedentes transfusionales, que ingresa en el servicio de cirugía vascular con un diagnóstico de isquemia aguda de miembro inferior subsidiaria de intervención, en el estudio inmunohematológico presenta una panaglutinina con autocontrol positivo y coombs directo negativo, con prueba cruzada incompatible, se envían las muestras a nuestro laboratorio de Referencia Banc de Sang i Teixist para completar el diagnóstico.

El segundo caso se trata de un paciente varón de 22 años con diagnóstico de Colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab, sin antecedentes transfusionales, en el estudio inmunohematológico presenta una panaglutinina con autocontrol positivo y coombs directo negativo, con prueba cruzada incompatible, se completan estudios en nuestro laboratorio.

El tercer caso se trata de una primigesta de 25 años de 8 semanas sin antecedentes de interés, en tratamiento con hierro y acfol, el estudio inmunohematológico presenta una panaglutinina con autocontrol positivo y coombs directo negativo

Resultados: En el primer caso en el Banc de Sang i Teixist se confirma la panaglutinación con autocontrol positivo en tarjeta. En tubo de hemólisis no se observa ninguna reactividad, ni al potenciar la reacción antígeno-anticuerpo con PEG. En el segundo y tercer caso se realiza estudio en nuestro laboratorio en tubo y no se observa ninguna reactividad, ni al potenciar la reacción antígeno-anticuerpo con PEG. En los tres casos el resultado es compatible con una reactividad ligada a alguno de los componentes de la tarjeta, a los pacientes que precisaron transfusión se les realizaron pruebas cruzadas en tubo que resultan compatibles, no han presentado complicaciones posteriores.

Conclusiones: Ante una panaglutinación homogénea con autocontrol positivo coombs directo negativo, en un paciente sin antecedentes transfusionales u obstétricos, se debe tener presente como posibilidad diagnóstica una reactividad dirigida contra los aditivos o conservantes presentes en la solución de conservación de los hematíes comerciales o de la propia tarjeta, también se debe recordar que estos anticuerpos carecen de importancia clínica pero precisan de un diagnóstico preciso.

PO-027

USO DE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA LA RESOLUCIÓN DE CASOS DE PACIENTES CON ANTICUERPOS FRENTE ANTÍGENOS DE ALTA INCIDENCIA

Tenorio Núñez María Concepción¹, Olavarrieta Scappini Leticia¹, Fernández Lanza Val¹, Moreno Jiménez Gemma¹, Jiménez Martín Ana¹, Vallés Carboneras Ana¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Villarrubia Espinosa Jesús¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

La presencia de un anticuerpo que reacciona con todas las células de un panel es una de las situaciones más complejas en medicina transfusional. En general, si no ha existido transfusión reciente, el autocontrol positivo orientará hacia un autoanticuerpo mientras que un autocontrol negativo indicará la presencia de un aloanticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia o suma de aloanticuerpos o interferencia por fármaco (por ejemplo, daratumumab). El estudio genético de los grupos sanguíneos es un aliado más en la resolución de estos casos, sobre todo en aquellos pacientes que han recibido transfusión reciente.

Nuestro objetivo es validar un panel Next Generation Sequencing (NGS) de grupos sanguíneos para la resolución de casos de pacientes con panaglutininas y autocontrol negativo no debidos a interferencias por fármacos.

Métodos: Se realizó extracción manual de ADN genómico a partir de sangre periférica (QIAGEN). Diseñamos un panel de resecuenciación de genes para el estudio de mutaciones germinales en los 45 genes implicados en los 36 grupos sanguíneos reconocidos actualmente: ABO, GYPA, GYPB, GYPE, A4GALT, RHD, RHCE, BCAM, KEL, FUT3, ACKR1, SLC14A1, SLC4A1, ACHE, XG, CD99, MIC2, ERMAP, ART4, AQP1, ICAM4, C4A, C4B, FUT1, FUT2, XK, GYPC, CD55, CR1, CD44, BSG, CD151, SEMA7A, GCNT2, B3GALNT1, AQP3, RHAG, GBGT1, ABCG2, ABCB6, SMIM1, CD59, SLC29A1, GATA1 y KLF1 (ISBT Terminology Committee). Este panel empleó la tecnología de captura por hibridación en líquido y posterior ultrasecuenciación en equipo Illumina Miseq en configuración "paired-end sequencing" con una profundidad mínima de secuenciación de 200X para garantizar la detección de mutaciones en homo- o heterocigosis. Se cubrieron exones y zonas intrónicas involucradas en zonas de splicing.

Para analizar los resultados se recurrió al RBCeq, un algoritmo publicado recientemente para obtener el genotipo eritrocitario a través de la introducción de archivos bioinformáticos provenientes de NGS. Este algoritmo emplea los alelos de referencia de cada grupo sanguíneo según ISBT.

Resultados: Desde 2019 a 2021 se recogieron un total de 32 muestras de las cuales 5 presentaron en el estudio inmunohematológico una panaglutinina en panel Liss-Coombs (BioRad) con autocontrol y coombs directo negativo.

La tabla 1 muestra los resultados de las muestras procesadas. Sólo en los casos no resueltos se muestra el fenotipo deducido del genotipo completo y en las demás sólo los alelos de interés en cuanto al anticuerpo identificado. Se identificó la ausencia de antígeno de alta incidencia causante de la panaglutinina en tres muestras mientras que en las otras dos muestras pudieron descartarse especificidades con importancia clínica.

Conclusiones: Nuestro panel NGS proporcionó información muy útil para descartar determinados antígenos de alta incidencia con posible impacto transfusional y/o durante la gestación en todas las muestras. Además, nos permitió detectar el antígeno al que iba destinado el anticuerpo en 3 de los 5 casos. Los datos genéticos sobre grupos sanguíneos parecen ser una herramienta útil y complementaria a los estudios inmunohematológicos en la identificación de aloanticuerpos antieritrocitarios frente a antígenos de alta incidencia.

Esta investigación se realizó con financiación procedente de beca intramural del IRYCIS.

PO-028

TROMBOCITOPENIA FETAL Y NEONATAL ALOINMUNE (TFNA): EXPERIENCIA DE 7 AÑOS EN UN ÚNICO CENTRO.

Nuevo López I¹, Morales Sanz M^a D¹, Mora Argumanez M¹, Pérez Alonso R¹, Merchán Muñoz B¹, Gil Pérez A¹, Guillén García H¹, Vazquez Ramo A¹, Santos Montero A B¹, Golbano López N¹, Herrero Martín S¹, Arbeteta Juanis J¹, De Miguel Llorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología

Introducción: La TFNA es un trastorno plaquetario (plaq) infradiagnosticado, prevalencia 1 de 5000 nacidos vivos. Causado por la aloinmunización materna frente a antígenos específicos plaq humano (HPA) fetales, heredados del padre, y del que carece la madre, produciendo un descenso del recuento plaq fetal/neonatal, lo que conlleva complicaciones hemorrágicas. Es la principal causa de trombocitopenia grave y de hemorragia intracraneal (HIC) en recién nacidos a término de madre sanas. Precisa diagnóstico (dg) y manejo ante y postnatal precoz. Se agravada en embarazos sucesivos. Objetivo: analizar características clínico-terapéuticas de casos TFNA en un hospital de tercer nivel, con aproximadamente 1600 partos anuales.

Material y métodos: Análisis descriptivo y retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Guadalajara desde enero 2015 a marzo 2022. Recogida casos clínicos a través del registro en papel realizado por responsables del área Banco de Sangre. Pruebas de laboratorio utilizadas: Ensayo Pak Lx (inmunoensayo cualitativo Luminex), tipaje genómico de antígenos plaq, tipaje serológico y pruebas cruzadas plasma materno con plaq padre y donante isogrupo HPA-1a.

Resultados: Se recogen 5 casos de TFNA de 4 gestantes sanas de raza caucásica, habiendo tenido 9 gestaciones. En Tabla 1 características demográficas y manejo postnatal.

Lesiones mucocutáneas hemorrágicas y trombocitopenia 2^a postnatal es la principal causa (80%) de búsqueda y estudio TFNA, seguido con un 20% antecedentes personales (hijo previo con TFNA confirmada). En 3 pacientes (75%) presencia de anticuerpos (ac) antiplaq en suero materno con especificidad anti-HPA-1a, además 1 presentaba ac anti-HLA clase I. Tipaje genético; madres 100% HPA-1b+ homocigoto. En 3, sus parejas eran tipaje genético HPA-1a+ homocigoto y en 1 fue HPA-1ab+ heterocigoto. En el caso de pareja HPA-1 heterocigoto, gestación previa sin TFNA y la paciente no presentaba ac antiplaq positivos. Otra pareja, gestante HPA-1b homocigota y varón HPA-1a homocigoto, sólo 2^o parto con dg TFNA.

1 gestante en 2^a gestación recibe tratamiento (tto) antenatal por TFNA previa con trombopenia severa; Igs 1g/Kg/sem desde sem 20, un total de 16 dosis hasta periparto. Mediciones seriadas ac antiplaq pretto hasta negativización de ac en la sem 31. Parto eutócico programado y neonato con cifra plaq normales. Los otros 4 recién nacidos recibieron un promedio de 1 (RI 0,75 - 2) pools plaq y 2 (RI 2- 2,25) administración de Igs a dosis de 0,5 - 1 g/Kg/día por trombopenia severa. Aquellos que recibieron 1g/kg Igs se observa pronta recuperación recuento plaquetario, Figura 1. Cribado ecográfico negativo para HIC.

Conclusiones: Incidencia TFNA de 0.31% en 7 años según casos registrados, ratifica la TFNA como una enfermedad rara. Presentamos 5 casos TFNA en 4 gestantes con ac antiplaq específicos frente a HPA-1a. En 1 paciente se descubre ac antiplaq HPA-1a y anti-HLA I, combinación descrita en la literatura, 37-45% casos. Bajo índice de inmunización, varias gestantes sin TFNA en 1^o partos, sólo 10% gestantes con ac antiHPA-1a+ desarrollan TFNA (literatura). El tto antenatal basado en Igs +/- prednisona evita la gravedad de la trombopenia e HIC en embarazos sucesivos, dada la alta frecuencia de recurrencia. En la terapia postnatal, pueden requerirse desde tx plaq tipadas para HPA específico negativo hasta administración de Igs poliespecífica 1g/Kg/d x 2 días, siendo estrategias terapéuticas adecuadas para evitar comorbilidades con elevada morbimortalidad.

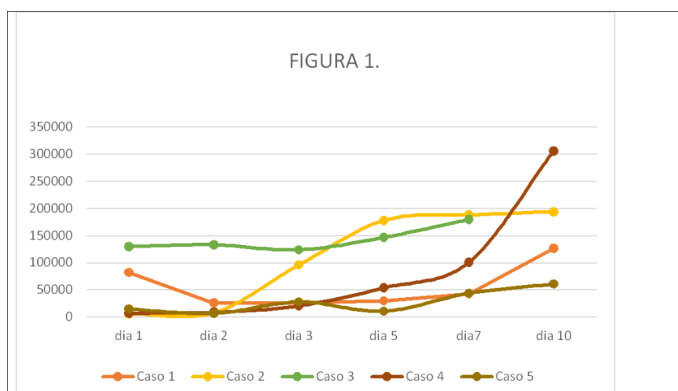


Figura 1. Evolución recuento plaquetario. Igs (inmunoglobulinas). Caso 1, 2 y 4 (Igs administrada de 1 g/Kg). Caso 3, recibe tratamiento antenatal y caso 5 recibe dosis de Igs menor de 1g/kg. Infusión pool plaquetas en todos ellos salvo caso 1.

	Parámetros - medición	Valores
Mujeres embarazadas 4 pacientes (9 gestaciones). Episodio de TFNA (5 episodios)	Edad gestante (años) - M (RI)	31 (28 - 34,5)
	Antecedentes personales - n (%)	0
	Antecedentes de TFNA - n (%)	1 (12,5)
	Tipo de parto - n (%)	
	• Cesárea urgente	2 (22) (1 bradicardia fetal) (1 preeclampsia)
	• Cesárea electiva	0
	• Parto eutócico/vaginal	5 (56) (1 ventosa)
	• Aborto	2 (22) (2 primer trimestre)
	Tratamiento postnatal - n (%)	
	• Transfusión plaquetaria pool	3 (60)
• Transfusión plaquetaria dirigidas	1 (20)	
• Igs +/- CE	4 (80)	
Neonatos	Pla _q (x10 ⁷ /L) - M (RI)	
	• Determinación al nacer	7000 (6000 - 15000)
	• Días hasta pla _q >100x10 ⁷ /L	5 (3 - 7)
	SG al nacimiento - M (RI)	39 (38 - 40)
	Pre término (< 37 SG) - n (%)	1 (20)
	Sexo - Varón/mujer - n (%)	5 (100) / 0
	Peso (gramos) - M (RI)	2960 (2430 - 3358)
	Clinica hemorrágica - n (%)	
	Sangrado neonatal espontáneo	3 (60) (1 mucoso-epistaxis y 2 cutáneo- petequias/hematomas)

Tabla 1. Características clínico-demográficas de gestantes y neonatos con TFNA. M; mediana. RI; rango intercuartílico. N; tamaño de la muestra; Igs; inmunoglobulinas. CE; glucocorticoides. Pla_q; plaquetas. SG; semana gestación.

PO-029

ANÁLISIS EN NUESTRO CENTRO: ESPECIFICIDAD EN LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES (AHA).

Garrido Prados Clara¹, García Fletes Mario¹, Dominguez Acosta Lourdes¹, Correa Alonso María Ángeles¹

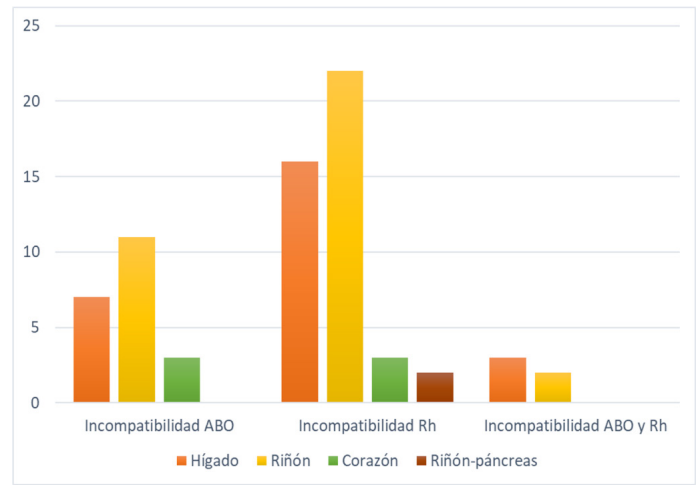
¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune es la anemia hemolítica adquirida más frecuente. Su diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios propios (autoanticuerpos). La técnica utilizada se basa en la realización de un test de Coombs directo (TCD) que en la mayoría de las veces resulta positivo. La AHA por anticuerpos calientes (70-80%) es la más frecuente, siendo los anticuerpos, en su mayoría de clase IgG (90%), seguidas de las AHA por aglutininas frías (15%), en su mayoría tipo IgM. El autoanticuerpo se suele comportar como una panaglutinina y en ocasiones muestran una reactividad superior frente a hematies con un determinado fenotipo Rh (más frecuente anti-e) y en menor medida, frente a otros sistemas.

Método: Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de AHA que han sido identificados en nuestro centro desde 1996 al momento actual para establecer la presencia de especificidad de los anticuerpos.

Resultados: En nuestro centro se han diagnosticado desde 1996 un total de 159 pacientes con AHAI (figura 1). El 96.23% correspondían a AHAI por anticuerpos calientes y el resto por anticuerpos fríos. Se realizó el estudio de especificidad en los diferentes casos siendo el 61% (98 pacientes) de los estudios de significado inespecífico. El resto, mostraron especificidad para diferentes antígenos eritrocitarios. En 42 pacientes (26.41%) se objetivó especificidad anti-e, siendo esta la especificidad más frecuente respecto al resto de antígenos eritrocitarios; 4 anti-D (2.51%), 2 anti-C (1.25%), 1 anti-E (0.62%), 2 anti-c (1.25%), 1 anti-Jkb (0.62%), 4 anti-I (2.51%), 2 anti-P (1.25%) y combinación en 3 casos de anti-C y anti-D (1.88%).

Conclusiones: Toda AHAI con TCD positivo debe incluir caracterización de la inmunoglobulina responsable y de la especificidad del mismo, ya que en el caso de que exista y el paciente presente el antígeno antitético, se podrían seleccionar unidades carentes de dicho antígeno para el que el autoanticuerpo es específico, mientras que si carece de dicho antígeno, prevalece la opción que evite la formación del alo-anticuerpo. En nuestro caso, aunque la mayor parte de los estudios resultaron carentes de especificidad, observamos que gran parte de los paneles presentaron especificidad anti-e, seguidos por anti-D y anti-I.



PO-030

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA EN LA DETECCIÓN Y SCREENING DEL SÍNDROME DEL LINFOCITO PASAJERO EN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Serrano Jara Claudia¹, Funes Vera Consuelo¹, Heredia Cano Ángela¹, Sánchez Villalobos María¹, Alménzar Navarro Begoña¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Blanquer Blanquer Miguel¹, Poveda García Andrea¹, Torchia Esteban Marcos¹, Moraleda Jiménez José María¹

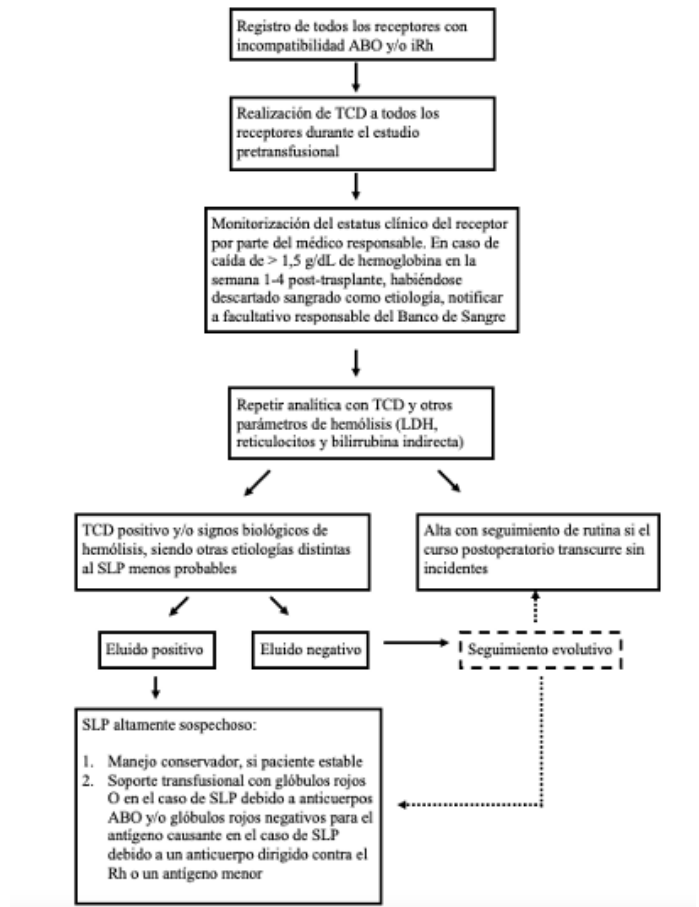
¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: El síndrome del linfocito pasajero (SLP) es un cuadro infrecuente consistente en la aparición de una anemia hemolítica aloinmune debida a anticuerpos producidos por los linfocitos B que son transferidos a la circulación del receptor tras realizar un trasplante de órgano sólido (TOS) o de células madre hematopoyéticas, dando lugar a una respuesta inmune secundaria contra los glóbulos rojos del receptor. Se manifiesta principalmente cuando existe incompatibilidad del sistema ABO entre el donante y el receptor, aunque también se ha descrito con otros sistemas sanguíneos como el Rh. Se desconoce su verdadera incidencia, aunque algunas series de TOS la sitúan alrededor del 0,5%. Tampoco existe un consenso para su detección, aunque los estándares vigentes del Comité de Acreditación en Transfusión recomiendan disponer de un procedimiento de *screening* en todos los centros que realicen TOS.

Métodos: Registramos todos los TOS realizados en nuestro centro desde el 24 de Noviembre de 2019 hasta el 20 de Abril de 2022, especificando el grupo del sistema ABO y Rh de cada donante y su receptor. No se realizaron trasplantes con incompatibilidad ABO mayor. En aquellos receptores con incompatibilidad ABO menor y/o donante Rh negativo con receptor Rh positivo (iRh), se solicitó un estudio analítico de hemólisis (hemograma, test de coombs directo (TCD), reticulocitos y LDH) entre los días 7-10 y si no habían sido dados de alta, también entre los días 14-17 post-trasplante. En los receptores que presentaron un TCD positivo se procedió a la realización de un eluido y seguimiento evolutivo clínico y analítico.

Resultados: Se realizaron un total de 314 TOS de los cuales 21 presentaron incompatibilidad ABO menor, 43 iRh y 5 presentaron ambas incompatibilidades (figura 1). Ningún receptor desarrolló SLP durante este registro. El TCD fue positivo en tan solo 2 receptores. Uno de ellos se trataba de un trasplante renal con iRh, el cual presentó datos de anemización progresiva que se asociaron con pérdida del injerto como diagnóstico más probable sin datos de hemólisis y siendo el eluido negativo. El segundo no presentó anemización ni datos biológicos de hemólisis a nivel analítico-clínico y el eluido también fue negativo.

Conclusiones: Dada la escasa incidencia de SLP detectada en nuestro centro y atendiendo a la falta de consenso existente en la literatura, nos planteamos la rentabilidad de continuar con la monitorización de parámetros hemolíticos en el periodo postoperatorio de los TOS con incompatibilidad ABO y/o Rh. Por otro lado, proponemos un nuevo algoritmo para su *screening* y tratamiento (figura 2) que consideramos podría aportar una mayor eficiencia sin reducir la eficacia en su detección y el cual se activaría solo en aquellos casos en los que ocurra una caída de la hemoglobina en las semanas 1-4 post-trasplante.



PO-031

SÍNDROME DEL LINFOCITO PASAJERO: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO (2019-2022)

Tenorio Feixas P¹, Alberich Díaz MP¹, Figueroa Paternina A¹, Sosa García R¹, Busnego Barreto MT¹, De Ramos Suárez J¹, Herrero Ferrer E¹, Gómez de la Serna G¹, Uribe Morales L¹, Hillebrand P¹, González Méndez H¹, Notario McDonnell C¹, Mesa Lorenzo MC¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, Islas Canarias

Introducción: El síndrome del linfocito pasajero (SLP) está causado por la transferencia de linfocitos B presentes en el órgano de un donante al trasplantarlo. Los linfocitos pueden producir anticuerpos contra los hematíes del receptor, desencadenando una respuesta inmune y desarrollando una anemia hemolítica que, en algunos casos, puede llegar a ser fatal.

	Sexo	Edad	Grupo hemático	Grupo donante	EAI (4 cél. LISS y 2 cél. papaina) y aloanticuerpos	Coombs		Transfusiones		Hemólisis	Inicio del cuadro
						IgG	C3d	Pre-SLP	Post-SLP		
Caso 1	V	64	A Rh(D) -	O Rh(D) +	Negativo	+	+	47 A- (41) O- (3) A+ (1) O+ (2)	27 O- (27)	Si	+12
Caso 2 (Urgencia cero)	M	64	A Rh(D) -	O Rh(D) +	Positivo (cél. II) - anti-Lua	++	++	8 O+ (4) A+ (3) A- (1)	3 O- (3)	Si	+9

El SLP es especialmente frecuente en el trasplante de órganos sólidos con incompatibilidad ABO menor. Los factores que condicionan la gravedad de la hemólisis son: la cantidad de tejido linfoide trasplantado, el nivel de isoaglutininas en el donante antes del trasplante y el rápido aumento del título de anticuerpos en el receptor después del procedimiento.

Métodos: En el periodo comprendido entre 2019 y 2022 se han llevado a cabo 92 trasplantes hepáticos en nuestro centro y se han diagnosticado dos casos de SLP con hemólisis clínicamente significativa. A continuación, exponemos las características de ellos.

Resultados: El SLP se produce en mayor o menor grado en un 30% de pacientes trasplantados hepáticos. En nuestro centro, el porcentaje de casos detectados fue de un 2,17%. En ambos casos, el soporte hemoterápico con derivados compatibles con el donante y el uso de corticoides asociados a la inmunosupresión propia del trasplante facilitaron la resolución del cuadro, con notable mejoría de las cifras de hemoglobina y de la clínica. No obstante, el caso 1 presentó múltiples complicaciones hemorrágicas que requirieron soporte intensivo. Aparte, en ninguno de los casos, el SLP condicionó la viabilidad del injerto a corto plazo.

Conclusiones: El SLP es una complicación relativamente frecuente e infradiagnosticada en trasplantes de órgano sólido. Ante la aparición de hemólisis de manera retardada (10-14 días tras el trasplante), es necesario comprobar el grupo del donante y, en caso de encontrar discrepancias hemático-séricas y de fenotipo Rh-Kell con el receptor, sospechar el desarrollo de un SLP. La actuación ha de ser inmediata, siendo prioritario el soporte hemoterápico respetando el grupo del donante en la medida de lo posible e iniciar tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía:

1. Moosavi et. al. Transfusion Medicine Reviews 34 (2020) 178-187.
2. Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. Transfusion 1991; 31:76-86.
3. Brunetta DM, Albuquerque LM, Batista AHM, Santos LHO, Schreen D, Lima CA, et al. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplantation. Rev Bras Hematol Hemoter. 2017; 39:364-7.
4. Romero S, Solves P, Lancharro A, Cano I, Moscardó F, Carpio N, Sanz MA. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: a description of 12 cases.

PO-032

PTTA REFRACTARIA GRAVE CON TENDENCIA HEMORRÁGICA: RESPUESTA A CAPLACIZUMAB

Vidan Julia¹, Gilabert Carmen², Ballina Martin Belén³, Almela Ágata⁴, Ahmadi Abdellah⁵, Carbajo Miriam⁶, Cordero Rosa⁵, Rodríguez García Jose Antonio¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León; ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León; ⁶Servicio de Hematología y Hematología. Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción: El Caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente humanizado que actúa sobre el factor Von Willebrand (FVW), inhibe la interacción de éste con las plaquetas e impide la adhesión plaquetaria mediada por multímeros de muy alto peso molecular del FVW, característicos de la Púrpura Trombótica Trombocitopénica adquirida (PTTa) y regulados por la proteasa ADAMTS 13. También produce reducciones

transitorias de los niveles totales del antígeno y de los niveles del factor VIII de la coagulación durante el tratamiento, con el consiguiente aumento del riesgo de eventos hemorrágicos.

Objetivo: Describir un caso clínico de PTTa en el que el Caplacizumab consiguió vencer la refractariedad del cuadro alcanzando remisión completa en un paciente con tendencia hemorrágica.

Material Y Método: Varón de 74 años que acude a Urgencias por pérdida del conocimiento y disartria. Ante las sospechas de infarto cerebral se activa el Código Ictus. Al ingreso: Afásico y con leve disartria y con analítica: Hb 7,7g/dl; VCM 34,9fl; HCM 32,7pg; ADE 16,9%; plaquetas 6000/ µL y esquistocitos 1,5%. Coombs directo negativo. Bilirrubina total 4.2 mg/dL con indirecta de 3.6, LDH: 760 UI/L. Ante la alta sospecha de PTT inicia tratamiento con recambios plasmáticos (RP) y tratamiento inmunosupresor con Prednisona a dosis de 1mg/kg a la espera de los niveles de ADAMTS 13 y del inhibidor.

Resultados: Tras confirmar PTTa con ADAMTS 13 del 0% y presencia de anticuerpo inhibidor, se mantiene tratamiento. En el sexto RP, ante la falta de respuesta asociada a deterioro neurológico, descenso de la hemoglobina (8 g/dl) y de plaquetas 33000/µL con aumento de esquistocitos al 1,8% y de LDH de 550 UI/L (N <205) y persistencia de niveles de ADAMTS 13 al 0% se asume la refractariedad. Se asoció Rituximab a dosis de 375 mg/m2 semanal cuatro semanas y se solicitó Caplacizumab en el día +9.

Debido a la presencia de hematuria franca en paciente con 6000 plaquetas/ µL se retrasa el inicio del Caplacizumab hasta el decimocuarto RP. Se monitorizó la actividad del FVW, siendo, antes del inicio del anticuerpo Anti-FvW: FVW de ristocetina (FVW:RCo): 172,4%; FVW antigénico (FVW:Ag): 231,7% y factor VIII coagulante (FVIII:C): 216%. A las 24 horas de inicio del Caplacizumab presentaba FVW:RCo del 24%, FVW: Ag de 91% y FVIII:C de 102%. El cese de la hematuria se observó a las 48h aunque tras el inicio del Caplacizumab se notificaron otras hemorragias: gingivorragia leve, hemorragia subconjuntival y hematomas en zona de catéter venoso central (CVC).

Se mantuvo tratamiento con plasmaféresis, Caplacizumab y Rituximab consiguiéndose la remisión (plaquetas > 150.000/uL) tras veinte RP y unos niveles de ADAMTS 13 al alta del 38%.

Actualmente en seguimiento cada 3 meses y sin tratamiento activo.

Conclusiones: El tratamiento con Caplacizumab se debe considerar en aquellos pacientes con PTTa que presentan una respuesta insuficiente a la terapia con recambios plasmáticos e inmunosupresión o que presentan recurrencias.

Dada la tendencia hemorrágica de los pacientes con PTTa se debe tener especial precaución con el uso de Caplacizumab por su asociación con eventos hemorrágicos.

Caplacizumab previene la mortalidad y la enfermedad refractaria y en general es un tratamiento bien tolerado. La administración de Caplacizumab con el tratamiento estándar de la PTTa representa un avance terapéutico fundamental para estos pacientes. En nuestro caso, la eficacia del uso de Caplacizumab se observó a los seis días del inicio del tratamiento.

A pesar de la tendencia hemorrágica, la monitorización con la actividad de FVW:RCo no fue inferior al 20% y no hizo falta el empleo de Factor Von Willebrand, observándose un incremento rápido del número de plaquetas siendo, los eventos hemorrágicos, autolimitados.

SEHH - BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA: CULTIVOS, CITOMETRÍA, CITOGÉNICA, BIOLOGÍA MOLECULAR

PO-033

LAS CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA DISTINGUEN LAS FASES AGUDA Y CRÓNICA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA Y EL ENVEJECIMIENTO CARDIOSALUDABLE

Anguita Eduardo¹, Chaparro Alberto¹, Candel Francisco Javier², Ramos-Acosta Carlos¹, Martínez-Micaelo Neus³, Amigó Núria⁴, Torrejón María José⁵, Suárez-Cadenas María del Mar⁶, Matesanz Mayra⁷, González del Castillo Juan⁸, Álvarez Galeano Sofía¹, Martín-Sánchez Francisco Javier⁸

¹Servicio de Hematología, IdISSC, IML, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, UCM.; ²Servicio de Microbiología Clínica, IdISSC, IML, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, UCM.; ³Biosfer Teslab, SL, Reus. Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona.; ⁴Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona. Biosfer Teslab, SL, Reus. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.; ⁵Servicio de Análisis Clínicos, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.; ⁶Departamento Emergencias, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid.; ⁷Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.; ⁸Departamento Emergencias, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, UCM.

Introducción: La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFep) es una enfermedad vinculada al envejecimiento y las comorbilidades que se puede considerar sistémica. En su evolución se suceden episodios de descompensación aguda y fases estables.

La fisiopatología de la ICFep está mal definida. Esto se correlaciona con la falta de biomarcadores adecuados.

Nuestro objetivo fue describir nuevos biomarcadores capaces de distinguir las fases de la ICFep en el contexto de la edad. Para ello, analizamos las mitocondrias en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y la metabólica.

Métodos: Pacientes: 29 atendidos consecutivamente en el Hospital Clínico San Carlos por ICFep aguda. Se excluyeron aquellos con FEVI<50%, antecedentes de cáncer, infección activa y tratados con inmunosupresores. Investigamos las CMSP en 8 y la metabólica en 12 (80-96 años). En fase aguda (primeras 12 horas de ingreso) y estable, tras al menos 3 meses.

Dos grupos control con igual número de participantes y sexo: uno emparejado por edad y otro con 22-44 años.

Metodología: La masa mitocondrial y los radicales superóxido mitocondriales se estudiaron con citometría de flujo con MitoTracker Green FM y MitoSOX Red, respectivamente (ThermoFisher). El número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) se comparó con las copias de ADN nuclear mediante PCR en tiempo real. Los estudios de expresión se realizaron con ensayos de ThermoFisher. La metabólica se analizó mediante espectrofotometría de resonancia magnética nuclear, Biosfer Teslab. La IL-6 se analizó mediante electroquimioluminiscencia con el kit Elecsys IL-6 y la PCR en Dimension Vista (Siemens).

Resultados: Observamos modificaciones de estrés metabólico en la agudización respaldadas por una mayor masa mitocondrial, especies reactivas de oxígeno (ROS) y glucólisis, según se deduce de la reducción de LDHB y aumento de lactato. El alto número de copias de ADNmt y el bajo nivel de formiato fueron marcadores de fase estable. El análisis multivariado indicó que formiato, lactato y histidina conjuntamente distinguen ambas fases con mayor precisión que el NT-proBNP.

Los marcadores de inflamación se encontraron elevados en ambas fases, sugiriendo que la inflamación crónica tiene un papel central en la ICFep con independencia de la fase.

Muchos de estos parámetros, incluidos LDHB, lactato, formiato y masa mitocondrial, mostraron un patrón relacionado con la edad, representando la fase aguda de ICFep su punto máximo o su nadir, sugiriendo

do que la fase aguda representa una exacerbación del envejecimiento. El aumento de la masa mitocondrial en fase crónica es un fenómeno diferencial respecto a los ancianos sin ICFep.

Para explicar la diferencia entre la ICFep en fase estable del envejecimiento hicimos un panel de expresión, observando un incremento del factor de TFB2M en ICFep que explicaría el aumento de ADNmt y una reducción de PRK que explicaría un incremento de mitocondrias envejecidas. Alteraciones en la expresión de los componentes de la cadena transportadora de electrones apoyan esta hipótesis (Figura).

Conclusiones: Estos hallazgos podrían usarse para monitorizar los pacientes.

PO-034

INDICACIONES DEL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA EN POBLACIÓN GERIÁTRICA: UNA PRUEBA A CONSIDERAR MÁS

Escorcio Faria Dianis¹, Davalos Cedillo Carlos Alberto¹, Serrano Gómez Laura Milena¹, Hernando Megido Adriana¹, Torres Varona Juan¹, Carvallo Beltrán David², Andrés Hernández Noelia¹, Chavez Collazos Maria Paula¹, Chamorro Pablo¹, Fernandez Alvaréz Ruben¹, Robles Marinas Verónica¹, Fernandez Canal Maria Cristina¹, Ordoñez Beatriz¹, Fernández Álvarez Carmen¹, González García María Esther², Fernández González Almudena¹

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²Instituto de Investigación sanitaria del principado de Asturias; ³Hospital Universitario de Cabueñes, Instituto de Investigación sanitaria del principado de Asturias

Introducción: Con el aumento de la expectativa de vida y el envejecimiento de la población, se plantean en la práctica clínica habitual nuevos retos diagnósticos y terapéuticos en una población con una creciente incidencia de enfermedades hemato-oncológicas como es la población geriátrica. Por lo que nos enfrentamos a pacientes con tendencia a la fragilidad y con comorbilidades de importancia que necesitan un abordaje diagnóstico y terapéutico especial, ajustado a sus características particulares.

Objetivos y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo se recogieron los datos de los estudios de médula ósea realizados en pacientes de 80 años o más en el período de dos años, enero de 2020 y enero de 2022 en el Hospital de Cabueñes. **Se utilizó la información de la historia clínica informatizada "SELENE"**.

Nuestro objetivo es evaluar las principales indicaciones de estudio de MO en esta población, la rentabilidad de la muestra, los diagnósticos más frecuentes, así como la correlación diagnóstica entre la evaluación por citomorfología (CM), anatomía patológica (AP) y citometría de flujo (CMF).

Resultados: Se realizó 115 estudios de MO a pacientes de 80 años o más en el período enero 2020 a enero 2022, de los cuales 39 fueron aspirados y 76 biopsia/aspirados. La media de edad 84 años.

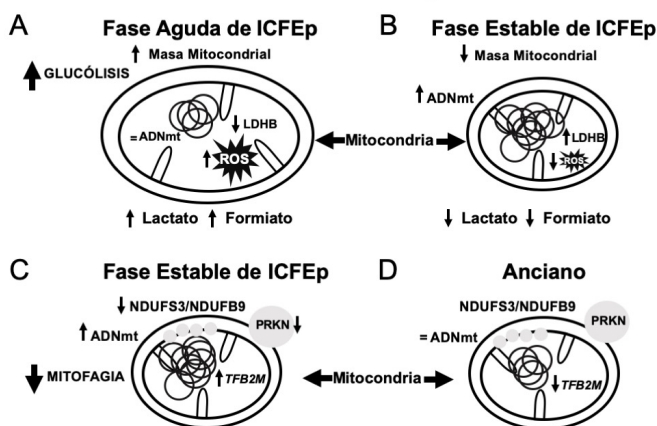
Entre los motivos de indicación de estudio de MO destaca las citopenias en un 47.29%, seguido del estudio de gammopatías monoclonales 33.04%, valoración de SLPC y SMPC 17.39% y 6.08%, citosis 6.08%, estudio de lesiones óseas 3.47%, valoración de SMD ya conocidos 3.47%, estudio de esplenomegalia 1.73% y causas infecciosas 0.86%. El 87.82% de las muestras fueron rentables para el estudio citomorfológico, mientras que la rentabilidad para CMF fue 84.21% y para AP fue 82.40%, siendo la principal causa de falta de rentabilidad para AP el material no representativo y/o artefacto y para CMF la muestra no representativa de MO o diluida.

Entre los principales diagnósticos destaca 18.26% SMD, 17.39% Mieloma múltiple (MM), Leucemias agudas 11.3%, infiltración por SLPC 9.56%, LMMC y NMPC 4.34%, GMSI 3.47% y aplasia medular 0.86%. Siendo concordante el diagnóstico entre Citomorfología y AP en un 78.75% de los casos y entre Citomorfología y CMF en un 75%.

Conclusiones: La necesidad de estudios de MO se ha incrementado en los últimos años en la población geriátrica tanto en el seguimiento de pacientes hematológicos conocidos como nuevos diagnósticos. En nuestra serie confirmamos las principales razones para solicitar estudios de extensión en esta población son las citopenias y el estudio de las gammopatías monoclonales, lo cual está en concordancia con la alta prevalencia de dichas patologías en pacientes mayores, así como también con los principales diagnósticos encontrados: los síndromes mielodisplásicos en primer lugar, el mieloma múltiple en segundo lugar y en tercero la leucemia aguda.

La rentabilidad diagnóstica y la concordancia entre las pruebas fue similar, recalándonos la importancia y necesidad del diagnóstico integrado en hematología.

Células Mononucleares de Sangre Periférica



Por otro lado en vista de estos hallazgos también concluimos la adecuada indicación del estudio de MO en la mayoría de los pacientes evaluados en esta serie.

Con los avances científicos y la longevidad de la población la labor del hematólogo parece estar cambiando ya que cada vez nos enfrentamos a más pacientes mayores y esto puede obligarnos a cuestionar el enfoque diagnóstico y terapéutico.

PO-035

OPTIMIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE SELECCIÓN DE MONOCITOS PARA CUANTIFICAR LAS SUBPOBLACIONES MONOCÍTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Jurado Tapiador Rebeca¹, Huguet Mas, Maria¹, Xicoy Cirici Blanca¹, Cabezón Marco, Marta¹, Raya Corbacho, Minerva¹, Viñets Massa, Ester¹, Jiménez Ponce, Ariadna¹, De Jaureguizar Tesas, Alejandro¹, Canelo Vilaseca Marta¹, Quintela Vilchez, David¹, De la Fuente Montes, Cristina¹, Junca Piera, Jordi¹, Sancho Cia, Juan Manuel¹, Orna Montero Elisa¹, Mesa Tudel Alba¹, Julià-Torras, Joaquim², Navarro Ferrando, José Tomás¹, Zamora Plana, Lurdes¹, Sorigué Tomàs Marc¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)- Institut Josep Carreras.; ²Institut Català d'Oncologia-Facultat de Ciències de la Salut. Universitat Internacional de Catalunya. UIC. (Badalona)

Introducción: La citometría de flujo es de ayuda para el diagnóstico de las leucemias mielomonocíticas crónicas (LMMC). La presencia de >94% de monocitos clásicos (MO1, CD14+/CD16-) presenta una sensibilidad del 0.9-0.92 y una especificidad del 0.94-0.95. Sin embargo, la estrategia de selección de los monocitos no está bien definida, pudiendo ser una de las causas de las discrepancias en los resultados de esta técnica. El objetivo del estudio fue comparar diferentes estrategias de selección de monocitos y proponer un panel de anticuerpos que facilitase el proceso.

Métodos: Estudio prospectivo y unicéntrico. Las muestras se procesaron mediante un protocolo de tinción-lisis-lavado. Se empleó un citómetro Navios. Para el análisis convencional se utilizó Kaluza (Beckman Coulter). El análisis computacional se realizó mediante flowSOM (10 metaclusters, 121 cluster) de la población CD66+CD2-/CD33-, se accedió mediante Cytobank. En la primera fase se realizó una búsqueda de estudios publicados que requerían de la selección de monocitos; tras su revisión se extrajeron 13 estrategias y se compararon los porcentajes de MO1 y MO3 (CD14-/CD16+). En la segunda fase se desarrolló una estrategia propia. Para ambas fases, se seleccionaron de forma prospectiva muestras de sangre periférica (SP) que representasen la práctica clínica.

Resultados: Se compararon las diferentes estrategias en 10 muestras de SP (Tabla 1). Se encontraron pequeñas diferencias en el porcentaje de MO1, con coeficiente de variación (CV) medio y rango entre las muestras del 2,15% y 7%, respectivamente. En cuanto a MO3, el CV medio y rango fueron de 36% y 6,8%. Estos resultados indican que las distintas estrategias conducen a diferencias en la clasificación de las monocitosis, por lo que se diseñó una estrategia de 10 colores (Figura 1). El panel se aplicó a 124 pacientes (Tabla 1), con el que se pudieron

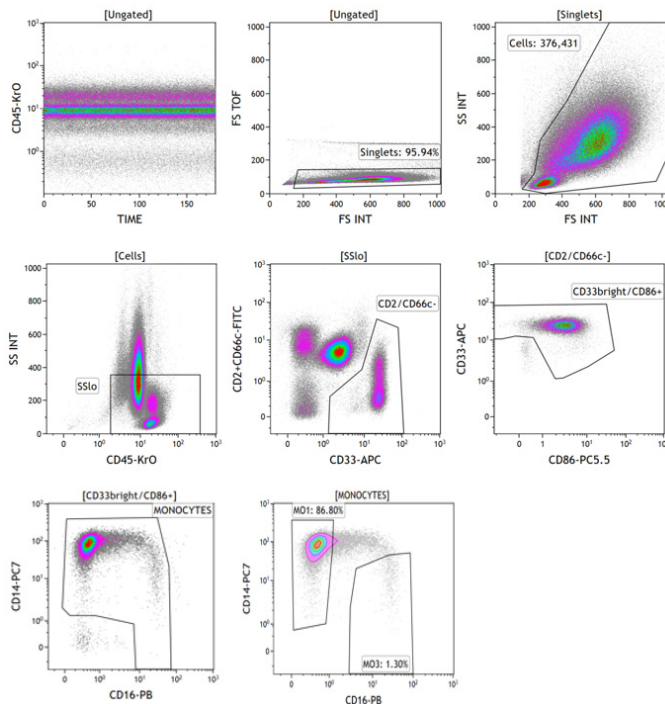


Figura 1. Estrategia de selección de monocitos mediante el tubo: CD16-pacific blue/CD45-Krome Orange/CD2+CD66c-isotiocianato de fluoresceína (FITC)/CD300-ficoeritrina (PE)/CD64-PE-rojo Texas (ECD)/CD86-PE-cianina 5.5 (PC5.5)/CD14-PE-cianina 7 (PC7)/CD33-alofocianina (APC)/CD56-APC-Alexa fluor 750 (AA750)

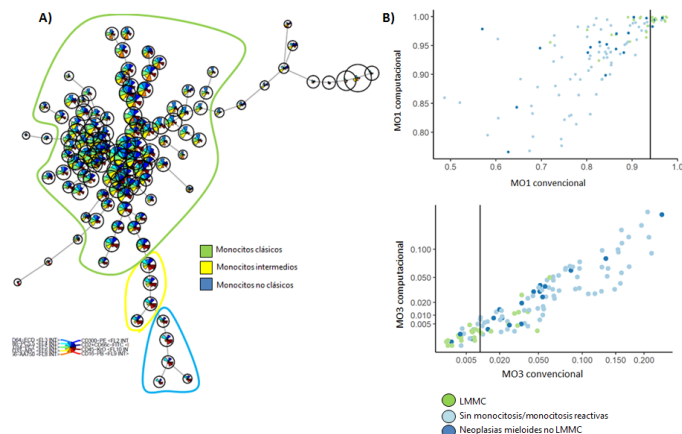


Figura 2. A) Árbol de flowSOM derivado del análisis computacional mediante el tubo propuesto en este estudio. B) Relación entre los monocitos clásicos y no clásicos cuantificados mediante análisis convencional y computacional

Tabla 1. Características de las series.

CARACTERÍSTICAS	Fase 1 (n=10)	Fase 2 (n=124)
Edad, mediana (RIQ), años	65 (53-75)	72 (60-78)
Mujeres (%)	3 (30)	46 (37)
DIAGNÓSTICO		
Recuento monocítico normal n (%)	4 (40)	10 (8,1)
Monocitosis reactiva n (%)	2 (20)	67 (54)
LMMC n (%)	3 (30)	26 (21)
sospecha LMMC	0	8
Neoplasias mieloides no-LMMC n (%)	1 (10)	20 (16,1)
LAM	0	3
SMD	0	10
SMD/NMP	1	3
NMP	0	4

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LAM: leucemia mioleide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; SMD/NMP: síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa; NMP: neoplasia mieloproliferativa.

seleccionar los monocitos incluso en muestras con neutrófilos con poca dispersión lateral de la luz, expresión débil de CD16, granulocitos inmaduros, promonocitos circulantes o células dendríticas mieloides CD14+. Posteriormente, se realizó el análisis computacional de la cohorte, diferenciándose las poblaciones celulares (Figura 2A). Se objetivó mayor porcentaje de MO1 y menor MO3 respecto al convencional. Sin embargo, las diferencias entre las muestras se mantuvieron, por lo que no se observaron diferencias al ordenarlas según el porcentaje de MO1 y MO3 (Figura 2B).

Conclusiones: La utilización de distintas estrategias de selección conduce a diferencias en la cuantificación de las subpoblaciones monocíticas. Estas diferencias, aunque pequeñas, pueden llegar a ser significativas, y hace necesario establecer una estrategia única. El panel diseñado en este estudio consiguió resultados satisfactorios incluso al ser aplicado en una cohorte enriquecida por muestras de alta complejidad.

El análisis computacional puede ser de ayuda en el estudio de las subpoblaciones monocíticas por su mayor reproducibilidad. Sin embargo, el mayor porcentaje de MO1 y el menor de MO3 indican que los límites de 94% y 1,1% no son válidos y se deberán establecer puntos de corte específicos.

PO-036

NANOCUERPO JK36 ANTI-CD38: TECNOLOGÍA ALTERNATIVA EN LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN EL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) TRATADO CON DARATUMUMAB

Meseguer Martínez Elena¹, Marco Buades Josefa¹, García Feria Ana¹, Ribas García Paz¹, Fernández Llavador M^a José¹, Lopez Gabaldón Amparo¹, Broseta Tormos Sofía¹, Francés Aracil Eva¹, Cortés Ortega Omara¹, Donato Martínez Eva¹, Fernández Zarzoso Miguel¹, Panero Ruiz Miriam¹, Cejalvo Andújar M^a José¹, Tolosa Muñoz Alejandra¹, Juan Marco M^a Luz¹, Ivars Santacreu David¹, Gómez Beltran Elena¹, Sayas Lloris M^a José¹

¹Hospital Doctor Peset

Introducción: La introducción de la inmunoterapia como daratumumab, un anticuerpo monoclonal humano contra el antígeno CD38, ha mejorado la supervivencia en el MM, sin embargo algunas consideraciones sobre la evaluación de la EMR mediante citometría de flujo (CMF) han suscitado nuestro interés. Uno de los marcadores más utilizados en CMF para identificar células plasmáticas (CP) es CD38, por ello el tratamiento con daratumumab puede dificultar su identificación. Una estrategia para evitar esta interferencia es marcar las CP con el nanocuerpo JK36 anti-CD38, cuya conformación permite el reconocimiento de un epítipo críptico no enmascarado por la terapia anti-CD38. Para demostrar la eficacia de esta nueva tecnología, en primer lugar, se compara la media de intensidad de fluorescencia (MIF) del anticuerpo CD38 multiepitopo (ME) y del nanocuerpo JK36 anti-CD38 en muestras de médula ósea (MO) de pacientes con MM no tratados con daratumumab. En segundo lugar, se compara la EMR analizada mediante CMF utilizando CD38-ME y nanocuerpo JK36 anti-CD38 en pacientes tratados con daratumumab.

Métodos: Se obtuvieron muestras de MO en 10 pacientes con MM no tratados con daratumumab para comparar la MIF de CD38-ME vs nanocuerpo JK36 anti-CD38 de las muestras en estado basal y tras su incubación con daratumumab, a una concentración de 10nM durante 60 min a temperatura ambiente. Las muestras de MO fueron marcadas utilizando el panel CD38/CD56/CD19/CD138/CD45 con CD38 variable, CD38-ME vs nanocuerpo JK36 anti-CD38. Los datos han sido analizados con el software Kaluza 2.1.1 (Beckman Coulter). Además, 17 muestras de MO fueron procesadas utilizando procedimiento bulk lisis y marcadas con la combinación de anticuerpos del panel de 8 colores MM-MRD EuroFlow en los tubos 1 y 2 con CD38 variable, CD38-ME vs nanocuerpo JK36 anti-CD38. Las muestras fueron adquiridas mediante el citómetro de flujo CytoFlex (Beckmann Coulter) y analizadas mediante el software Infinicyt 1.8. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 24, verificando la asunción de normalidad de la variable, se realizó comparación por parejas utilizando pruebas T para muestras relacionadas.

Resultados: La MIF de CD38-ME de las muestras de pacientes no tratados con daratumumab fue superior a la observada tras la incubación de las muestras con daratumumab (p=0.003). Para el nanocuerpo JK36 anti-CD38, no se observaron diferencias en la MIF independientemente de la incubación con daratumumab (p=0,139) (Figura 1A). El porcentaje de pérdida de MIF fue superior en el grupo CD38-ME (-36,32%) que en el grupo del nanocuerpo JK36 anti-CD38 (-0,35%). Respecto a los 17 pacientes tratados con terapia anti-CD38, 14 fueron tratados con daratumumab y 3 con isatuximab. Dieciséis muestras presentaron una EMR positiva con una sensibilidad de 10⁻⁵ o 10⁻⁶ mediante ambas técnicas. Como se demuestra en la figura 1B, CD38-ME y el nanocuerpo JK36 anti-CD38 mostraron una MIF elevada y comparable en CP de pacientes tratados con terapia anti-CD38.

Conclusiones: El nanocuerpo JK36 anti-CD38 tiene un menor coeficiente de variación que el anticuerpo CD38-ME. Es una alternativa viable a CD38-ME como marcador de CP, permitiendo su identificación mediante CMF y la detección de la EMR en muestras bajo el efecto de la terapia anti-CD38. La tecnología de los nanocuerpos abre nuevas posibilidades en el campo del análisis de la EMR mediante CMF en la era de la inmunoterapia.

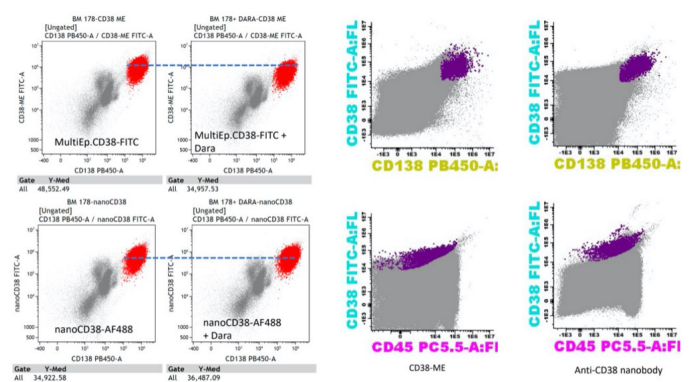


Figura 1A. MF CD38-ME vs nanocuerpo anti-CD38 de pacientes con MM no tratados con daratumumab antes y después de la incubación con daratumumab.

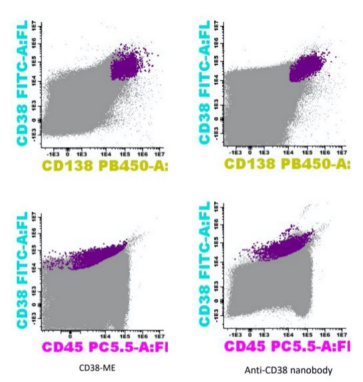


Figura 1B. EMR obtenida utilizando CD38-ME vs nanocuerpo anti-CD38 de pacientes con MM tratados con daratumumab.

PO-037

CITOMETRÍA DE FLUJO PARA LA CARACTERIZACIÓN DE EOSINÓFILOS IMPLICADOS EN DIFERENTES PATOLOGÍAS

Sánchez Santos Alejandra¹, Lemes Castellano M Angelina¹, Cabrera López Carlos¹, Fiallo Suárez Dolly¹, Cazorla Rivero Sara¹, Breña Añenza Joaquín², González Dávila Enrique¹, Casanova Macario, Ciro ¹Hospital Universitario de Gan Canaria Dr Negrin; ²HU N^a Sra de la Candelaria

Introducción: Los eosinófilos desempeñan un papel en enfermedades inflamatorias como el asma y en algunos pacientes con EPOC. El número de eosinófilos en sangre es un marcador de riesgo de exacerbaciones y respuesta a la terapia evidente en el asma, pero menos notable en la EPOC. Los estudios describen dos subtipos de eosinófilos principales en Sangre Periférica por citometría de flujo (CF); a.) inflamatorio (Siglec-8hi/CD62Llo/CD125hi) (iEos) y b.) residente o fisiológico (Siglec-8hi/CD62L+/CD125lo) (rEos). Diferentes proporciones de esos subtipos pueden ayudar a explicar las diferencias en la expresión clínica del asma y la EPOC.

Objetivo: Caracterización antigénica de Eosinófilos inflamatorios por citometría de Flujo

Métodos: En sangre de 16 controles sanos, 32 pacientes con EPOC y 10 con asma (EA), se estudió la expresión por CF de la siguiente combinación de anticuerpos CD62LBB515/CD125PE/ CD45PerCP-Cy5-5/CD11bPE-Cy7/CD123APC/CD16APC-H7/Siglec-8BV421/CD101BV510, todos ellos de BD Biosciences.

Posteriormente se separaron los subtipos de eosinófilos (iEos y rEos) a través del separador de células FACSMelody (BD) seleccionando en primer lugar los eventos CD11b+/CD16-/Siglec-8hi para a continuación separar de este pool de eventos aquellos que cumplían los parámetros inmunofenotípicos mencionados anteriormente. Se seleccionaron 5 muestras tipo de cada grupo muestral para microscopía confocal.

Resultados: La proporción de eosinófilos inflamatorios (Tabla1) que expresan en nuestro estudio los marcadores CD62Llow/CD125hi/CD123hi/CD11bhi (Figura1) fue mayor en asmáticos y similar entre control y EPOC, con respecto a los rEos.

Tabla 1.

	Eosinófilos%	Eosinófilos cél/ml	Eosinófilos inflamatorios%	Eosinófilos residentes%	P
Sanos	2.1 ± 1.1	0,1635 ± 0,87	0.24 ± 0.41	99.8 ± 0.4	
Asma	8.6 ± 9.5	0,65483 ± 0,485	19.1 ± 2.1	80.4 ± 19.1	<0,001*
EPOC	2.7 ± 2.1	0,22875 ± 0,206	0,7 ± 1,3	99,3 ± 1,3	

Conclusión: Se comprueba una mayor proporción de eosinófilos inflamatorios en pacientes asmáticos comparados con los de EPOC y sanos que presentaban fundamentalmente eosinófilos residentes. Para nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero en observar un incremento de la expresión de CD123 y CD11b en los iEos. Por otro lado, la citometría de flujo se muestra como una herramienta válida en el estudio de estas subpoblaciones implicadas en estas patologías.

Financiado con Beca FIS PI20/00629.

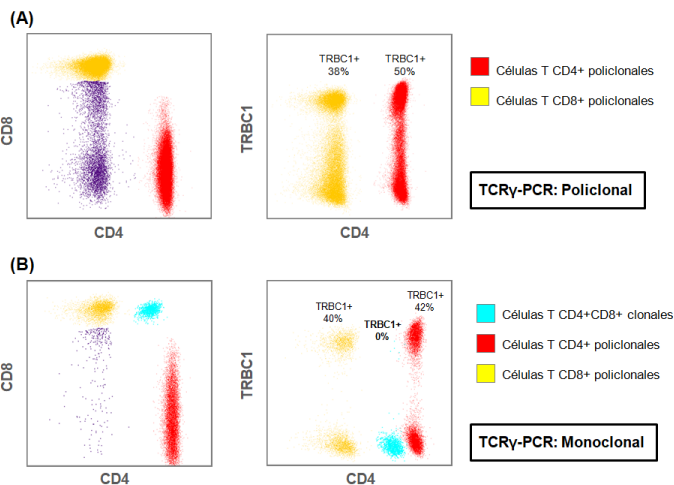
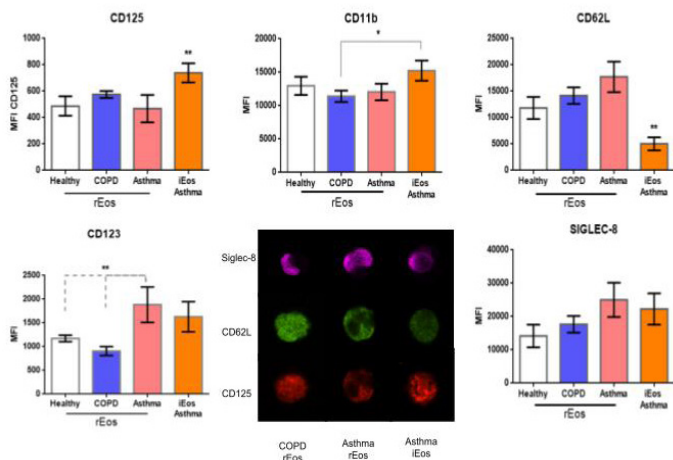


Figura 1. Expresión de TRBC1 en subpoblaciones T en dos casos (resultado de la PCR en recuadro negro). (A) Diagrama de puntos de subpoblaciones T CD4⁺ (rojo) y T CD8⁺ (amarillo), ambas con expresión polipéptica de TRBC1, en paciente con linfocitosis sin datos de clonalidad. (B) Diagrama de puntos de subpoblaciones T, con un 6% de población CD4⁺CD8⁺ (cian) con negatividad para TRBC1 sugerente de clonalidad, con expresión polipéptica de TRBC1 en poblaciones T CD4⁺ (rojo) y T CD8⁺ (amarillo).

PO-038

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA DETERMINACIÓN DE CLONALIDAD LINFOIDE Taβ, POR CITOMETRÍA DE FLUJO (TRBC1) Y LA TÉCNICA MOLECULAR DE REFERENCIA

Alonso del Río Rodrigo¹, Martín Moro Fernando², Delgado Trillo Isabel¹, Martín Rubio Isaac¹, López Prieto Claudia¹, Arnaiz Martín Irene¹, Chen Shijie¹, Herrera Federico¹, Benito Parra Laurentino¹, García Vela Jose Antonio¹

¹Hospital Universitario de Getafe; ²Hospital Ramón y Cajal

Introducción: El estudio de la clonalidad linfocitaria T por citometría de flujo (CMF) ha representado un desafío hasta la reciente introducción del anticuerpo monoclonal anti-TRBC1 (JOVI-1), dirigido contra la cadena constante β1 del receptor de células T (TRBC1) presente en los linfocitos Taβ, que ha demostrado ser una herramienta eficaz para el estudio de clonalidad en las neoplasias de células Taβ maduras (NCTM-AB).

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico en el que se han analizado un total de 33 muestras (31 de sangre periférica, 1 de bazo y 1 de médula ósea), de 32 pacientes (13 con diagnóstico de NCTM-AB y 19 con sospecha de NCTM). Se analizó la clonalidad T mediante CMF empleando paneles de 8 colores incluyendo anti-TRBC1 (CD3/CD4/CD5/CD8/CD45/CD56/TCRγδ/TRBC1 o CD3/CD4/CD7/CD8/CD26/CD45/TCRγδ/TRBC1) con un citómetro FACSCanto™ II. El análisis de los datos se realizó con el software INFINICYT™. Se utilizó como criterio de clonalidad la expresión de TRBC1 >85% o <15% en las diferentes subpoblaciones T analizadas. En todas las muestras se analizó en paralelo la clonalidad T por biología molecular mediante detección del reordenamiento del gen TCRγ por reacción en cadena de la polimerasa (TCRγ-PCR), siguiendo los protocolos del grupo Biomed-1. Se describen los hallazgos de ambas técnicas y se compara estadísticamente la concordancia entre ellas mediante el coeficiente kappa.

Resultados: De las 33 muestras 21 fueron monoclonales por PCR, en todas ellas se halló una subpoblación T clonal con criterios de clonalidad mediante el estudio de TRBC1. Por PCR, 12 muestras resultaron oligo o policlonales, con expresión de TRBC1 policlonal en 5 (42%) y monoclonal en 7 (58%). Estas 7 discordantes corresponden a un caso de micosis fungoide con 73 linfocitos/μL CD3⁺CD4⁺CD26⁻; 4 casos con subpoblaciones T CD8⁺CD5^{low} de escasa cuantía (mediana 114 linfocitos/μL, rango 28-173) de significado incierto en pacientes sin evidencia de NCTM, un caso de eosinofilia con escasa subpoblación linfocitaria CD3⁺CD4⁺CD5⁺CD56⁻ (49 linfocitos/μL) y un caso con subpoblación T CD4⁺CD8^{dim}CD5⁺CD56⁺ en paciente con hipogammaglobulinemia sin criterios de NCTM. Se demostró concordancia en la detección de clonalidad T entre CMF y PCR en el 78,8% de los casos con un índice kappa de 0,476 (concordancia moderada, p=0,001).

Conclusiones: En esta serie se demuestra la concordancia entre la CMF (TRBC1) y la PCR para la detección de clonalidad Taβ, y se describe superioridad de la técnica citométrica. La ausencia de casos monoclonales por PCR/policlonales por CMF reafirma la alta sensibilidad

de la citometría en este contexto. Las discrepancias halladas pueden deberse a la mayor sensibilidad de la CMF frente a la PCR, a la presencia de falsos positivos o de poblaciones linfocitarias T oligoclonales, descritas en otros estudios. Aunque la muestra es pequeña, este trabajo apoya la introducción en la práctica asistencial del estudio de TRBC1 mediante CMF para la detección de clonalidad T.

PO-039

ANÁLISIS MULTIDIMENSIONAL DE TUBO ÚNICO DE 11 COLORES PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN MIELOMA MÚLTIPLE POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA ERA DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS ANTI-CD38.

Gutierrez Natalia¹, Morillas, Marina¹, Piñero Paula¹, Villarrubia Blanca¹, Lopez Marin Javier¹, Marin Elena¹, Figueres Eduardo¹, Bernabeu Javier², Castaño Vanesa², Sanchez Sara², Jimenez Maria², Beneit Paola³, Mauricio Ana³, Diaz Vanesa⁴, Manresa Pablo⁴, Lopez Fernanda⁵, Fernandez Carmen⁵, Ruiz Pilar¹, Tarin Fabian¹

¹Hospital General Doctor Balmis; ²Hospital Virgen de la Salud de Elda; ³Hospital Universitario de San Juan Alicante; ⁴Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy; ⁵Hospital Vega Baja de Orihuela

Introducción: La enfermedad mínima residual por citometría de flujo (CMF) es un importante factor pronóstico en pacientes con Mieloma Múltiple (MM). Gracias a la incorporación de nuevos fluorocromos y el desarrollo de citómetros de última generación es factible realizar el estudio en tubo único, aumentando el número de fluorescencias y aplicando estrategias de análisis multidimensional reproducibles.

Objetivos: 1) Diseñar una estrategia de análisis sencilla y reproducible aplicable a tubo único de 11 colores para el estudio de EMR en MM en pacientes que hayan recibido anti-CD38. 2) Analizar los parámetros más significativos en la discriminación entre poblaciones de células plasmáticas policlonales y aberrantes. 3) Identificar cambios fenotípicos en las poblaciones persistentes respecto al diagnóstico.

Métodos: Estudio de 76 pacientes con MM en respuesta completa. Todos ellos habían recibido esquemas terapéuticos con anti-CD38, 19 pacientes habían recibido adicionalmente TASPE.

Se analizaron un mínimo de 10 millones de células nucleadas de aspirado medular, excluyendo debris y dobletes, con el siguiente panel: CD38+CD229 FITC, CD138 BV-421, CD45 V500, CD19 PE-Cy7, CD56 PE, CD117 BV-605, CD81 BV-711, CD28 BV-786, CD27 PerCPcy5.5, cy-kappa APC y cy-lambda APC-H7. Citómetro FACS-Lyric™ (Becton Dickinson, CA)

Estrategia de análisis: 1) Las células plasmáticas fueron seleccionadas por su expresión de CD38+CD229, CD138 y cy-Kappa o cy-Lambda tras exclusión de debris y dobletes y comprobación de la calidad de la muestra con parámetros internos. 2) La población patológica fue diferenciada de la normal comparando la distribución de la distribución de las células plasmáticas según la cadena ligera de inmunoglobulina expresada (figura 1) en el gráfico APS. Los parámetros de mayor poder

Tabla 1. Comparación entre CMF (TRBC1) y TCRγ-PCR para determinación de clonalidad Taβ (n=33).

PCR	CMF	
	Monotípica (n=28)	Politípica (n=5)
Monoclonal (n=21)	21 (63,6%)	0 (0%)
Poli/oligoclonal (n=12)	7 (21,2%)	5 (15,2%)

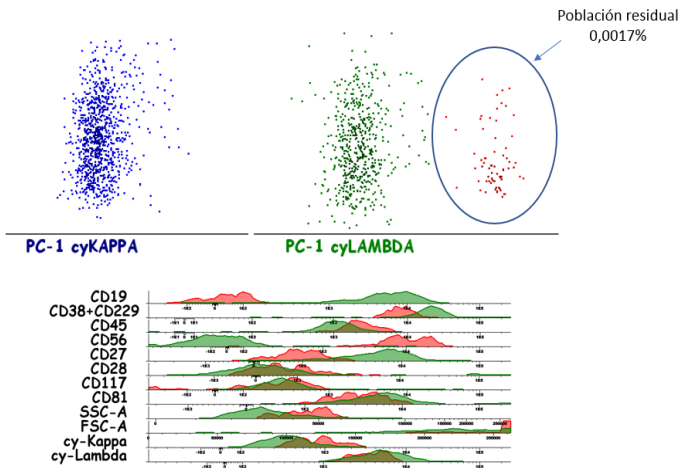


Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en este análisis y su evaluación de la médula ósea.

		N=52
Mujeres, n (%)		28 (54%)
Edad (años), mediana (IQR)		67 (59-77)
Muestra en el primer diagnóstico, n (%)		39 (75%)
Patrón de infiltración, n (%) ^{a,b}	Paratrabecular	8
		6
	Nodular y paratrabecular	2
	Intersticial y paratrabecular	1
	Nodular y difusa	1
	Nodular	
	Sin infiltración histológica	25
Reordenamiento <i>IGH</i> (cuando no hay infiltración histológica confirmada), n (%)	Clonal	10
	No concluyente	3
	Policlonal	16
	No evaluable	2
Evaluación por citometría de flujo	Presente, n (%)	35 (67%)
% infiltración (% de leucocitos), mediana (IQR)		1.3% (0.3-7%)
<1% infiltración, n (%)		16 (30%)
IGRA/N, mediana (IQR)		1.2 (0.8-2)
PET-TC ^c	MO infiltrada	14
	Dudoso	2
	MO no infiltrada	30

BASADO EN LA INFILTRACIÓN OBJETIVADA POR CITOMETRÍA DE FLUJO

		Infiltración por CF (n=35)	Sin infiltración por CF (n=17)
Mujeres, n (%)		19/35 (54%)	9/17 (53%)
Edad (años), mediana (IQR)		67 (62-77)	67 (57-77)
Muestra en el primer diagnóstico, n (%)		27/35 (77%)	12/17 (71%)
Infiltración por histopatología		16/26 (62%)	1/11 (9%)
Patrón de infiltración, n (%) ^b	Paratrabecular	7	1 ^f
	Nodular y paratrabecular	6	0
	Intersticial y paratrabecular	2	0
	Nodular y difusa	1	0
	Nodular	1	0
	Sin infiltración histológica/No hecho	10	16
Reordenamiento <i>IGH</i> (cuando no hay infiltración histológica confirmada), n (%) ^e	Clonal	9	1 ^d
	No concluyente	3	0
	Policlonal	2	14
PET-TC	MO infiltrada	12	2
	Dudoso	1	1
	MO no infiltrada	15	13

^aDe 46 pacientes, en 6 pacientes no se realizó biopsia de MO.

^bEn cuatro pacientes con afectación de la MO no se describió un patrón de infiltración.

^cDe 46 pacientes. En 6 pacientes no se realizó PET-TC en el momento de la evaluación de la MO.

^dLos falsos negativos por CF incluyeron 1) un paciente con histopatología y PET-TC positivos pero con reordenamiento policlonal del gen *IGH*. El examen histopatológico informó la presencia de dos pequeños focos de afectación paratrabecular por LF. 2) un paciente con histopatología y PET-TC negativos pero con reordenamiento clonal del gen *IGH*.

^eNo evaluable en 2 pacientes sin afectación histológica demostrada.

discriminante fueron calculados automáticamente mediante análisis de componentes principales PCA.

Como validación de la técnica se evaluó la concordancia células esperadas/ detectadas en experimentos de dilución con células plasmáticas anormales obtenidas mediante FACS sorting en diferentes concentraciones en médulas óseas de controles.

Resultados: 1. La estrategia descrita permite el análisis de EMR de forma simple y objetiva en pacientes con MM tratados con esquemas con anti-CD38, evitando la necesidad de fusionar resultados de distintos tubos. 2. Los umbrales de detección y cuantificación calculados fueron similares a los paneles de 8 colores estandarizados. 3. EMR fue detectable en un 61% de los pacientes (min:0.00059% max:0.29%) observándose en un 23% de ellos la presencia de diferentes subclones fenotípicos. 4. Los marcadores con una significancia =10% en el PCA aportaron un poder de discriminación relevante mejorando la separación de los *clusters* patológicos respecto a las células plasmáticas normales. 5. En algunos enfermos fueron necesarios hasta 6 marcadores diferentes para obtener la mejor diferenciación entre la población aberrante y la normal. En el global de la serie los más discriminativos fueron CD19, CD56, CD117, CD28, CD27 y FSC. 6. Las poblaciones residuales mostraron con mayor frecuencia expresión aberrante de CD28 respecto al diagnóstico. El resto de diferencias no resultaron significativas.

Conclusiones: 1) La metodología descrita es sencilla y permite la identificación de la población residual de forma objetiva en tubo único no precisando fusión de archivos ni cálculo de datos. 2) Todos los marcadores empleados son necesarios para maximizar el potencial discriminativo de la técnica. 3) Estudios más amplios son necesarios para conocer si el aumento de expresión de CD28 o la aparición de diferentes subclones en las poblaciones patológicas residuales pueden estar en relación a fenómenos de quimioresistencia y selección clonal.

PO-040

DETECCIÓN DE LA INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA EN LINFOMA FOLICULAR MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO

Aren Mercè¹, Marce Sílvia¹, Jurado Rebeca¹, Tapia Gustavo;Puigdefabregues Lluís¹, Raya Minerva¹, Cortés-Romera Montserrat², Garcia-Caro Montserrat³, Güell Nadia¹, Garcia-Cirera Gerard¹, De Jaureguizar Alejandro¹, Canelo-Vilaseca Marta¹, Quintela David¹, De La Fuente Cristina¹, Huguet Maria¹, Mate José Luis;Viñets Esther¹, Plensa Esther³, Franch Mireia¹, Moreno Miriam¹, Sancho Juan-Manuel¹, Navarro José Tomás¹, Zamora Lurdes¹, Sorigue Marc¹

¹ICO-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol; ²Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL; ³ICO-Hospital de Mataró

Introducción: La detección de infiltración de medula ósea (MO) en linfoma tradicionalmente se lleva a cabo mediante biopsia de MO. Sin embargo, ocasionalmente se solicita esta determinación mediante citometría de flujo (CF), para lo que no hay guías ni recomendaciones. El objetivo de nuestro estudio fue diseñar un protocolo de CF para la detección de infiltración de MO en linfoma folicular (LF).

Métodos: Estudio unicéntrico prospectivo en el que se han analizado las médulas de pacientes en quienes se solicitó un estudio de infiltración de MO por CF en el momento del primer estadiaje (39/52)

o recaída (13/52). Las muestras se procesaron mediante un protocolo de prelavado, tinción [κ , λ , CD19, CD79b, CD20, CD10, CD38, CD43, CD45, CD81], lisis (Optilyse C) y lavado. Se adquirieron 500.000 células en un citómetro NAVIOS. Los datos se analizaron mediante el software Kaluza (análisis convencional) y FlowSOM (análisis computacional, accediendo mediante la plataforma Cytobank). Se compararon los resultados de la CF (evaluada de forma cegada) con técnicas estándar como la histopatología y la clonalidad de *IGH*, cuando ésta primera fuera negativa, y con el PET-TC.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes (Tabla 1) con mediana de edad de 67 años (extremos 59-77) de los cuales 28 (54%) fueron mujeres.

Se detectó infiltración de MO por CF en 35/52 (67%) y por histopatología en 21/45 (47%). De los pacientes con biopsia negativa o sin biopsia, se detectó clonalidad (o pico con tendencia) mediante estudio del reordenamiento de *IGH* en 13/29 (45%). Globalmente, se detectó infiltración por histopatología/*IGH* en 34 pacientes (65%). Hubo dos falsos negativos (uno por histopatología y el otro por *IGH*) y dos falsos positivos (infiltración por baja carga [0.01% y 0.02%] no detectados por las técnicas de referencia). Se detectó infiltración por PET-TC en 14/46 (30%) pacientes, 12 de ellos con infiltración también por CF.

El fenotipo del LF fue heterogéneo (Figura 1) con expresión completa de CD10 en 14/35 (48%) e incompleta/débil en 8/35 (23%). CD19

fue globalmente débil, con pérdida de >0.5 log en 10/35 (29%). Otras anomalías (pérdida/ganancia de CD20, CD79b, CD45) ocurrieron en conjunto en 12/35 (34%). La heterogeneidad fenotípica se confirmó mediante análisis computacional, con 6/15 metaclusters, distantes entre ellos, constituidos de forma completa o prácticamente completa por LF (Figura 2). Estos 6 metaclusters incluyeron el LF de 20/35 (57%) pacientes con infiltración por CF. En el resto el LF se entremezcló con poblaciones medulares normales o no se pudo distinguir.

Conclusión: En este estudio de detección de la infiltración de MO en LF mediante CF, empleando un tubo de 10 colores y adquisición de 500.000 leucocitos, se objetivó: ¹ casi 2/3 de los pacientes presentaron infiltración de MO, con cargas tumorales inferiores a 1% en casi la mitad de ellos; ² un bajo porcentaje de falsos negativos; ³ el LF en MO fue fenotípicamente heterogéneo; y ⁴ el PET-TC fue una herramienta específica pero poco sensible al compararla con la CF.

PO-041

DETECTION OF MULTIPLE MYELOMA CELL LOAD BY MULTIPLE-COLOR FLOW CYTOMETRY AS A USEFUL APPROACH FOR ANALYZING IMMUNE CELL SUBSETS IN PAITENTS

Shen, H¹, Liu, Z¹, Fu, R¹

¹Tianjin Medical University General Hospital

Introduction: The disturbance of the bone marrow immune microenvironment was an important mechanism of pathogenesis in multiple myeloma(MM). As important members of the bone marrow microenvironment, immune cells had been studied these years. In our study, we used the intracellular EuroFlow tube to look to identify immune cell subsets, which had never been practiced before.

Methods: Our retrospective study included the analyze of ninety-three newly diagnosed patients with MM and their stage of prognosis, clinical data, response to induce therapy data.

Results: We re-analysed our intracellular Euroflow MM tube containing CD38, CD138, CD56, CD19, CD27, CD45, cKappa, cLambda to look at immune cell subsets. The percentage of B cells and immature B cells were significantly lower in stage III patients than in stage I patients, while the trend was reversed in memory B cells for both the International Staging System and Revised International Staging System. The percentage of naive B cells were significantly lower in patients with severe anemia, while the percentage of memory B cells had reversed trend. The percentage of immature B cells were lower in patients with Cr=2 mg/dL than in patients with Cr

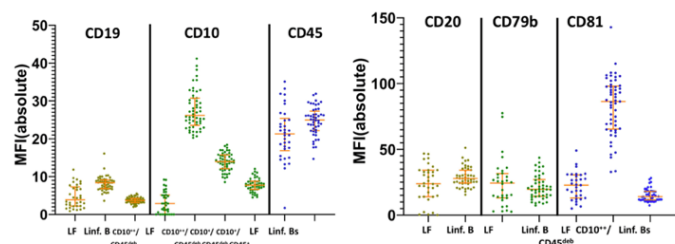


Figura 1. Gráfico de dispersión que muestra la intensidad de fluorescencia de antígenos relevantes en LF en la MO de los pacientes incluidos en este estudio. También se muestran poblaciones de referencia (precursores de células B y linfocitos B maduros). Los datos de fluorescencia se obtuvieron de muestras control, así como de pacientes con LF en los que estaban presentes estas poblaciones. Cabe destacar que la expresión de CD19 es heterogénea entre los pacientes, desde más tenue que en los precursores de células B CD10^{+/+} CD45^{dim} hasta más brillante que los linfocitos B maduros. La expresión de CD10 es igualmente heterogénea pero generalmente más tenue que en cualquier población de referencia normal y con un número sustancial de pacientes que no muestran reactividad. La expresión de CD45 y CD20 también es heterogénea pero generalmente más tenue que en los linfocitos B maduros e incluye un subgrupo menor de pacientes (uno en CD45 y 5 en CD20) con una pérdida antigénica relevante para el diagnóstico. La expresión de CD79b es más heterogénea que en los linfocitos B maduros, con ganancias y pérdidas sustanciales en una minoría de pacientes. Finalmente, CD81 es más brillante que en los linfocitos B maduros, pero esta ganancia parece útil en una minoría de pacientes.

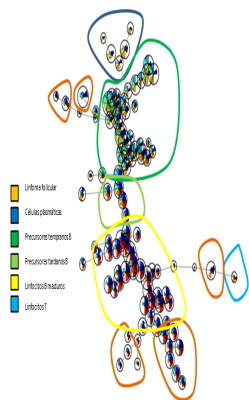


Figura 2. Árbol resultado del análisis mediante FlowSOM del compartimento B de la MO de los pacientes incluidos con LF y de 35 controles sin LF. Para la agrupación fenotípica de FlowSOM se emplearon todos los parámetros de fluorescencia excepto kappa y lambda, con 15 metaclusters y 300 clúster. Como es de esperar, la discriminación entre las principales poblaciones dentro del compartimento de células B fue excelente. Los metaclusters más grandes están constituidos por células B maduras y precursores de células B, que estuvieron representados en la mayoría de las muestras. LF se muestra en dorado y se puede encontrar en cinco regiones (seis metaclusters en total), lo que destaca la heterogeneidad fenotípica de LF en la MO. Los clúster fuera de las áreas seleccionadas generalmente corresponden a escombros u otros eventos no clonales.

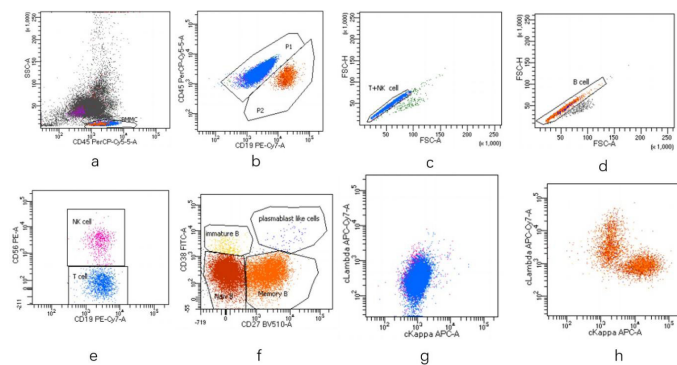


Figure 1 Gating strategy for MM patient immune cell subsets

Legends:

A scatter plot of SSA/CD45 to identify the lymphocytes(Lym). **b.** A CD45/CD19 scatter plot to divide the two groups of cells into P1 (CD19⁺CD45⁺) and P2 (CD45⁺CD19⁻) populations, where P1 corresponded to T and NK cells and P2 corresponds to B cells. **c.** P1(CD19⁺CD45⁺). **d.** P2 (CD45⁺CD19⁻). **e.** CD56/CD19 was gated to evaluate P1 cells, distinguishing NK cells (CD19⁺CD56⁺) and T cells(CD19⁺CD56⁻). **f.** CD27/CD38 was gated to group P2 cells into immature B cells (CD45⁺CD19⁻CD38⁺CD27⁻), naive B cells(CD45⁺CD19⁻CD38⁻CD27⁻), memory B cells (CD45⁺CD19⁻CD38⁻CD27⁺), and plasmablast-like cells (CD45⁺CD19⁻CD38⁺CD27⁺). **g.** P1 group cells (T and NK cells) were gated on cKappa⁺ and cLambda⁺ to verify that they were normal double negative clonal lymphocytes. **h.** P2 group cells (B cells) were gated on cKappa⁺ and cLambda⁺ to verify that they were normal clonal B cells.

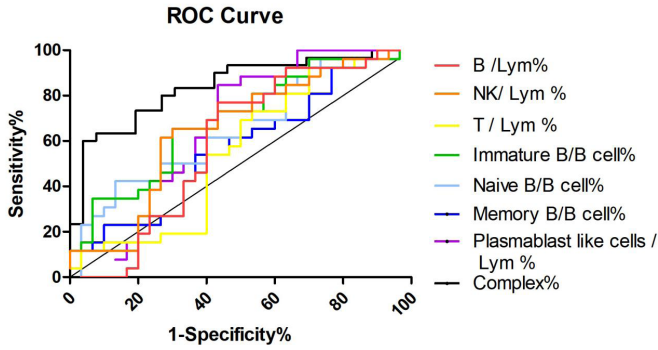


Figure 2 The ROC curve of immune cell subsets in MM patients for VGPR obtained by induce therapy

Legends:

A ROC curve, which used VGPR as the test variable, calculated the area under the curve (AUC) and set the corresponding cut-off value at the maximum Youden index for further evaluation.

Conclusion: Overall, these results suggested that the MM cell load evaluation by eight-color flow cytometry may be a useful approach for analyzing immune cell subsets and may act as a potential index for determining the prognosis in patients with MM.

PO-042

EL PAPEL DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO Tγδ.

Alonso Trillo Rosalia¹, Martín Moro Fernando², Delgado Trillo Isabel¹, Arnaiz Martín Irene; Martín Rubio Isaac; De Laiglesia Lorenzo Almudena³, De Miguel Jiménez Carlos³, Forés Cachón Rafael³, Benito Parra Laurentino; Duarte Palomino, Rafael Francisco³, García Vela José Antonio

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

Introducción: La leucemia/linfoma linfoblástico-T (LLA-T) γδ es una entidad infrecuente cuyo diagnóstico inmunofenotípico es complejo en muchos casos, siendo obligatorio el diagnóstico con otras neoplasias linfoides T γδ. El objetivo de este trabajo es revisar el papel de la citometría de flujo multiparamétrica (CMF) en la caracterización de la LLA-T a través de dos casos clínicos.

Metodología: Se describen dos casos de LLA-T γδ identificados en sangre periférica y líquido pleural mediante CMF siguiendo los protocolos LST/ALOT/LLA-T del consorcio Euroflow. Se presentan los hallazgos inmunofenotípicos y de diagnóstico integrado más relevantes y, finalmente, se realiza una comparación clínica y de laboratorio de las principales entidades con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial de la LLA-T γδ.

Presentación de los casos y discusión:

Caso-1: varón de 4 años, estudio a raíz de cuadro febril, anemia y leucocitosis (78.000/ul). Ausencia de adenopatías, masas o visceromegalias. Los resultados del estudio de la CMF y otras pruebas se recogen en la *Tabla 1*. Ante estos hallazgos y tras completar estudio, el paciente es diagnosticado de LLA-T γδ de riesgo intermedio con infiltración del SNC. Se inició tratamiento según el protocolo SEHOP-PETHEMA-2013, al que fue primariamente refractario. En la actualidad, el paciente se encuentra a los 2 años de la realización de un alo-TPH haploidéntico con depleción a/β/CD19, con quimerismo completo y sin EICH.

Caso-2: varón de 42 años que consulta por sintomatología B/constitucional y disnea. Analíticamente no se evidencian alteraciones. En las pruebas de imagen destaca la presencia de un derrame pleural derecho secundario a una gran masa mediastínica (13 x 5 x 11 cm que requiere colocación de un drenaje torácico. La muestra de líquido pleural presentaba leucocitosis a expensas de linfocitos, cuyo análisis por CMF se presenta en la *Tabla 1* y en la *Figura 1*. La biopsia de la masa confirma el diagnóstico de linfoma linfoblástico-T γδ estadio IVB, sin afectación del SNC y el paciente inicia tratamiento según el protocolo PETHEMA-LAL2019 encontrándose en el momento actual recibiendo la consolidación.

Tabla 1. Características de los pacientes presentados.

		Caso 1	Caso 2
Fenotipo por CMF (marcadores)	Pan-T	CD3+c, CD3m+, CD7++, CD5het, CD2-	CD3c+, CD3m+, CD7+, CD5-, CD2+
	CD4/CD8	CD4-, CD8-	CD4-, CD8-
	Citotóxicos	granzimaB-, perforina-	granzimaB-, perforina-
	T/NK	CD16-, CD56-, CD57-	CD16-, CD56-, CD57-, CD94-
	Mieloides/stem	CD34-, DR-, CD117+het, CD123-, CD13-, CD33-, CD11c+	CD34+ (10%), DR+ (10%), CD117+het (21%), CD123-, CD33-
	Otros	TCR γδ +, CD45+, CD99+, TdTr-, (23%), CD10-	TCR γδ +, CD45dim, CD99+, TdTdim, TCL-1, CD45RA-, CD38, CD1a-, CD279a-, TCL-1-
Reordenamiento TCR-gamma	Clonal	Clonal	
Citomorfoloía	Una población linfocida de tamaño grande, cromatina inmadura y nucleolos y otra de elementos linfocidas de cromatina más condensada y núcleo irregular.	Linfocitos de mediano tamaño, escaso citoplasma y presencia de núcleos irregulares	
Estudios moleculares/genéticos	Sin alteraciones	Sin alteraciones	
Infiltración MO	Presente	Mínima (0,046%)	

CMF: citometría de flujo multiparamétrica; NK: natural killer; MO: médula ósea

Figura 1. Perfil fenotípico del caso con infiltración del líquido pleural donde se observa la expresión de CD3m, con negatividad para CD4, CD8, expresión de TCR GD, junto con ausencia de expresión de CD5 y parcial de CD34.

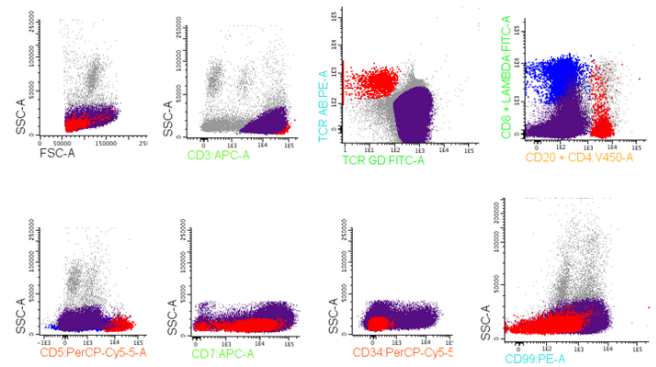


Tabla 2. Entidades clínicas a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de linfoproliferativos T γδ, se incluye a pesar de no ser γδ LLA-early T por su interés en este caso.

	Tipo	CMF	Población	Clinica	Citomorfoloía	Curso
Células T inmaduras	LLA-T γδ	CD3m+, CD3c+, CD5 y marcadores blásticos (cTdT, CD34, CD1a, CD45), CD99+, CD7++	Niños y adultos jóvenes. 2% LLA.	Infiltración medular. Afectación mediastínica. Leucocitosis. Linfadenopatías y megalias	Tamaño mediano, cromatina laxa presencia de nucleolos, citoplasma escaso	Agresivo. SV 5 años 30-40%
	LA precursor early T	CD1a-, CD8-, CD5+4, CD3-, CD2, 1 o más marcadores mieloides/inmaduros (CD34, CD117, DR, CD13, CD33, CD11b)	Niños y adultos. 10% de las LLA	Infiltración medular. Leucocitosis.	Morfológicamente similares a otras LLA	Agresivo. Peor pronóstico que resto LLA. Mediana SV <2a.
Células T maduras	Linfoma de células T γδ primariamente cutáneo	CD2+, CD3+, CD7+/-, CD8-, CD4-, CD56+, TIA-1+ granzima B+, perforina+	Adultos 1% de linfomas T cutáneos.	Placas cutáneas en extremidades. Síntomas B.	Frecuentes zonas de apoptosis y necrosis con angiogénesis	Agresivo. Mediana SV 15m
	Linfoma T hepatoesplénico γδ	CD2+, CD3+, CD7+, CD5-, CD8-, CD4-, CD56+, CD16-/-, CD57+/-, TIA-1+, granzima M+, granzima B-, perforina-	Jóvenes Inmunosuprimidos 1-2% linfomas T periféricos.	Megalias Citopenias Síntomas B Infiltración MO Ausencia adenopatías	Células tamaño mediano, cromatina condensada, ausencia de granulación, citoplasma pálido.	Agresivo Mediana SV < 16m.
	LLGG T γδ	CD2+, CD3+, CD7+, CD5+/-, CD4-, CD8-/-, CD56+, CD16+, CD57+, granzima B+, perforina +, TIA-1+.	Adultos Antecedentes reumatológicos 2% leucemias de linfocitos maduros	Infiltración medular Citopenias Síntomas B Infecciones recurrentes.	Linfocitos grandes con granulación azurófilos.	Indolente. SV 10a 80%.

CMF: citometría de flujo; LLA: leucemia linfoblástica; GI: gastrointestinal; SV: supervivencia; MO: médula ósea; SLP: supervivencia libre de progresión; LLGG:

En ambos casos descritos, se demostró la presencia de una población T CD3m+, CD7++ con un patrón CD45 débil a intenso, expresión de TCR γδ y negatividad para CD4, CD8 y CD1a. Si bien, la única reconocida como entidad específica γδ en la OMS-2016 es el Linfoma T γδ primariamente cutáneo, existen otras entidades que se presentan habitualmente, aunque no de manera exclusiva, con expresión de TCR γδ (*Tabla 2*). El patrón CD5-/débil, CD57, perforina y granzima-B negativos descrito en los dos casos obliga al diagnóstico diferencial con el lin-

foma hepatoesplénico-¿d. Sin embargo, la positividad de CD99, parcial de TdT y CD117 excluye esta entidad. La presencia de marcadores de inmadurez, junto con la negatividad de CD5, CD1a, y el patrón de CD8, obliga además a descartar una leucemia aguda de precursor early T, en la cual la presencia de TCR y CD3m+ (incluso CD45++ en el Caso-1) sería excepcional en un estadio madurativo tan temprano.

Conclusión: Las neoplasias T ¿d se presentan como un reto diagnóstico en el que se deben integrar de datos clínicos y de laboratorio. La CFM demuestra ser una técnica rápida, altamente sensible y útil para discriminar entre las distintas entidades T-¿d, con la ventaja de poder estudiar múltiples tejidos. Es necesario aplicar paneles de diagnóstico validados y buscar la estandarización entre centros para un correcto diagnóstico.

PO-043

DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA DE HODGKIN MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO

Romero Domínguez Samuel¹, Cordon Gallego Lourdes¹, Martín Herreros Beatriz¹, Andreu Lapiedra Rafael¹, Jarque Ramos Isidro¹, Sempere Talens Amparo¹

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Introducción: El diagnóstico del linfoma de Hodgkin clásico (LH), al igual que el resto de linfomas, se basa en la histología. Sin embargo, la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) puede orientar más rápidamente el diagnóstico de los linfomas. De hecho, el grupo de trabajo EuroFlow ha desarrollado unos paneles diagnósticos mediante CFM para los síndromes linfoproliferativos, excepto para el LH.1 Dada las peculiaridades del LH en donde las células de Hodgkin y Reed-Stenberg (HRS) constituyen <1% de la celularidad tumoral, su gran tamaño y su fenotipo característico con pérdida de antígenos pan-B y ausencia de expresión de cadena ligeras, supone un reto para el diagnóstico por CFM. Existe escasa información respecto a paneles de citometría para el diagnóstico del LH.2,3 El objetivo del estudio es presentar nuestro propio panel de 8 colores de CFM y su capacidad para diagnosticar el LH y analizar el microambiente tumoral (MAT).

Métodos: Pacientes. Se seleccionaron muestras de adenopatías de pacientes de nuevo diagnóstico en los que en el estudio inicial se observaba un predominio de linfocitos T CD4+ sobre CD8+, y muestras de pacientes con sospecha de recaída de LH, recibidas en el Laboratorio de Citometría de Flujo del Hospital La Fe entre agosto 2021 y mayo 2022.

Metodología. Se diseñaron dos tubos de 8 anticuerpos monoclonales que se procesaron en un citómetro FACSCanto-II (Tabla1). Marcadores de selección: CD30, CD40 y CD95. Marcadores de exclusión: CD20, CD45, CD3 y CD19 (expresiones intensas). Marcadores de caracterización: CD20, HLA-DR, CD25, CD15, CD123, HLA-DR. Marcadores de selección del MAT: CD20, CD45, CD3, CD19, CD123, HLA-DR y CD15.

Tabla 1

AcMo	HV450	HV500	FITC	PE	PerCP-Cy5.5	PECy7	APC	APC-H7
Tubo 1	CD20	CD45	CD25	CD30	CD3	CD19	CD123	CD40
Tubo 2	HLA-DR	CD45	CD15	CD95	CD3	CD19	CD123	CD40

Resultados: Se analizaron un total de 22 muestras de adenopatías, de las cuales, 9 muestras correspondieron a pacientes con LH tras revisar los estudios histológicos. El estudio por CFM fue diagnóstico de LH en 5 casos y negativos en los 4 restantes. No hubo ningún caso discrepante diagnosticado por CFM y no por la histología (Tabla 2). Se revisaron los 4 casos discordantes: 3 muestras de CMF fueron hipocelulares con viabilidades entre 33,2% y 89,8% y un total de eventos viables entre 9.750 y 89.833, el caso restante fue un LH CD30+ con patrón de tinción inmunohistoquímica perinuclear en el estudio histológico (CD30 de citometría de superficie). La sensibilidad fue del 55,5% y la especificidad del 100%.

Tabla 2 Histología

		Positiva	Negativa	Total
CFM	Positiva	5	0	5
	Negativa	4	13	17
	Total	9	13	22

Adicionalmente, se detectaron y cuantificaron las siguientes poblaciones del MAT: LT CD4+, LT CD8+, LT CD4/CD8; células NK, linfocitos B, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, basófilos y células dendríticas linfoplasmocíticas.

Conclusiones: El panel propuesto por CFM presenta una aceptable sensibilidad y una elevada especificidad para el diagnóstico precoz del LH. Además, es capaz de estudiar con precisión diversas poblaciones del microambiente tumoral acompañante.

Bibliografía

- van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velde VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26(9):1908-75.
- Glynn E, Soma L, Wu D, Wood BL, Fromm JR. Flow Cytometry for Non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Methods Mol Biol*. 2019;1956:35-60.
- Grewal RK, Chetty M, Abayomi EA, Tomuleasa C, Fromm JR. Use of flow cytometry in the phenotypic diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2019;96(2):116-27.

PO-044

DETECCIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN POR CITOMETRÍA DE FLUJO MEDIANTE ANÁLISIS COMPUTACIONAL

Jurado Tapiador Rebeca¹, Quintela Vilchez David¹, Tapia Melendo Gustavo², Raya Corbacho, Minerva¹, Viñets Massa, Ester¹, Jiménez Ponce, Ariadna¹, Canelo Vilaseca, Marta¹, De Jaureguizar Texas, Alejandro¹, Orna Montero, Elisa¹, Mesa Tudel Alba¹, Julià-Torras, Joaquim³, Navarro Ferrando, José Tomás¹, Sancho Cia, Juan Manuel¹, Sorigué Tomàs Marc¹

¹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)- Institut Josep Carreras; ²Servicio de Patología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona); ³Institut Català d'Oncologia-Facultat de Ciències de la Salut. Universitat Internacional de Catalunya. UIC. (Badalona)

Introducción: El diagnóstico del linfoma de Hodgkin (LH) por citometría de flujo es complejo debido a la baja frecuencia de las células tumorales, así como a su fenotipo anómalo. Recientemente se ha descrito una subpoblación de células T colaboradoras CD7+++ / CD45+++ en el microambiente del ganglio que permite la sospecha de dicho linfoma (Cherian et al, 2017). Sin embargo, la detección de esta población no es cuantificable y depende de la experiencia del operador. El objetivo del estudio fue diseñar una estrategia de detección del LH basado en el análisis computacional de la población CD7+++ / CD45+++.

Métodos: Se seleccionaron 102 ganglios (biopsia/punción aspiración con aguja fina [PAAF]) de forma retrospectiva (27 LH, 33 ganglios reactivos/sanos y 42 linfomas no Hodgkin [LNH]) para derivar un modelo de detección de LH basado en análisis computacional (cohorte de derivación). Este modelo fue incorporado a un algoritmo diagnóstico que fue posteriormente validado en 152 ganglios consecutivos de forma prospectiva (cohorte de validación). Las muestras se procesaron mediante un protocolo de prelavado, tinción [kappa, lambda, CD19, CD20, CD10, CD25, CD3, CD4, CD8, CD5, CD7, CD38, CD45], lisis, lavado. Se adquirieron 30.000 células en un citómetro NAVIOS. El análisis computacional se realizó mediante el algoritmo flowSOM (12 metaclusters, 121 clusters) de la población CD3+ previamente seleccionada mediante Kaluza. Para acceder al algoritmo se utilizó la plataforma Cytobank.

Resultados: Las características de las series se muestran en la Tabla 1. El árbol obtenido mediante el análisis de los 102 ganglios en la cohorte de derivación se muestra en la Figura 1, en la que se aprecia una clara distinción entre los linfocitos T colaboradores y T citotóxicos. Se observa una población de linfocitos T colaboradores con fenotipo CD4+ / CD7+++ / CD45+++ / CD5+++ (clusters 89, 100 y 111) que corresponden a la población previamente descrita mediante análisis convencional. Esta población se encontraba en mayor proporción en pacientes con LH (Figura 2A). Mediante una curva ROC se determinó un punto de corte óptimo de 0,39% (suma de células en los clusters 89, 100 y 111). Se incorporó este punto de corte a una adaptación del algoritmo (Figura 2B) recientemente publicado por Martig & Fromm. El algoritmo fue validado en 151 ganglios consecutivos (Tabla 1). Entre los pacientes evaluados para la presencia de LH (no neoplasia sólida ni linfoma B) se

Tabla 1. Características de los pacientes de las series.

	Cohorte de derivación (n=102)	Cohorte de validación (n=151)
Edad (años)	52 (8-85)	59 (2-91)
Mediana (extremos)		
Sexo n (%)	45 (44)	73 (48)
Mujer		
Diagnóstico n (%)		
Control	33 (32,3)	49 (32,5)
Linfoma de Hodgkin	27 (26,5)	8 (5,3)
Linfoma no Hodgkin B de bajo grado	25 (24,5)	40 (26,5)
Linfoma no Hodgkin B de alto grado	10 (9,8)	34 (22,5)
Linfoma T	6 (5,9)	3 (2)
Enfermedad no hematológica	0	16 (10,6)

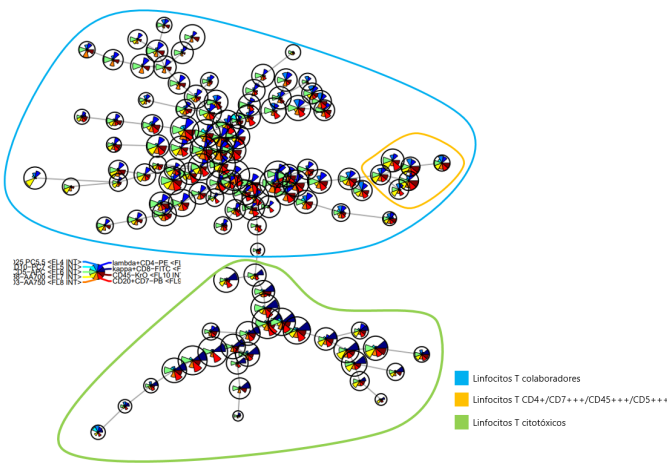


Figura 1. Análisis computacional mediante árbol de flowSOM de la población CD3+ previamente seleccionada.

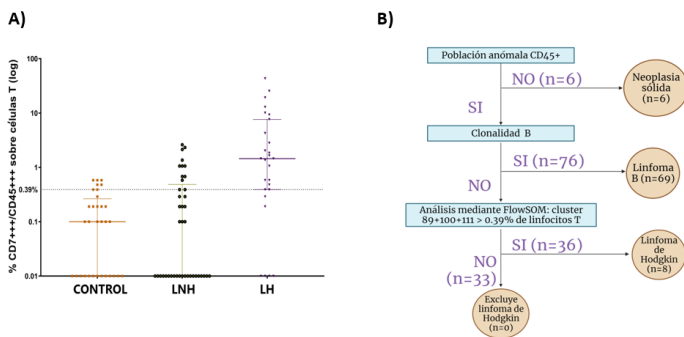


Figura 2. A) Comparación de porcentaje de población T CD7+++/CD45+++ entre el grupo control, los linfomas no Hodgkin (LNH) y los linfomas de Hodgkin (LH). B) Algoritmo basado en citometría computacional para la identificación de linfoma de Hodgkin.

obtuvo una sensibilidad y especificidad de 1 y 0,54, respectivamente. A mayor porcentaje de células en los clusters 89, 100 y 111, mayor probabilidad de diagnóstico de LH. Así pues, 6 de los 8 pacientes (75%) que presentaban más de 4% de células en dichos clusters, fueron diagnosticados de LH.

Conclusión: La citometría computacional permite detectar y cuantificar las anomalías fenotípicas descritas en el microambiente del LH. Mediante el algoritmo propuesto se puede sospechar la presencia de un LH con una alta sensibilidad, lo que permitiría guiar el proceso diagnóstico y contribuir a disminuir el tiempo hasta el diagnóstico.

PO-045

ANÁLISIS COMPUTACIONAL EN CITOMETRÍA DE FLUJO: APLICACIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

David Quintela Vilchez¹, Rebeca Jurado Tapiador^{1,2}, Elisabet Berastegui García³, Susana Vives Polo¹, Claudio Fernández Gallego³, Ignasi Julià Amill³, Minerva Raya Corbacho⁴, Ester Viñets Massa⁴, Ariadna Jiménez Ponce⁴, Marta Cabezón Marco², Lurdes Zamora Plana², Joaquim Julià Torras^{5,6}, Josep Maria Ribera Santasusana¹, Juan-Manuel Sancho Cía¹, José Tomás Navarro Ferrando², Marc Sorigué Tomàs².

¹Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia Badalona. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. ²Laboratorio de Hematología. Institut Català d'Oncologia Badalona. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. ³Cirugía Cardíaca. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. ⁴Análisis Clínicos y Bioquímica. Laboratorio Clínico de la Metropolitana Norte. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. ⁵Institut Català d'Oncologia Badalona. ⁶Facultad de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Internacional de Catalunya. UIC Barcelona.

Introducción: El estudio de la enfermedad medible residual (EMR) en la LMA por citometría de flujo es complejo por la similitud fenotípica entre los blastos leucémicos y los progenitores sanos. El análisis computacional promete mejorar la discriminación entre poblaciones similares al analizar los datos en el espacio multidimensional. El objetivo del estudio fue la detección de fenotipos anómalos al diagnóstico de neoplasias mieloides, mediante el análisis multidimensional, que sean de utilidad para el seguimiento de los pacientes.

Métodos: Estudio unicéntrico prospectivo de pacientes con LMA CD34+ o SMD-EB y controles (pacientes sin hemopatía [muestra obtenida de médula ósea en intervención de cirugía cardíaca], pacientes con hemopatía linfóide sin tratamiento previo [estadificación de linfoma, GMSI], así como con tratamientos previos [mieloma múltiple o leucemia linfoblástica post-tratamiento]). Las muestras se procesaron mediante un protocolo de lisis [cloruro de amonio]-tinción [tubos desecados DURA M1 y M2 ClearLab 10C de Beckman Coulter]-lavado. Se seleccionó la población CD45 débil con expresión de CD34 o HLA-DR mediante el software Kaluza y se subió a la plataforma Cytobank a través del plugin. Se analizaron los datos mediante el algoritmo FlowSOM (20 metaclusters [MC], 196 clusters). Globalmente, se consideraron anómalas aquellas poblaciones con cualquier expresión de CD34 y que estuvieran en más cantidad que el percentil 95 de los controles normales, aunque otras podían ser consideradas anómalas según el contexto y en base a la experiencia de los observadores. Al diagnóstico se determinó una estrategia de seguimiento, con selección de las poblaciones anómalas a seguir. Dos observadores en paralelo eligieron la estrategia y éstas fueron comparadas. En los pacientes de los que se disponía de estudio de seguimiento, se cuantificó la EMR mediante FlowSOM.

Tabla. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

		N=37
Edad (años), mediana (RIC)		73 (64-77)
Género, n (%)		Varón 15 (41%) Mujer 22 (59%)
Enfermedad, n (%)	LAM	24 (65%)
	SMD-EB1	7 (18%)
	SMD-EB2	4 (11%)
	SMD-AM	1 (3%)
	SMD-EB1/NMP	1 (3%)

LAM: leucemia mielóide aguda; SMD-EB1: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1; SMD-EB2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; SMD-AM: síndrome mielodisplásico – aplasia medular; SMD-EB1/NMP: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1 – neoplasia mieloproliferativa.

Resultado: Se incluyeron 37 pacientes 66 controles. Los 37 pacientes presentan una edad mediana (rango intercuartílico [RIC]) de 73 (64-77) años, 22 (59%) mujeres. La Tabla muestra las características de los pacientes.

En los 37 pacientes se detectaron poblaciones fenotípicamente anómalas al diagnóstico (Figura 1 [A, B, C]). La mediana (RIC) de blastos anómalos en la población analizada fue del 55% (37-71%) en el tubo M1 y 62% (41-80%) en el tubo M2. De 16 pacientes se disponía de seguimiento tras el tratamiento, cuyos resultados se detallan en la Figura 1 (D).

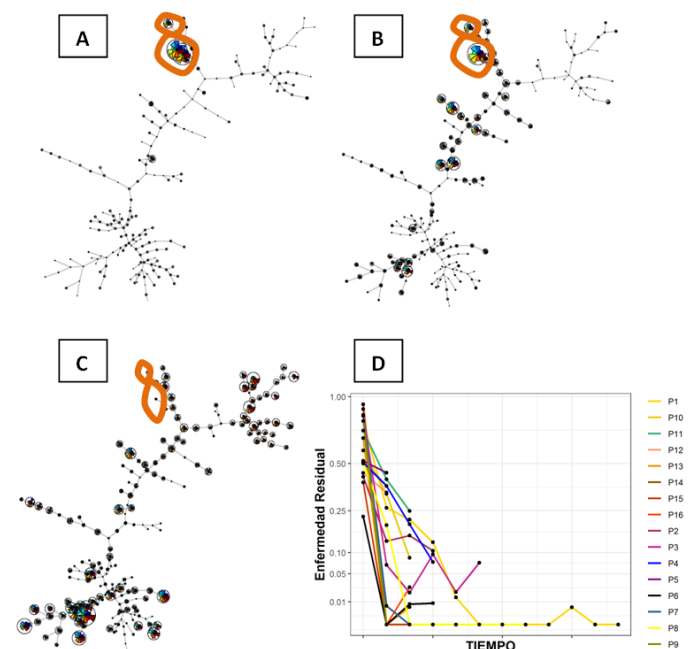


Figura 1. Árboles de FlowSOM en el momento del diagnóstico (A), post-consolidación (B) y post-trasplante (C); en naranja se marcan los clusters considerados como leucemia por ambos observadores, en los controles no se apreciaba celularidad en estos clusters. (D) Seguimiento de EMR de los 16 pacientes con seguimiento disponible.

La estrategia seleccionada por los dos observadores coincidió en una mediana (RIC) de 96% (89%-100%) en el tubo M1 y un 96% (87%-100%) en el M2 (Figura 2).

Conclusiones: El análisis computacional mediante FlowSOM permitió detectar poblaciones fenotípicamente anómalas en todos los pacientes con LMA/SMD-EB estudiados. La correlación entre observadores en la selección de poblaciones a seguir fue excelente. Este método parece que permite seguir estas poblaciones tras el tratamiento, aunque serían necesarios datos clínicos de recaída para determinar la utilidad clínica de este método.

PO-046
DETECCIÓN DE INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOMETRÍA DE FLUJO EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Y LINFOMA NO HODGKIN: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Herguijuela Paredes Miguel¹, Peña Muñoz Felipe², Yeguas Bermejo Ana², Roman Molano Luz Gema², Palomino Mendoza Danylo², Hernández Sánchez Alberto², Gómez Úbeda Sandra², Puertas Martínez Borja², Alejo Alonso Elena², Alonso Castruño David², Navarro García José María², Puig Noemí², Martín, Alejandro², Pérez Morán Juan José², Vidriales Vicente María Belén²

¹Universidad de Salamanca; ²Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/ IBSAL

La infiltración del SNC en pacientes con neoplasias hematológicas implica un pronóstico adverso, por lo que la identificación de células tumorales en el LCR tiene un gran valor clínico.

El objetivo del presente trabajo ha sido analizar la incidencia de infiltración en el SNC en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) y linfoma no Hodgkin (LNH) atendidos en el Hospital Universitario de Salamanca.

Se incluyeron en el estudio 318 pacientes (LAL n=120 y LNH n=198), diagnosticados en el HUSA entre Enero de 2007 y Diciembre de 2021, de los que se había recibido muestra de LCR en el laboratorio de CMF del Servicio de Hematología. Los estudios de CMF se realizaron mediante técnicas de inmunofluorescencia directa en un citómetro de 4 colores (FACS Calibur, BDB) de 2007 a 2012 y en un citómetro de 8 colores (FACS Canto II, BDB) de 2012 a 2021, empleando en cada caso un panel adaptado al diagnóstico.

Del total de LAL, en 18 casos (15%) se detectó infiltración del SNC, siendo más frecuente en LAL-T (6/27; 22%) que en LAL-B (12/93; 13%). Se detectó infiltración en 2 de los 4 casos con t(11;19) y en sólo 1 caso de los 27 con t(9;22). De los 18 casos de LAL con infiltración del SNC, 6 (33%) correspondían al momento del diagnóstico y 12 (67%) a la recaída. Tanto el número absoluto de células como el porcentaje de blastos identificados en el LCR era superior en el momento de la recaída (media ± DS de n° células/μ = 106,1 ± 193,9; y de % de blastos 57,3% ± 36,9%) que en el momento del diagnóstico (media ± DS de n° células/μ = 1,8 ± 2,3; y de % de blastos 16,7 ± 13,2%), sin diferencias significativas probablemente por el pequeño número de casos.

En el caso de los LNH, se detectaba infiltración en un 13.5% (n=25) de los casos. La infiltración fue más frecuente en las muestras recibidas de pacientes diagnosticados de linfoma del manto (3/12; 25%) y linfoma de Burkitt (5/25; 20%), seguido de LBCGD (11/114; 9.6%) y Linfoma folicular (2/21; 10%). No se detectaron diferencias en el nivel de LDH entre los casos con y sin infiltración (367 U/L y 400 U/L, respectivamente), siendo más frecuente la afectación de la MO en los casos con infiltración del SNC (52% vs 29%, respectivamente; p=0.02). En el caso de los LNH, 11 casos (44%) correspondían al momento del diagnóstico y 14 (56%) a la recaída. Al contrario que en caso de las LAL, tanto el número absoluto de células como el porcentaje de células tumorales era similar al diagnóstico y la recaída (media ± DS al diagnóstico 155,6/μ ± 430,2/μ y 45,5% ± 33,1% y a la recaída 330,1/μ ± 687,2/μ y 56,1% ± 41,7%, respectivamente).

Nuestros resultados reproducen lo descrito en la literatura en cuanto a la incidencia de infiltración. En nuestra serie tanto la frecuencia como el grado de infiltración son mayores en la recaída en las LAL, aunque no en los LNH.

PO-047
DERRAME PLEURAL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: PAPEL DEL INMUNOFENOTIPO

Subirá Pérez Dolores¹, Barriopedro Herrera Fabiola¹, Martínez López Ruth¹, Mora Argumán Marta¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Morales

Correlación entre observadores

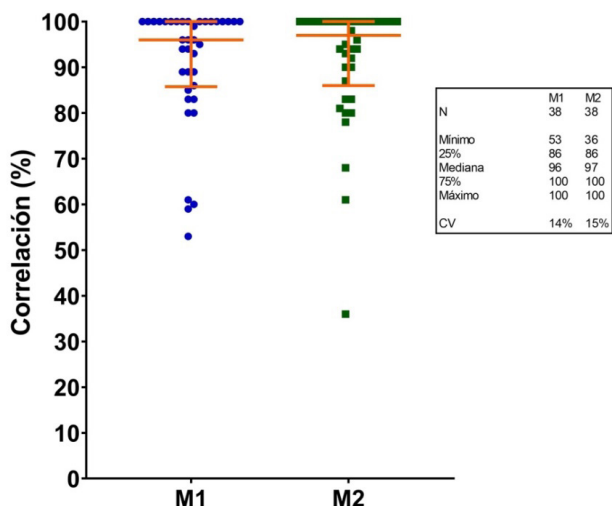


Figura 2. Correlación entre los observadores. Se analizaron el número de células (cada cluster ponderado por el número de células que contiene) en el que los observadores estaban en acuerdo en que correspondían a población leucémica.

Sanz María Dolores¹, Gil Pérez Ángela¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Moreno Narro Laura¹, Nuevo López Irene¹, Guillén García Helga¹, Herrero Martín Sonia¹, Santos Montero Ana Belén¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El derrame pleural (DP) es una complicación frecuente en el paciente hematológico y puede obedecer a múltiples causas. Este trabajo evalúa el papel del inmunofenotipo (IF) en la caracterización del DP de estos pacientes.

Métodos: Entre enero 2015 y enero 2022, todos los DP con sospecha de infiltración por neoplasia hematológica (NH) se enviaron para estudio del IF por citometría de flujo. Se aplicó un protocolo estándar (tinción-lisis-lavado) y adquisición de 1x10⁶ de eventos. La NH influyó en el diseño del panel de 8-10 anticuerpos y en los casos sin diagnóstico conocido se aplicó el tubo de screening LST del consorcio Euroflow.

El IF se informó como negativo o positivo para una NH concreta. La historia clínica, citología del DP, pruebas de imagen, histología e impresión clínica global generó 3 categorías de DP: DP reactivo: secundario a tratamiento o a un episodio intercurrente sin relación con la patología de base; DP neoplásico: derivado de la infiltración pleural por la NH; DP paraneoplásico: producto de una NH activa pero sin células neoplásicas en el DP.

Resultados: de las 570 muestras recibidas para despistaje de DP maligno mediante IF, 59 (10%) pertenecientes a 46 pacientes, se asociaron a NH. En el momento del estudio se conocía la NH en 42/59 muestras (71%; 70% de los pacientes) y no había historia previa en las 17 muestras restantes (29%). Sólo se observaron DP reactivos en pacientes con NH previa y eso explica la diferencia estadísticamente significativa en las categorías de DP en pacientes con y sin NH conocida (Tabla 1). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los 32 DP con LNH de bajo y alto grado.

Tabla 1

Categorías de DP	Muestras			Pacientes		
	NH conocida (n=42)	NH desconocida (n=17)	p	NH conocida (n=31*)	NH desconocida (n=15)	p
Reactivos	21 (50%)	0		17	0	
Paraneoplásicos	3 (7%)	3 (18%)	<0,001	3	3 (20%)	<0,001
Neoplásicos	18 (43%)	14 (82%)		13	12 (80%)	
LNH bajo grado	11 (61%)	4 (29%)		9 (69%)	4 (33%)	
LNH alto grado	7 (39%)	10 (71%)†	0,087	4 (31%)	8 (67%)	0,115

* 2 pacientes desarrollan un LNH de alto grado sobre una LLC-B y una LMC previa

† 2 pacientes tienen un primer estudio neoplásico y otro de seguimiento reactivo

DP: Derrame Pleural; NH: Neoplasia hematológica

El IF detectó el LNH en 26 casos, calificó de reactivos 4 y no realizó un correcto estudio de despistaje de LNH en 2. Considerando los DP reactivos y neoplásicos el IF mostró una especificidad y VPP del 100%, sensibilidad del 81% y VPN del 78%. La valoración simultánea de la citología del DP elevó la sensibilidad a 84% y el VPN a 81%. El número de IF por paciente necesarios para alcanzar el diagnóstico de LNH fue de uno en 17/24 pacientes (71%) y 2 o 3 en 3 pacientes (12%). El único estudio realizado en los 4 pacientes restantes (17%) no detectó infiltración por LNH. El rendimiento diagnóstico de un único IF del DP fue superior para los LNH de bajo grado (detectado en 10/11 casos; 91%) frente a LNH de alto grado (7/13; 54%; p=0,078). La mediana de infiltración fue 8% (Q1 0,5%-Q3 35%). A diferencia de los LNH de alto grado, el IF positivo en el DP de 3 pacientes con LLC-B y 2 con LNH-B marginal no supuso inicio de tratamiento.

Conclusiones: el estudio precoz del IF del DP en esta serie aceleró el proceso diagnóstico en pacientes con y sin NH conocida. La selección correcta de anticuerpos implica un rendimiento diagnóstico alto del IF que mejora con la información citológica conjunta. La mayor sensibilidad del IF también conlleva detectar LNH de bajo grado en DP que no precisan de inicio terapéutico.

PO-048

LA CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO AUTOMATIZADA DE LOS PRECURSORES CD34+ PERMITE UNA APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA RÁPIDA DE LA VARIANTE MOLECULAR CBF/MYH11 DE LMA.

Piñero Paula¹, Botella Carmen¹, Morillas Marina¹, Gutierrez, Natalia¹, Marin Elena¹, Figueres Eduardo¹, Campos Elia¹, Garzo Ana¹, Gil Cristina¹, Hernandez Luis¹, Berenguer Francisca¹, Salinas Noelia¹, Blazquez Laura¹, Lopez Marin Javier¹, Breña Joaquin², Orero Maite³, Tarin Fabian¹

¹Hospital General Doctor Balmis; ²Hospital Virgen de la Candelaria; ³Hospital General de Valencia

Introducción: La leucemia aguda mieloblástica (LMA) con reordenamiento CBF-MYH11 representa el 8-15 % de casos de LMA. El diagnóstico rápido de esta entidad es una estrategia prometedora para optimizar las terapias dirigidas frente a dianas específicas destacando la reciente adición de gemtuzumab-ozogamicina (anti-CD33) a la quimioterapia, cuyo beneficio clínico es especialmente relevante si se incorpora el día 1 de tratamiento.

Objetivos: Desarrollo de una estrategia de orientación diagnóstica para la detección rápida de LMA CBF-MYH11 basado en la citometría de flujo multiparamétrica empleando exclusivamente procedimientos estandarizados y técnicas automatizadas.

Material y métodos: Estudio inmunofenotípico en muestras de médula ósea de pacientes con LMA al diagnóstico mediante el empleo del panel estandarizado SMD/LAM de Euroflow.

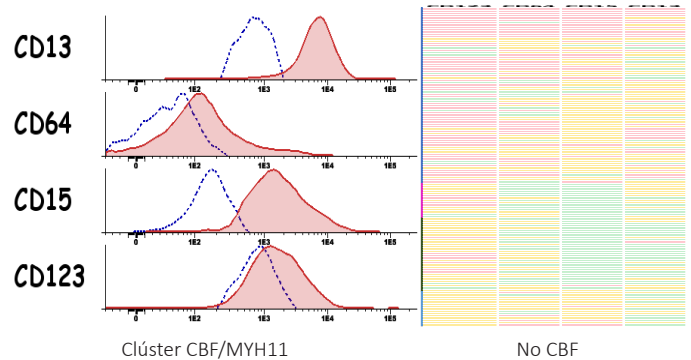
Análisis comparativo multiparamétrico de los precursores mieloides leucémicos CD34+ con bases de datos de precursores normales para la caracterización automatizada de los blastos.

Estudio de las muestras mediante RT-PCR y FISH para su diagnóstico molecular.

Resultados: 1) Los precursores CD34+ de los pacientes con LMA/ CBF-MYH11 presentan un perfil fenotípico diferenciado del resto de LMA caracterizado por un aumento de expresión prácticamente constante de CD13, CD15, CD64 y CD123 e independiente de otros marcadores (Fig.1) 2) Cabe destacar que dichas diferencias son en muchos casos sutiles, haciendo imprescindible el uso de herramientas automatizadas y bases de datos para su detección. 3) La sobreexpresión de al menos 3 de estos 4 marcadores junto con la evidencia de maduración monocítica (>6%) y eosinofílica (>1%) nos ha permitido establecer un score diagnóstico muy fiable que muestra una especificidad cercana al 93% y una sensibilidad superior al 99% (Odds ratio= 288,0; p<0.0001).

Conclusiones: La estrategia desarrollada permite una aproximación diagnóstica prácticamente inmediata de la LMA con reordenamiento CBF-MYH11 incluso en pacientes con datos morfológicos ambiguos.

Esta estrategia ha sido incorporada en la rutina de nuestro laboratorio, haciendo posible la selección de los casos subsidiarios de confirmación molecular rápida y la optimización de los flujos de trabajo.



PO-049

DETECCIÓN DE REORDENAMIENTOS DE MEF2D Y ZNF384 EN UNA SERIE DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS B-OTHER PEDIÁTRICAS EN UN ÚNICO CENTRO

García-Vivancos Marta¹, Hidalgo-Gómez Gloria¹, Tazón-Vega Bárbara¹, Saumell Silvia¹, Palacios-García Carlos¹, Martínez-Morgado Noemí¹, Velasco Pablo², Murciano Thais², Murillo Laura², Castilla Eva², Barba Pere¹, Bosch Francesc¹, Ortega Margarita¹

¹Servicio de Hematología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO); ²Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: Las leucemias linfoblásticas agudas B-other (LLA B-other) comprenden todos aquellos casos de LLA-B en los que no se ha encontrado ninguna de las alteraciones genéticas recurrentes incluidas en la clasificación de la OMS. Este grupo incluye diferentes reordenamientos entre los cuales se encuentran los de ZNF384 (ZNF384r) y MEF2D (MEF2Dr), cuya incidencia es de 23,3 y 5,6% respectivamente. La detección de estos reordenamientos no se realiza de forma rutinaria debido a la dificultad diagnóstica. En la literatura hay pocas series descritas y asocian ZNF384r a un pronóstico intermedio y MEF2Dr a mala evolución.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con reordenamientos de ZNF384.

	Edad, sexo	Leu ($\cdot 10^9/L$)	Hb (g/dL)	Plt ($\cdot 10^9/L$)	Blastos (%)	IF	EMR	Riesgo	TPH	R	Éxitus
1	3, F	3,6	8,8	130	25,0	B común	-	Intermedio	No	No	No
2	8, F	22,6	8,6	95	69,0	B común	-	Intermedio	No	No	No
3	4, M	87,8	4,4	41	75,6	Pro B	-	Intermedio	No	No	No
4	14, F	146,5	11,1	272	89,0	B común	+	Alto	No	No	Sí
5	12, M	47,1	6,7	46	78,5	B común	-	Intermedio	No	No	No

EMR, enfermedad medible residual al final de la inducción; Hb, hemoglobina; IF, inmunofenotipo; Leu, leucocitos; Plt, plaquetas; R, recaída; RC, remisión completa; TPH, trasplante de precursores hematopoyéticos.

El objetivo de este estudio es detectar y caracterizar *ZNF384r* y *MEF2Dr* mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y secuenciación masiva (NGS) en una serie de LLA B-*other* pediátricas.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo a partir de una serie inicial de 158 pacientes pediátricos, diagnosticados con LLA entre septiembre de 2014 y mayo de 2022 en nuestro centro. De ellos, 41 pacientes fueron clasificados como LLA B-*other*. Se realizó FISH utilizando las sondas *Break Apart FISH Probe* para *ZNF384* y *MEF2D* de *Empire Genomics* y NGS utilizando el panel comercial *OncoPrint Childhood Cancer Research Assay* de *ThermoFisher*.

Resultados: Se analizaron 29 muestras de las que se disponía material. Cinco casos presentaron *ZNF384r*, un 17,2% de las B-*other*. Un caso fue detectado por ambas técnicas, otro por FISH y los tres restantes por NGS. Los cuatro reordenamientos detectados por NGS presentaban los *partners* habituales: *EP300* (n=2) y *TCF3* (n=2). Estos pacientes tenían edades comprendidas entre 3 y 14 años, inmunofenotipo B común (n=4) y proB (n=1) y todos presentaban un cariotipo alterado. Cuatro de estos pacientes han evolucionado favorablemente y presentan una supervivencia libre de enfermedad mediana de 5 años, mientras que la paciente restante falleció 4 meses después del diagnóstico (Tabla 1). No se detectó ningún caso de *MEF2Dr*.

Conclusiones: Es necesario utilizar las técnicas de FISH y NGS conjuntamente para poder detectar la mayor cantidad de reordenamientos. A pesar del tamaño de la muestra, la incidencia de *ZNF384r* es similar a la descrita en la literatura mientras que no se ha observado ningún caso con *MEF2Dr*. Los pacientes con *ZNF384r* sin factores de alto riesgo presentaron una evolución favorable.

PO-050

UTILIDAD CLÍNICA Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Sanz Rupérez Alejandro¹, Rapado Martínez Inmaculada¹, Ayala Díaz Rosa¹, Sánchez Ricardo¹, Gil Alos Daniel¹, Gil Manso Rodrigo¹, Colmenares Gil Rafael¹, Tejero Francisca¹, Rodríguez Izquierdo Antonia¹, Jiménez Ubieto Ana¹, Baumann Tycho¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: El estudio molecular mediante secuenciación masiva (NGS) lleva años ganando importancia neoplasias hematológicas, particularmente en las de mieloides. Dentro de la patología linfóide, la investigación está proporcionando continuamente información exhaustiva de la biología de estos tumores^{1,2}, si bien actualmente no está integrada en la práctica clínica en la mayoría de los centros. Existe por ello una tendencia de unificar y estandarizar los estudios de NGS en linfomas no Hodgkin (LNH), con el objetivo de mejorar el manejo de los pacientes³.

Objetivo: Revisar nuestra experiencia en NGS en LNH, determinando la utilidad clínica que han podido tener los estudios realizados, así como analizar las limitaciones y peculiaridades de los distintos tipos de muestra empleados.

Metodología: Se recogieron los datos de secuenciación de 31 muestras estudiadas en nuestro centro entre enero 2021 y mayo 2022 y se analizó la frecuencia y genes con mutaciones en las distintas patologías, así como la indicación que motivó el estudio y los parámetros de las secuencias en términos de cobertura media y uniformidad. La secuenciación se llevó a cabo con tecnología AmpliSeq Ion Torrent (secuenciador S5), utilizando un panel propio dirigido a genes recurrentemente mutados en linfomas B y T (Figura 1).

Resultados y discusión: Se encontraron mutaciones con potencial significado clínico en 29 de los 31 pacientes, siendo el 58% LNH-B, el

Genes incluidos en el panel para estudio de linfomas de estirpe B

ARID1A, ARID1B, B2M, BCL10, BCL2, BCL7A, BRAF, BTG1, BTK, CARD11, CCND3, CD58, CD79A, CD79B, CDKN2A, CDKN2B, CIITA, CREBBP, CTSS, CXCR4, EP300, ETS1, EZH2, FOXO1, GNA13, HIST1H1E, ID3, IKZF3, IRF4, IRF8, ITPKB, KMT2D, MEF2B, MFHAS1, MUM1, MYC, MYD88, NOTCH1, P2RY8, PAX5, PCBP1, PIM1, PIM2, PRDM1, RRAGC, S1PR2, SMARCA4, SOCS1, STAT3, STAT6, TCF3, TNFAIP3, TNFRSF14, TP53, XPO1

Genes incluidos en el panel para estudio de linfomas de línea T

ASXL1, ATM, BCOR, BCORL1, BRAF, BTK, CALR, CARD11, CBL, CCR4, CD28, CDKN2A, CEBPA, CREBBP, CRLF2, CSF3R, CXCR4, DDX3X, DNMT3A, EGLN1, EPAS1, EPOR, ETV6, EZH2, FAS, FBXW7, FLT3, GATA3, IDH1, IDH2, IKZF1, IL7, IRF4, JAK1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KLHL6, KMT2A, KMT2D, KRAS, MPL, MYD88, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PAX5, PHF6, PLCG1, PLCG2, POT1, PRKCB, PRPF40B, RAD21, RHOA, RUNX1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT5B, TBL1XR1, TET2, THPO, TP53, TYK2, U2AF1, VAV1, VHL, WHSC1, WT1, XPO1, ZRSR2

Figura 1. Genes incluidos en el panel NGS según el tipo de linfoma.

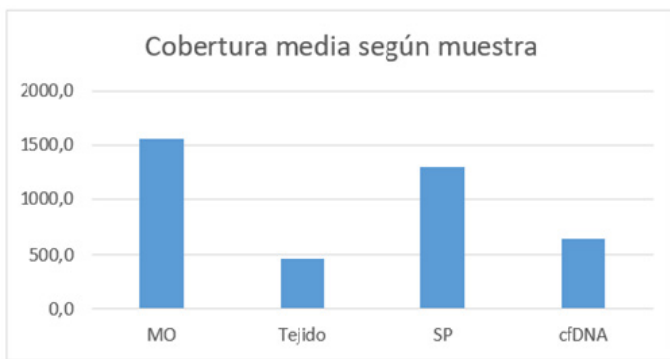


Figura 2. Cobertura media según muestras de obtención de DNA.

29% LNH-T y el 13% casos con diagnóstico dudoso. La muestra de obtención de DNA fue mayoritariamente médula ósea (MO, 48.4%), seguida de biopsias ganglionares parafinadas (29%) y sangre periférica (SP, 12.9%). Se realizaron 3 biopsias líquidas (cfDNA, 2 líquidos cefalorraquídeos y un plasma). La cobertura media fue mayor en las muestras de MO y SP respecto a muestras parafinadas y cfDNA (1553x vs 464x y 645x respectivamente, figura 2). La uniformidad fue mayor del 90% en la mayoría de los casos de MO, SP y cfDNA. En muestras parafinadas la uniformidad media en cambio fue del 80%.

Respecto a los genes frecuentemente mutados, globalmente KMT2D es el predominante (38.7% de los pacientes), seguido de MYD88 y NOTCH1 (19.4% cada uno) y TP53 (16.1%). Se muestra en la figura 3 el resto de genes que presentaron mutaciones, lo cual coincide con lo descrito en la literatura^{1,4}.

Sobre la utilidad clínica e indicación del estudio, el 36.4% de los casos se hicieron con objetivo de obtener información pronóstica relevante o que pudiera condicionar un tratamiento dirigido (linfoma linfoblástico T, Waldenström, linfoproliferativos T³), el 27% se realizó para ayudar a definir mejor un diagnóstico o apoyarlo en casos no concluyentes y otro 27% se hizo en casos con curso clínico desfavorable para ampliar el estudio de reestadiaje con fines pronósticos y de despistaje de diana terapéutica (linfomas T periféricos la mayoría⁵). En 2 casos con sospecha de

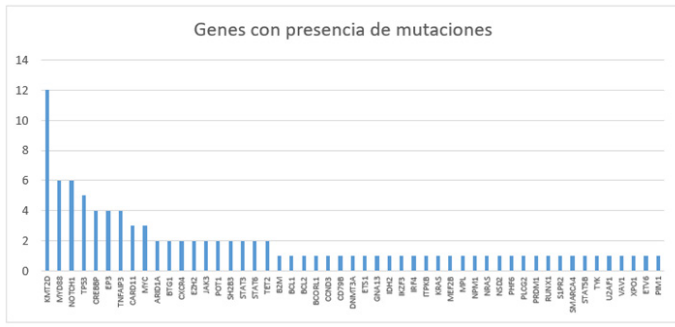


Figura 3. Mutaciones obtenidas en la cohorte total de pacientes.

linfoma cerebral primario pero imposibilidad de hacer biopsia, la NGS por cfDNA sirvió para orientar el diagnóstico y guiar el manejo.

Conclusión: En nuestra experiencia, en la mayoría de los casos el estudio mediante NGS proporcionó información con potencial valor en el diagnóstico o en el pronóstico del paciente, en algunos casos siendo la única prueba diagnóstica que permitió demostrar la existencia del clon tumoral (cfDNA) y en otros contribuyó a esclarecer diagnósticos dudosos por técnicas convencionales. Se prevé que sea haga una progresiva implementación y estandarización de estos estudios en la práctica, de modo que contribuyan al mejor manejo global de los pacientes.

PO-051

CINÉTICA DEL ADN LIBRE CIRCULANTE MEDIDO POR PCR DIGITAL EN PACIENTES CON LINFOMA B SOMETIDOS A TERAPIA CAR-T ANTI CD19

López-Esteban Miguel¹, Carbonell Diego¹, Bastos-Oreiro Mariana¹, De la Iglesia Ismael¹, Pérez-Corral Ana¹, Chicano María¹, Muñiz Paula¹, Sanz-Villanueva Laura², Bailén Rebeca¹, Oarbeascoa Gillen¹, Anguita Javier¹, Kwon Mi¹, Díez-Martín José Luis¹, Buño Ismael¹, Martínez-Laperche Carolina¹

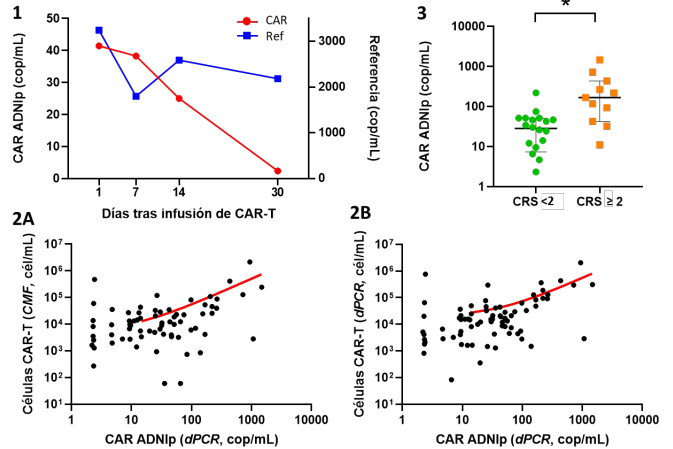
¹HGU Gregorio Marañón; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Introducción: El estudio de la cuantificación y dinámica de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti CD19, se suele realizar mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) o PCR. Su determinación es importante en el seguimiento de estos pacientes y por su correlación con las complicaciones o la progresión. Sin embargo, la cuantificación y estudio de la dinámica del ADN libre circulante en plasma (ADNlp) de CAR-T y su utilidad clínica no está bien definido.

Objetivo: Evaluar la utilidad clínica de la medición de ADNlp de CAR mediante PCR digital (dPCR) en pacientes tratados con células CAR-T anti-CD19 y su correlación con los niveles de células CAR-T por CFM y dPCR.

Métodos: Se incluyeron 40 pacientes con linfoma B tratados con terapia CAR-T (28 axicabtagen ciloleucl y 12 tisagenlecleucl) entre 05/2019-05/2021 en nuestro centro. Se recogieron 105 muestras de sangre periférica (SP) en tubos de EDTA en los días +1, +7, +14 y +30 (10, 31, 33 y 31 muestras, respectivamente) tras la infusión de CAR-T. Se extrajo plasma de 20 mL de SP por centrifugación a 2500g durante 30 minutos a 4°C. El ADN de SP se purificó usando el kit ADN Maxwell 16 (Promega) y el ADNlp se extrajo de 5 mL de plasma, usando QIAamp® DNA Kit (Qiagen). La dPCR se realizó sobre muestras de ADN y ADNlp usando primers y sondas específicas para FMC63 y un gen referencia en un QIAcuity (Qiagen). La CFM se realizó en un citómetro DxFLEx (Beckman Coulter) usando una proteína CD19 bioconjugada con FITC (ACRO Biosystems). Las correlaciones se realizaron mediante el test de Pearson. La asociación entre el número de copias y las variables clínicas (síndrome de liberación de citocinas –CRS–, síndrome de neurotoxicidad –ICANS– y recaída) se analizó con el test de la U de Mann-Whitney. El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism v.8.0.1.

Resultados: La mediana de copias de CAR/mL en ADNlp medidas por dPCR fue 39, 38, 25 y 2 en los días +1, +7, +14 y +30, respectivamente; mientras que las medianas de gen referencia fueron 3079, 1799, 2588 y 2183 (Figura 1). Esta cinética, caracterizada por un pico de concentración inicial seguido de un decaimiento constante de las copias de CAR, concuerda con lo descrito. Se encontró una correlación moderada entre las copias de CAR/mL en ADNlp y las células CAR-T



1. CAR y gen de referencia (ref) en ADN libre en plasma (ADNlp) (copias/ mL) en los días +1, +7, +14, +30 tras infusión de CAR-T. 2. Correlación entre copias de CAR en ADNlp medidas por PCR digital (dPCR) y células CAR-T determinadas por citometría de flujo (CFM) (A) y dPCR (B). 3. Comparación de las copias de CAR en ADNlp entre pacientes con síndrome de liberación de citocinas (CRS) grado <2 y grado ≥2. *p<0.01.

Figura:

en SP determinadas mediante CFM y dPCR (R=0,49, p<0,001, Figura 2A; R=0,51, p<0,001, Figura 2B).

Por tanto, aunque una parte de la variación de copias de CAR libre en plasma se explica por cambios en el contenido de CAR en SP, podría haber otros factores involucrados. En cuanto a la asociación entre las copias de CAR/mL en ADNlp en el día +7 y las variables clínicas, se encontró una asociación positiva entre el desarrollo de CRS grado =2 (28 [0-220] vs. 168 [11-1479], p<0,01, Figura 3), pero no en el desarrollo de ICANS o recaída.

Conclusiones: El análisis de distintas variables es importante en la monitorización óptima de los pacientes durante la terapia CAR-T. Así, la cinética del ADNlp podría jugar un papel importante en el seguimiento e, incluso, tener implicaciones clínicas relevantes, como se evidencia en este estudio. Sin embargo, son necesarios más estudios para validar estos resultados.

PO-052

IMPACTO DEL USO DE CEBADORES LEADER Y FR1 EN LA DETERMINACIÓN DEL ESTADO MUTACIONAL DE IGHV EN PACIENTES CON LLC.

Serrano Alcalá Alicia¹, Fuentes Trillo Azahara², Ventura López Laura; Ferrer Lores Blanca³, Ortiz Algarra Alfonso; Saus Carreres Ana; Teruel Casaus Anabel; Ortiz Gavilán Pilar; Paricio Domingo Fernando; Coll Ferri Paula; Ara Navarro Julia; Chaves Martínez Felipe Javier¹, Terol Casterá María José³

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España y Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Valencia; ²Unidad de Genómica y Diagnóstico Genético, Instituto de Investigación INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España y Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia; ⁴Unidad de Genómica y Diagnóstico Genético, Instituto de Investigación INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España y Sequencing Multiplex SL, Valencia, España

Introducción: El estado mutacional de la región variable de la cadena pesada del gen de las inmunoglobulinas (IGHV) tiene valor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento en la LLC. En base al mismo, se identifican 2 grupos: no mutados (IGHV-NM), con una identidad con la línea germinal = 98%; y mutados (IGHV-M) <98%; si bien los casos Borderline (IGHV-BD) entre 97-97.99%, presentan un pronóstico incierto.

La utilización de los cebadores Leader, permite la amplificación de la secuencia completa del gen reordenado y está indicado el uso de cebadores en la región FR1, cuando dicha amplificación resulte fallida (ERIC 2022).

Para su evaluación, realizamos un análisis retrospectivo comparativo (1992-2019) mediante dos tecnologías, secuenciación Sanger (Sseq) (n=1200), y Secuenciación Masiva (n=173) (NGS).

Metodología: Se extrajo ADNc/ADNg de sangre periférica total, en 1200 muestras de pacientes con LLC. La Sseq se llevó a cabo a partir de cebadores Leader y FR1, y analizado con IMGT/V-QUEST. En la NGS, el ADNg se amplificó con cebadores FR multiplexados (FR1, FR2 y FR3), se secuenció en la plataforma MiSeq (Illumina) y se analizó con un pipeline bioinformática utilizando el Immcantation Framework (Kleinsteinst Lab, Yale University). El coeficiente de correlación de Pearson fue calculado con el paquete de Python Scipy.

Resultados: Se observó una correlación de $r^2=0,97$ en Sseq con 1252 reordenamientos (Fig. 1) y $r^2=0,96$ en NGS con 173 reordenamientos (Fig. 2). La comparativa con Sseq (Leader vs FR1), mostró 1148 reordenamientos únicos, el 97.38% coincidentes ($n=594$ IGHV-NM; $n=523$ IGHV-M). Del 2.62% restante ($n=31$): en un 1.65% se observa reclasificación entre IGHV-M y IGHV-BD: 3 IGHV-M con FR1, cambian a IGHV-BD con el uso de Leader; 16 IGHV-M con Leader, pasan a IGHV-BD con FR1. Aun así, esta reclasificación, no afecta a la significación clínica; en sólo 0.97% hubo reclasificación entre IGHV-NM y IGHV-BD: 8 IGHV-NM con FR1 a IGHV-BD con Leader; y 4 IGHV-NM ($n=4$) con Leader, a IGHV-BD con FR1. La mediana de porcentaje de identidad en estos casos es de 98.25% con FR1 (97.55-98.26%), y de 97.66% con Leader (97.63-98.60%), observándose reclasificación con un valor de diferencia inferior al 0.60% entre ellos. En 52 casos con doble reordenamiento ($n=104$), la coincidencia fue 100%.

En los datos NGS analizados, 98.26% fueron clasificados en el mismo grupo (170/173) y sólo el 1.74% ($n=3$) presentaron datos discordantes: 0.57% IGHV-NM por Sanger Leader (98.26%) reclasificado a IGHV-BD en NGS FR1 (97.91%); 1.15% IGHV-M por Sanger Leader con reclasificación a IGHV-BD con NGS FR1.

Conclusiones: La comparativa por Sseq entre FR1 y Leader, muestra un 99.03% de coincidencia en el estado mutacional de IGHV. Tan sólo, el 0.97% y el 1.15% de casos discordantes con Sanger y NGS, respectivamente, en nuestra serie, la utilización de Leader, permitió esclarecer con mayor fiabilidad el porcentaje de identidad y por tanto, su categorización clínica, tal y como recomiendan las guías. Si bien Leader permite obtener la secuencia completa de IGHV, su baja eficiencia y el bajo porcentaje de reclasificación demostrado, permitiría asumir el empleo de FR1.

En nuestra experiencia, el uso de NGS, es una estrategia que asegura la concordancia en los resultados obtenidos con la técnica gold-standard, aplicable a la rutina diaria, y que demuestra flexibilidad en el diseño, útil tanto con FR1 como con Leader.

PO-053

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES ESTRUCTURALES IMPLICADAS EN LA PATOGÉNESIS DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA T (LAL-T) DEL ADULTO

González-Gil Celia¹, Fedalto Lopes Thaysa¹, Mallo Mar¹, Fuster Francisco¹, Mercadal Santiago², Cladera Antonia³, Ribera Jordi¹, Vall-Llovera Ferrán⁴, Coll Rosa⁵, Morgades Mireia⁶, Solé Francesc¹, Ribera Josep Maria¹, Genescà Eulàlia⁶

¹Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Campus ICO-Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ²Servicio Hematología Clínica, ICO-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet del Llobregat; ³Servicio Hematología Clínica, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca; ⁴Servicio Hematología Clínica, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa; ⁵Servicio de Hematología Clínica, ICO, Hospital Josep Trueta, Girona; ⁶Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona

Introducción: El mapeo óptico del genoma (OGM, *Optical Genome Mapping*) permite detectar variaciones en el número de copias (CNV, *Copy Number Variations*), variantes estructurales (SV, *Structural Variants*) y numéricas gran resolución. La validación de esta novedosa técnica es necesaria tanto en la investigación como en el diagnóstico de la leucemia aguda linfoblástica de tipo T (LAL-T).

Métodos: Se ha aplicado la tecnología de OGM en un total de 67 LAL-T del adulto en el diagnóstico y/o la recaída. En todos los casos se disponía del dato de cariotipo y de 39, además, de datos de SNP-array (CytoScan HD, ThermoFisher). De 7 muestras había datos de secuenciación del genoma completo (WGS, *Whole Genome Sequencing*) y para 6 se disponía de los resultados de las cuatro técnicas. La identificación de variantes por OGM se realizó aplicando el análisis de variantes raras del programa de Bionano (Bionano Access v1.7), en el caso de los SNP-a usando el programa ChAS (v4.0, ThermoFisher) y FACETS y Manta para el análisis del WGS. Solo se consideraron las alteraciones en regiones codificantes.

Resultados: Se presentan los resultados preliminares de CNV y SV de 5 muestras (2 diagnósticos y 3 recaídas) analizadas por OGM, SNP-a y WGS. En dos casos, el origen de la muestra analizada por SNP-a y WGS fue médula ósea mientras que la analizada por OGM fue sangre periférica. No obstante, la homología entre ambos tejidos respecto al número y tipo de alteración fue alta (80%). En total, se detectaron 38 alteraciones (SV y CNV) por OGM, 37 (CNV) por SNP-a y 31 (SV y CNV) por WGS (Figura 1A). En las tres técnicas el mayor porcentaje de alteraciones correspondieron a deleciones. La alteración más pequeña detectada por SNP-a fue la $dup^{12}(q24.1)$ de 92kbp, y en el caso de WGS y OGM la $del^1(q32.1)$ de 102kbp. Para las aneuploidías, la homología entre las tres técnicas fue de un 38%. Por pares, OGM presentó una homología del 38% con SNP-a y de un 60% con WGS. La homología SNP-a y WGS fue de un 75% (Figura 1B). La discrepancia se explica por la distinta sensibilidad de cada técnica. Las aneuploidías observadas en un 20% del total celular, solo se detectaron por SNP-a y WGS y las presentes en el 10% solo fueron detectadas por SNP-a. La homología en CNVs entre las tres técnicas fue de un 76%, OGM-SNP-a del 84%, OGM-WGS del 76% y SNP-a-WGS del 73% (Figura 1C). El análisis por WGS no detectó la $dup^{19}(q13.13)$ detectada por OGM (269 kb) y por SNP-a (290 kbp). Además, la $dup^{12}(q24.31)$ de 92 kbp observada por SNP-a fue detectada como una $ins^{12}(q24.31)$ de 84 kbp por OGM. Por último, OGM fue la única técnica que identificó la $del^{19}(q12.2;q13.31)$ de 334 kbp. En relación a las inserciones, OGM fue la única técnica que detectó 2 inserciones (Figura 1D): $ins^{12}(q21.31)$ de 12.5 kbp y $ins^{12}(q22.3)$ de 6.9 kbp. Finalmente, OGM y WGS detectaron la $t(11;14)$ mientras que la $t(2;14)$ identificada por WGS, OGM la detectó como una $ins^2(p21)$ de 10.1 kbp y una $del^{14}(q11.2)$ de 11 kbp (Figura 1E).

Conclusiones: Los datos obtenidos sugieren que hay una alta homología entre OGM y SNP-a para la detección de CNV. Es necesario incrementar el número de casos estudiados para definir las limitaciones del OGM respecto al SNP-a y WGS.

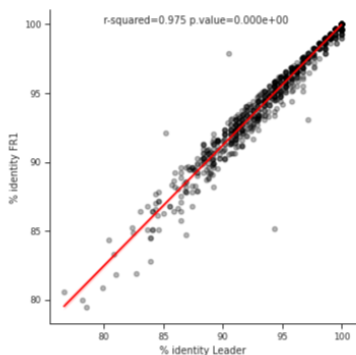


Figura 1. Correlación de Pearson del porcentaje de identidad con respecto a los alelos IGHV de referencia para el uso de los oligos Leader y FR1 en la secuenciación Sanger de los reordenamientos LLC ($n=1252$) ($r^2=0.975$; p -valor=0).

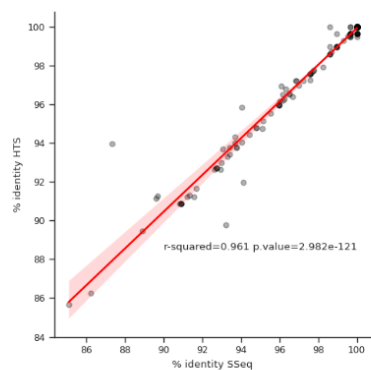
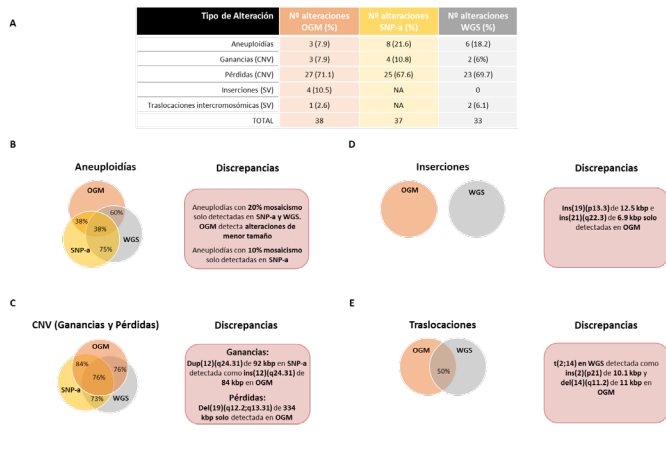


Figura 1. Correlación de Pearson del porcentaje de identidad con respecto a los alelos IGHV de referencia para el uso de los oligos Leader con secuenciación Sanger y FR1 con secuenciación Illumina (HTS) de los reordenamientos LLC ($n=173$) ($r^2=0.961$; p -valor=2.98e-121).



PROPORCIÓN DE MUTACIONES

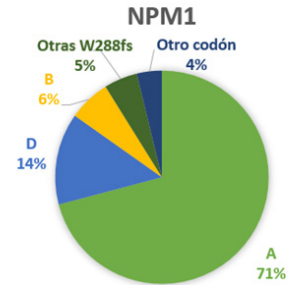


Figura 1. Frecuencia de las distintas mutaciones en NPM1 en nuestra serie

Figura 1. Comparación alteraciones de tipo CNV y SV detectadas mediante OGM, SNP-a y WGS. A) Número y porcentaje de cada tipo de alteración detectada por cada técnica (NA= No aplica). B) Homología entre las técnicas OGM, SNP-a y WGS para detectar aneuploidías, en la parte derecha se encuentran las discrepancias observadas. C) Homología entre las técnicas OGM, SNP-a y WGS para detectar CNV (ganancias y pérdidas). En la parte derecha se encuentran las discrepancias observadas. D) Homología entre las técnicas OGM y WGS en la detección de inserciones, en la parte derecha se encuentran las discrepancias observadas. E) Homología entre las técnicas OGM y WGS en la detección de traslaciones. En la parte derecha se encuentran las discrepancias observadas.

amplificar la A y la B mediante qPCR, detectamos el 96% de mutaciones NPM1 (todas las que están localizadas en el codón W288, independientemente del subtipo) con un Ct suficiente como para luego hacer seguimiento ($p = 0.44$ al comparar medias de Ct, detalles en Tabla 1 y Figura 2). Al expresarlo respecto a gen control, observamos una mayor ratio para las mutaciones A y B detectadas con sus respectivos primer en comparación con las no-A y no-B, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.48$).

Conclusiones: No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la capacidad de detección de NPM1 mediante qPCR para las distintas mutaciones del codón W288, pese a disponer únicamente de primers para la A y la B, por lo que todos ellos son válidos para empleo como marcador de EMR. Sin embargo, en aquellos casos con variantes en otro codón (no amplificables mediante qPCR), surge la necesidad de disponer de un método alternativo para seguimiento de EMR y poder por tanto aplicar el protocolo específico LMA NPM1 como correspondiente. Esto podrá solventarse en el futuro mediante las técnicas de EMR basadas en NGS, para las cuales hay evidencia creciente⁷.

Tabla 1. Mutaciones analizadas con qPCR, mediana y rango de Ct de detección, mediana de ratio de expresión respecto a ABL1. El porcentaje que se muestra es sobre el total de muestras con datos de qPCR.

Tipo de mutación	Recuento	Mediana	Porcentaje	Rango	Ciclo umbral	Mediana ratio NPM1/ABL1
A	TCTG	51	68,9%	16,14	(13,31-25,86)	221101,0
B	CATG	5	6,8%	17,50	(16,17-18,9)	357112,0
D	CCTG	11	14,9%	16,52	(12,73-18,76)	128298,6
Otras W288	G _M CAGG	1	5,4%	17,63	(15,37-22,79)	113078,5
	J TATG	1				
	K _M CCGG	1				
	Y TAGG	1				
Otras no W288	3	4,1%	NA	NA	NA	

PO-054

IMPACTO DEL TIPO DE MUTACIÓN DE NPM1 EN LA CUANTIFICACIÓN DE SU EXPRESIÓN MEDIANTE PCR CUANTITATIVA PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Sanz Rupérez Alejandro¹, Ayala Díaz Rosa¹, Rapado Martínez Inmaculada¹, Sánchez Ricardo¹, Sáez Marín Adolfo Jesús¹, Gil Manso Rodrigo¹, Gil Alos Daniel¹, Colmenares Gil Rafael¹, Moreno Sanz Laura¹, Rufián Vázquez Laura¹, García Paloma¹, Cubillas García de la Torre Damián¹, Calbacho Robles María¹, Martínez Sánchez Pilar¹, Sánchez Pina José María¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: La leucemia mieloide aguda con mutación NPM1 (LMA NPM1) es una entidad reconocida en la clasificación de la OMS (provisional en 2008, definitiva en 2016) debido a las características clínicobiológicas propias que posee¹. Se han descrito multitud de mutaciones distintas a nivel genómico, siendo las de tipo A, B y D las más frecuentes (más del 85-90% entre las tres)^{2,3}, codificando la gran mayoría de ellas para un mismo cambio proteico (W288fs). Es controvertido si el tipo de mutación puede tener impacto a nivel clínico en términos de respuesta y supervivencia^{4,5}, además de que puede tener su relevancia en el laboratorio a la hora de poder detectar y cuantificar el nivel de expresión de cara a su utilidad como marcador de enfermedad mínima residual (EMR)⁶.

Objetivo: Determinar si el tipo de mutación en NPM1 tiene influencia en la capacidad de detección mediante PCR cuantitativa (qPCR) con un nivel suficiente como para poder hacer estudios de EMR en seguimiento.

Metodología: Se analizaron muestras de 79 pacientes en el momento de diagnóstico/recaída de LMA NPM1 entre enero-2020 y mayo-2022. Los estudios llevados a cabo de cara a la detección de mutaciones en NPM1 fueron el cribado mediante curvas de fusión (*melting*, termociclador LightCycler 2.0) y qPCR alelo específica con primers para mutaciones A y B (termociclador QS5). Se recogieron los datos de ciclo umbral de detección (Ct) y ratio de expresión respecto al gen control ABL1. Posteriormente se analizaron los datos de secuenciación masiva (NGS) para la confirmación del tipo de mutación (tecnología Ion Torrent, secuenciador S5). El análisis estadístico se realizó con el software Stata y con el test Kruskal-Wallis.

Resultados y discusión: En nuestra serie observamos mutaciones NPM1 en el 16% de pacientes con LMA de nuevo diagnóstico/recaída (independientemente de la citogenética). La frecuencia de los subtipos de mutaciones que encontramos es similar a la descrita en la literatura³, salvo porque tenemos mayor incidencia de mutación D (14%) que de la B (6%). Pese a disponer únicamente de primers específicos para

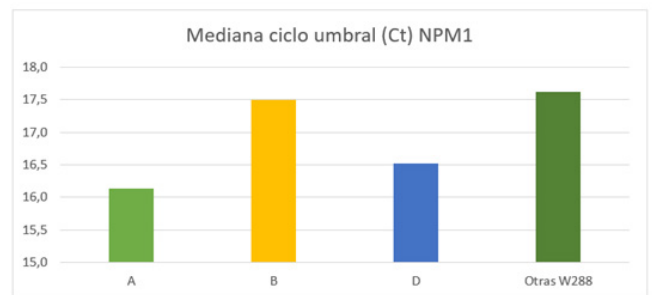


Figura 2. Representación gráfica de la mediana de Ct de detección de NPM1 entre los distintos tipos de mutaciones.

PO-055

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES DE SPLICING EN PACIENTES CON NEOPLASIA MIELOIDE: INTEGRACIÓN DE DATOS GENÓMICOS Y TRANSCRIPTÓMICOS

Guaita-Céspedes M¹, Liquori A², Fernández-Blanco B¹, Ibáñez Company M³, Morote-Faubel M¹, García-Ruiz C¹, González Romero E¹, Sanjuan-Pla A¹, Sargas Simarro C⁴, Martínez-Valiente C¹, Avetisyan G⁵, Santiago Balsera M⁶, Díaz-González A⁵, Such Taboada E³, Sanz Miguel-Ángel¹, De la Rubia J⁵, Montesinos Fernández P³, Barragán González E⁷, Cervera Zamora J⁸

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁴Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ⁴Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁶Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁵Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia; ⁷Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁴Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁸Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁵Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia

Introducción: Las neoplasias mieloides (NM) son un grupo heterogéneo de enfermedades con diversas características clínico-patológicas, siendo los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) los más frecuentes. Gracias a la definición del espectro mutacional de las NM, se han desarrollado clasificaciones genómicas y pronósticas, donde los pacientes con mutaciones en los genes implicados en la regulación del proceso de *splicing* constituyen el grupo más frecuente (10-60% dependiendo de la entidad). Por tanto, las alteraciones del *splicing* parecen tener un papel importante en la fisiopatología de estas enfermedades. El objetivo de este trabajo es analizar el efecto sobre el *splicing* de variantes somáticas identificadas en 261 pacientes con NM mediante la integración de datos genómicos y transcriptómicos.

Métodos: Se seleccionaron pacientes adultos con LMA y SMD *de novo* de las cohortes del BeatAML (n=145) y TCGA-LAML (n=116), que tuvieron información de secuenciación masiva de exomas (WES) y transcriptómica (RNA-Seq). Para determinar la asociación entre las variantes somáticas y las alteraciones en el *splicing*, se integraron las variantes identificadas por cuatro *Variant Callers* (MuTect2, VarScan2, Somatic Sniper y MuSE), los datos de lecturas de las *junctions* de *splicing* y la estimación de la retención intrónica con la herramienta SAVNet (*Splicing-Associated Variant detection by Network modeling*).

Resultados: Se han identificado 64.703 variantes somáticas únicas en las muestras de médula ósea del BeatAML (n=110), 24.040 en sangre periférica de la misma cohorte (n=35) y 144.720 en médula ósea del TCGA (n=116). Solo 1.389 variantes son comunes entre los 3 grupos. En conjunto, se detectaron 137 variantes somáticas con un efecto aberrante en el *splicing* en 79 pacientes. En total se observaron 182 asociaciones entre mutaciones y eventos de *splicing*, ya que 30 variantes daban lugar a más de un efecto. Los eventos se clasificaban por frecuencia en: 34% salto de exón; 33% sitio aceptor alternativo, localizándose este último en un intrón en el 7% de los casos; 20% sitio donador alternativo, siendo en un intrón en el 5% de los casos; 13% retención de intrón. Más del 80% de las alteraciones identificadas resultaban en una ruptura de los sitios canónicos de *splicing*. Cabe destacar que se han detectado eventos de *splicing* aberrante en genes relacionados con la progresión de NM como *BCOR*, *CBL*, *CALR*, *DNMT3A*, *EP300*, *MYB* y *TP53*, y en otros genes menos frecuentes como *ZFP36L2*, cuyo carácter oncogénico en la hematopoyesis se ha descrito recientemente.

Conclusión: La integración del estudio del perfil mutacional y la caracterización funcional de una variante pueden revelar nuevos biomarcadores. En este trabajo, se han identificado 137 variantes somáticas en NM con un impacto sobre el proceso de *splicing*. La aplicación de nuevas estrategias computacionales nos ha permitido validar funcionalmente el efecto de variantes en genes ya vinculados con el desarrollo de estas neoplasias y destacar nuevos genes con capacidad oncogénica desconocida.

Financiación: ISCIII: CB16/12/00284, PI18/01472, PI19/00812, INT20/00073; RYC-2015-17534; FEHH 2020; AECC: 2018, 2019; ACIF/2018/255, 2018/256, 2020/356, 2021/196, APOSTD/2021/212. FEDER #P.ABTO 08/2020, Cofinanciado por la UE.

PO-056

EVOLUCIÓN CLONAL MUTACIONAL Y FENOTÍPICA EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN RECAÍDA-REFRACTARIA

Aparicio Pérez Clara¹, Prados de la Torre Esther², González Teomiro Ana Camila¹, Serrano López Josefina³, Martínez Losada María del Carmen¹, Casaño Sánchez Francisco Javier¹, Martín Calvo Carmen¹, Sánchez García Joaquín³

¹Hospital Universitario Reina Sofía; ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC); ³Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación (IMIBIC)

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia clonal heterogénea y dinámica causada por la acumulación de mutaciones adquiridas somáticas que generan clones competidores durante la evolución y resistencia al tratamiento. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución del perfil fenotípico a la recaída-refractariedad y la posible correlación con la evolución del perfil mutacional.

Material y métodos: Se incluyeron 12 pacientes estudiados en PLATAFO- LMA PETHEMA en nuestro centro, entre julio 2013 y octubre 2021, que presentaron recaída o refractariedad tras tratamiento de inducción. Las variables clínico-biológicas se detallan en la **Tabla 1**. Se analizaron muestras de médula ósea obtenidas al diagnóstico y a la recaída/refractariedad. El análisis inmunofenotípico se realizó con panel de 14 marcadores comunes con adquisición en citómetro FACSCanto II y análisis con software InfinicytTM v1.7. Para el análisis mutacional mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) se empleó el panel comercial MyeloidSolutionTM(SophiaGenetics) KAPA Kit amplificación de librerías y Secuenciación en plataforma ILLUMINA Myseq con análisis de variantes según software DDM (SophiaGenetics). El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v 23.0

Resultados: Todos los pacientes presentaron al menos un cambio fenotípico a la recaída con una mediana de 4 cambios (rango 1-10). Los cambios fenotípicos aparecen representados en la **Tabla 2**. Un 45.5% aumentan la expresión de CD56 y un 36.4% pierden expresión de CD38 sin asociarse a pérdida o ganancia de otro marcador fenotípico. Tres pacientes con LMA CBF presentan fenotipos más estables. La **Figura 1** muestra la estabilidad fenotípica multidimensional del paciente UPN9 sin cambios salvo pérdida de CD19 y la evolución fenotípica clonal del paciente UPN8 con 10 cambios.

Los resultados del perfil mutacional se detallan en la **Tabla 2**. Cuatro pacientes mostraron estabilidad mutacional y los 8 restantes mostraron cambios mutacionales siendo frecuentes los cambios en VAF de FLT3, adquisición de TP53 y RUNX1. Sin embargo, no encontramos correlación estadísticamente significativa con la evolución fenotípica (definida como al menos cambio en 4 marcadores).

Conclusiones: La evolución clonal fenotípica es muy frecuente en LAM en recaída refractaria, sin embargo, no existe asociación con la presencia de cambios mutacionales. La LMA CBF parece más estable a la recaída sin cambios fenotípicos ni mutacionales.

Tabla 1. Características clínico-biológicas, de tratamiento y seguimiento de los 12 pacientes con LMA

Pt	F.DCO	F.RDA	Edad	Sexo	Secundaria	TPH	Car.DCO	Car.RDA	ELN2017	Lindsley 2015	SLE (días)	SG tras RCA (días)	Exitus
1	18.02.2021	01.04.2022	69	Varón	De novo	ALO	Complejo	Complejo	DES	TP 53	407	45	NO
2	07.10.2018	03.06.2019	58	Varón	De novo	ALO	46XY inv16[20]	46, XY, inv (16) (p13.1q22)[6] /46, XY[14]	FAV	NOVO	239	1078	NO
3	20.05.2019	12.08.2020	55	Varón	De novo	ALO	46, XY[20]	46, XY [20]	INT	NOVO	450	33	SI
4	15.02.2021	13.12.2021	43	Mujer	De novo	ALO	Complejo	46,XX[20]	DES	NOVO	301	155	NO
5	05.06.2017	28.06.2021	72	Mujer	De novo	NO	47,XX,+11[6] /46,XX[14]	47, XX, +11 [16] / 46, XX [4]	INT	NOVO	1484	360	SI
6	02.07.2018	08.10.2021	60	Mujer	De novo	AUTO	46, XX[20]	46, XX[20]	INT	NOVO	1194	232	NO
7	07.04.2020	20.07.2021	30	Varón	De novo	ALO	Complejo	Complejo	DES	NOVO	469	146	SI
8	18.06.2018	20.11.2019	44	Varón	De novo	ALO	46XY[20]	46, XY [20]	DES	NOVO	520	168	SI
9	10.07.2013	10.09.2021	34	Varón	De novo	ALO	46,XY[20]	46, XY [20]	FAV	NOVO	2984	30	SI
10	28.11.2020	23.02.2022	50	Varón	De novo	ALO	46 XY,-8, del(9) (q13q22),-21[20]	No realizado	FAV	NOVO	452	88	SI
11	22.11.2019	12.01.2021	64	Mujer	Terapia Previa	ALO	46, XX[20]	46, XX [20]	INT	NOVO	417	178	SI
12	01.10.2021	11.05.2022	48	Varón	De novo	ALO	Complejo	Sin crecimiento	DES	TP 53	222	5	NO

Pt: paciente, F.DCO: Fecha diagnóstico, F.RDA: Fecha recaída, TPH: Trasplante progenitores hematopoyéticos, Car.DCO: cariotipo diagnóstico, Car.RDA: cariotipo recaída, ELN 2017; European Leukemia Net 2017, SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; ALO: Trasplante alogénico, AUTO: trasplante autólogo; DES: desfavorable, FAV: favorable, INT: intermedio.

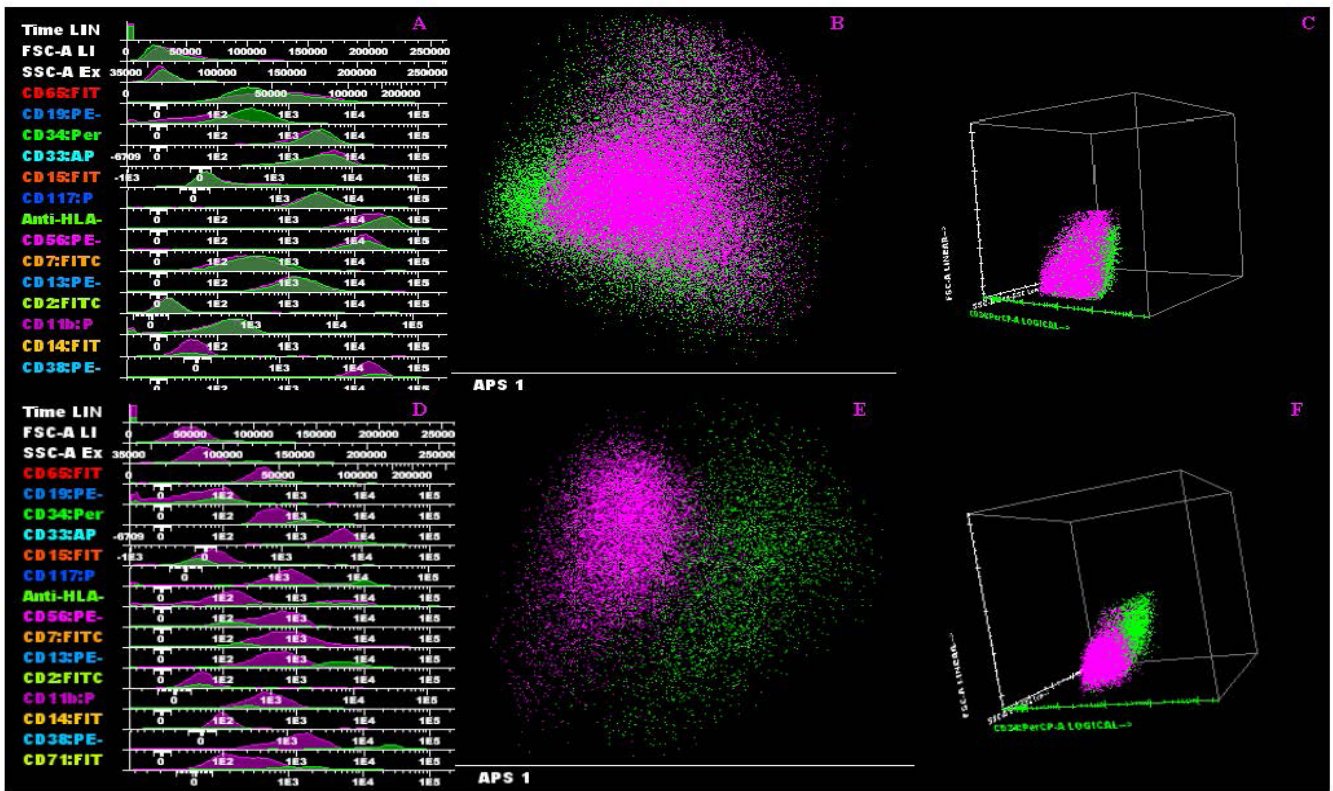


Figura 1. Cambios fenotípicos en la recaída LMA por CMF representados en Histograma (17 parámetros), reconstrucción APS y 3-D (FSC vs SSC vs CD34 PerCP.A) en paciente 9 (A, B y C) con 1 cambio fenotípico y paciente 8 (D, E y F) con 9 cambios fenotípicos

Tabla 2. Cambios fenotípicos y mutacionales a la recaída de LMA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D	R
CD34												
CD33												
CD65												
CD15												
CD117												
DR												
CD56												
CD7												
CD13												
CD2												
CD11b												
CD14												
CD38												
CD19												
CD41a												
CD42b												
CD61												
CD71												
Gly A												
WT1												
TP53												
TEL2												
RUNX1												
PTPN1												
NRAS												
NPM1												
KIT												
JAK2												
IDH1												
IDH1												
FLT3												
EZH2												
ETV6												
DNMT3A												
CSF3R												
CEBPA												
CBL												
ASXL1												



PO-057

VALIDACIÓN TÉCNICA E IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA DE UN NUEVO PANEL DE BIOMARCADORES GENÉTICOS RELEVANTES EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.

García-Serra Rocío¹, Ibáñez Mariam², Luna Irene;Uribe Marisol³, López-Menargues Patricia⁴, Mompel Olga⁴, Játiva Cristina⁴, Lis M^a José⁴, Amorós Carmen⁴, Andreu Rafael;Egea Mercedes⁴, Pons Juan Ramón⁴, Macián M^a José², Melendez M^a Carmen;Linares Mariano⁴, Collado Rosa⁴

¹Fundación de Investigación Hospital General Universitario de Valencia; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ³Hospital Clínico Universitario de Valencia; ⁴Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia linfoproliferativa con un curso clínico altamente heterogéneo, por lo que resulta fundamental la utilización de nuevos biomarcadores pronósticos y predictivos para un óptimo manejo del paciente. Pese a que las guías internacionales sólo recomiendan el estudio de IGHV y TP53, existe un creciente interés por la implementación de estrategias que permitan la detección de estos biomarcadores en un único ensayo. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es describir el proceso de validación e implementación de un panel de secuenciación masiva (NGS) para la detección simultánea de variantes génicas y del número de copias (CNV) junto con el estado mutacional de IGHV y el reordenamiento del gen IGLV3-21^{R110}.

Métodos: Se analizaron 23 muestras de sangre periférica procedentes de pacientes con LLC mediante un panel adaptado de Sophia Genetics® CCLL-V3, el cual incluyó 15 genes completos (*ATM, BCL2, BIRC3, CXCR4, EGR2, FBXW7, IGHV, KRAS, MYD88, NFKBIE, POT1* y *TP53*) y las regiones *hotspot* de *BTK, IGLV3-21^{R110}, NOTCH1, PLAG2, SF3B1* y *XPO1*. Se detectaron CNVs para (del17p), (del11q), (del13q) y (trisomía 12). La secuenciación se llevó a cabo en la plataforma MiniSeq de Illumina. Todas las muestras se caracterizaron previamente mediante el panel de NGS versión CCLL-V1 (Sophia Genetics), las CNV se evaluaron con sondas de FISH, y el estado mutacional de IGHV mediante secuenciación Sanger y el kit NGS LymphoTrack® Dx IGHV (Invivoscribe). Para la validación del secuenciador, se realizaron dos runs independientes con replicados inter e intrarun, incluyéndose dos muestras de ADN control. La precisión, sensibilidad y especificidad fueron evaluadas según Ibáñez M *et al* 2022.

El análisis de las variantes se llevó a cabo con la plataforma SOPHiA DDM® y se clasificaron en 5 categorías según los criterios del ACMG, IARCTP53, Seshat. El análisis de IGHV se realizó mediante los programas IgCaller e IMGT/V-QUEST®.

Resultados: Se obtuvo una media de 5,2x10⁶ lecturas/muestra y una cobertura de 3749x (rango:1876-5622x). La reproducibilidad entre replicados intra e inter run fue >99%; y la precisión, especificidad y sensibilidad >98%. Se identificaron 6038 variantes totales, seleccionándose finalmente 18 patogénicas, 4 probablemente patogénicas y 14 VUS; siendo los genes más frecuentemente mutados *NOTCH1, TP53* y *SF3B1*. Asimismo, se detectaron 2 del(11q), 1 trisomía 12, 2 del(13q) y 3 del(17p). Por último, el 78% de los pacientes no presentaron mutación en IGHV. El grado de concordancia con los resultados previos fue del 97% en las SNVs e indels, del 78% en las CNVs y del 100% en las mutaciones de IGHV. Además se identificaron 4 pacientes (17%) portadores del reordenamiento de la cadena ligera IGLV3-21, 2 de ellos con la mutación R110.

Conclusiones: 1.El panel CCLL-V3 (Sophia Genetics) implementado en la plataforma MiniSeq (Illumina) es una herramienta eficaz en el estudio de variantes somáticas y CNVs (sensibilidad >98%), aportando información adicional sobre los genes *BCL2, IGHV* e *IGLV3-21* con respecto a versiones anteriores. 2. La integración de esta estrategia de NGS en la práctica clínica diaria contribuye a una mejor caracterización genética de los pacientes con LLC.

Agradecimientos: G-S, R. agradece ACIF/2021/169.

PO-058

ESTUDIO DEL PERFIL TRANSCRIPCIONAL DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Fernández-Blanco B¹, Liquori A², Ibáñez Company M³, Guaita Céspedes M¹, Morote-Faubel M¹, García-Ruiz C¹, González Romero E¹, Sanjuan-Pla A¹, Sargas Simarro C⁴, Martínez-Valiente C¹, Avetisyan G⁵, Santiago Balsera M⁶, Díaz-González A⁵, Such Taboada E³, Sanz Miguel-Ángel¹, De la Rubia J⁵, Montesinos Fernández P⁵, Barragán González E⁷, Cervera Zamora J⁸

¹¹. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²⁴. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia ². Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³². Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC) ³. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁴⁴. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia ⁴. Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁵¹. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia ³. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁶⁴. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia ⁵. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia ⁷². Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC) ⁴. Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁸². Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC) ³. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia ⁵. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) supone el 10% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA) y está causada por la presencia de la translocación t(15;17) que involucra a los genes *PML* y *RARA*. Las bases moleculares de la LPA parecen ser complejas y se ha descrito un perfil mutacional, de expresión génica y de metilación específico respecto al resto de LMA. Sin embargo, se desconoce si también existe una desregulación del *splicing* que podría alterar la localización celular y función biológica de las distintas moléculas de ARN (transcritos) e isoformas proteicas que se producen a partir de un mismo gen. Nuestra hipótesis es que la caracterización del perfil transcripcional de la LPA basado en el *splicing* alternativo del ARN puede destacar procesos biológicos relevantes en la patogénesis de la enfermedad.

Métodos: Se emplearon datos brutos de secuenciación masiva de ARN de muestras de médula ósea de pacientes adultos con LMA *de novo* y de donantes sanos de la cohorte Beat AML. Se detectaron los eventos de *splicing* diferencial con LPA con el programa rMATS y se analizó la expresión génica con DESeq2.

Resultados: Se identificaron 3.116 eventos que permitieron diferenciar el grupo de LPA (N=10) del resto de LMA (N=122). Utilizando los eventos significativos se observó un enriquecimiento funcional en las proteínas ribosomales y de regulación del *splicing* (p<0,01). Se trataba de eventos esencialmente independientes de la expresión génica, ya que solo el 28% de los genes afectados presentó cambios en su expresión. Además, el 33% de los eventos asociados con la LPA también mostraron

diferencias significativas respecto a los donantes sanos (N=19), por lo que suponen potenciales dianas accionables. Entre otros, cabe destacar las diferencias en la inclusión de los exones 4, 5 y 6 de *PTPRC*, que según estudios anteriores definen isoformas con distinta expresión en promielocitos de LPA y normales. En el análisis de enriquecimiento funcional asociado a estos eventos destacan genes implicados en la formación de los cuerpos de PML, cuya disrupción está implicada en la patogénesis de la LPA, aunque se desconocen los detalles moleculares de estos procesos.

Conclusiones: Este estudio demuestra que la LPA presenta un perfil de *splicing* alternativo diferencial, que contribuye en algunos de los procesos previamente asociados con la enfermedad. Actualmente, se están realizando estudios funcionales y de validación en cohortes independientes para profundizar algunos de los mecanismos moleculares destacados.

Financiación: ISCIII: CB16/12/00284, PI18/01472, PI19/00812, INT20/00073; RYC-2015-17534; FEHH 2020; AECC: 2018, 2019; ACIF/2018/255, 2018/256, 2020/356, 2021/196, APOSTD/2021/212. FEDER #P.ABTO 08/2020, Cofinanciado por la UE.

PO-059

ESTUDIO DE LAS MUTACIONES CONCURRENTES EN ZRSR2 Y TET2 EN MODELOS DE RATÓN DE EDAD AVANZADA COMO APROXIMACIÓN A LA CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

García-Ruiz Cristian¹, Martínez-Valiente Cristina¹, Cerdón Lourdes², Martín-Herreros Beatriz¹, Morote-Faubel Mireya¹, Fernández-Blanco Beatriz¹, Guaita-Céspedes María¹, Avetisyan Gaya¹, Santiago Balsera Marta³, González Romero Elisa¹, Ibáñez Company Mariam⁴, Liquori Alessandro², Díaz-González Álvaro⁵, Such Taboada Esperanza⁴, Sanz Santillana Guillermo⁴, De la Rubia Javier; Gutiérrez-Adán Alfonso⁶, Cervera Zamora, José⁷, Sanjuan-Pla Alejandra¹

¹¹. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²². Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³¹. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. ³. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. ⁴. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia; ⁴². Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). ³. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁵¹. Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. ³. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁶⁵. Dpto. Reproducción Animal, Instituto Nacional de Investigaciones agrarias (INIA), Madrid; ⁷². Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). ³. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. ⁴. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son desórdenes hematopoyéticos heterogéneos de origen clonal que se caracterizan por presentar citopenias, displasia en uno o varios linajes, así como una tendencia a evolucionar a leucemia mieloide aguda. Los SMD ocurren principalmente en edades avanzadas, con una mediana de presentación de 70 años. A pesar de ello, los modelos experimentales para investigar los SMD adolecen generalmente del componente de la edad en los estudios, principalmente debido a la dificultad de mantener a los animales un tiempo tan prolongado y a su elevado coste de mantenimiento.

Métodos: En el presente estudio, se establecieron dos líneas de ratones portadores de mutaciones en los genes *Zrsr2* (*Zrsr2^{tm/m}*) y *Zrsr2-Tet2* (*Zrsr2^{tm/m}Tet2^{-/-}*) y se estudiaron un total de 16 ratones a edad aproximada de 2 años (equivalente a alrededor de 70 años en humanos). Se realizó la caracterización hematológica de sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), incluyendo el conteo celular (hemograma), estudio de la citomorfología a través de extensiones de SP y citospín de MO, histopatología de bazo y análisis por citometría de flujo del inmunofenotipo hematológico.

Resultados: El estudio del inmunofenotipo en ratones *Zrsr2^{tm/m}Tet2^{-/-}* envejecidos indicó una disminución de linfocitos T CD4+ y de células mieloides maduras Mac1+Gr1+ en sangre periférica. El análisis de la médula ósea mostró una expansión significativa del compartimento LT-HSC, así como de los progenitores (Lin-, c-Kit+, Sca-1-). El análisis de los progenitores mielo-eritroides mostró un aumento significativo de los precursores Pre-CFU-E y CFU-E. Por su parte, el análisis de los parámetros hematológicos mostró que >80% de los ratones *Zrsr2^{tm/m}Tet2^{-/-}* envejecidos presentaban anemia y trombocitopenia en sangre periférica. Además, el 100% de los ratones *Zrsr2^{tm/m}Tet2^{-/-}* presentaron esplenomegalia, así como una disrupción de la arquitectura normal del bazo acompañada con infiltración de células hematopoyéticas, indicando una posible hematopoyesis extramedular. Notablemente,

te, el análisis de la citomorfología identificó rasgos de displasia en las células de la SP y de la MO, destacando la displasia de la línea eritroide, plaquetaria y mieloide-granulocítica. En resumen, los ratones *Zrsr2^{tm/m}Tet2^{-/-}* envejecidos muestran características compatibles con los SMD en ratón.

Conclusiones: El estudio de las mutaciones de *Zrsr2* y *Tet2* en modelos de ratón envejecidos indica una alteración de la hematopoyesis normal y el desarrollo de SMD con citopenias y displasia multilineal. Los ratones envejecidos portadores de las mutaciones en *Zrsr2* y *Tet2* desarrollan SMD con mayor penetrancia que los ratones adultos jóvenes (>80% vs 20-25%), resaltando la importancia de la edad como factor en el desarrollo de este desorden hematológico.

Financiación: JAP Valencia AECC 2018; SAF2017-82171-R; RYC2015-17534; AECC CLJUN 2019; ISCIII: CB16/12/00284, PI18/01472, PI19/00812, INT20/00073; FEHH 2020; ACIF 2018/255, 2018/256, 2020/356, 2021/196; APOSTD/2021/212.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

PO-060

LA EXPRESIÓN DE LA MUTACIÓN FLT3-ITD COMO BIOMARCADOR PARA LA MONITORIZACIÓN POST-TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Carbonell Diego¹, Chicano María¹, Cardero Alfonso¹, Gómez-Centurión Ignacio¹, Bailén Rebeca¹, Oarbeascoa Gillen¹, Muñiz Paula¹, Anguita Javier¹, Kwon Mi¹, Díez-Martín José Luis¹, Buño Ismael¹, Martínez-Laperche Carolina¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Tanto la utilidad de la determinación de la mutación *FLT3-ITD* en cDNA, como su uso como marcador de enfermedad mínima residual (EMR) siguen siendo temas controvertidos. En este contexto, se comparó el análisis de la mutación *FLT3-ITD* en muestras de ADN y cDNA al diagnóstico y se evaluó la utilidad de su expresión como marcador de EMR después de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se analizó la mutación de *FLT3-ITD* en muestras de ADN y cDNA de 46 muestras de diagnóstico de 46 pacientes y en 80 muestras de 34 pacientes sometidos a un TPH (34 muestras pre-TPH, 34 en el día +30 y 12 antes de la recaída). El ADN se purificó con el Kit *Maxwell RSC Blood DNA (Promega)*, el ARN se aisló usando *TRIzol (Invitrogen)* y la síntesis de cDNA se realizó con el kit *First Strand cDNA Synthesis (Roche)*. Para el análisis de fragmentos se utilizó el secuenciador de ADN *ABI3130xl (Applied-Biosystems)* y el software *Peak Scanner (ThermoFisher)*. La cuantificación del ratio alélico (RA) se realizó dividiendo el área bajo la curva del alelo mutado entre el área bajo la curva del alelo no mutado. Cada clon se analizó como un evento, comparando el RA de *FLT3-ITD* del ADN con el del cDNA. Se detectaron 58 clones *FLT3-ITD* al diagnóstico, con una mediana de RA de 0,54 [0,9,47] y 0,63 [0,012-13] para ADN y cDNA, respectivamente (Wilcoxon, p<0,001, Figura 1). En seis pacientes, el RA de *FLT3-ITD* fue <0,5 en el ADN y =0,5 en cDNA, lo que modificó su estratificación pronóstica según el algoritmo de la European Leukemia Net. De ellos, uno no fue candidato a quimioterapia y, de los cinco restantes, cuatro fueron refractarios o recayeron tras el tratamiento. En términos de sensibilidad, el cDNA fue mejor que el ADN, cuantificando valores de RA más altos en la mayoría de los casos, optimizando la detección de clones minoritarios. Con respecto a las muestras de TPH, siete pacientes fueron positivos para la mutación *FLT3-ITD* pre-TPH en cDNA y dos en ADN. De los siete pacientes que resultaron positivos por cDNA, cuatro recayeron después del TPH. Los tres pacientes que no recayeron tenían un RA de *FLT3-ITD* inferior a 0,05. En cuanto a los dos pacientes positivos en las muestras de ADN, únicamente recayó el que fue positivo también en cDNA. El análisis de

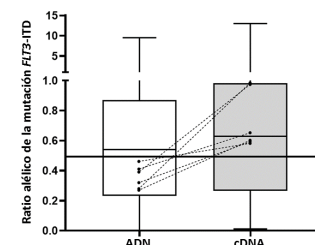


Figura 1. Comparación de los ratios alélicos de la mutación *FLT3-ITD* de las muestras de ADN y cDNA. Se representan con una línea discontinua los seis casos en los que cambió la clasificación pronóstica según la European Leukemia Net.

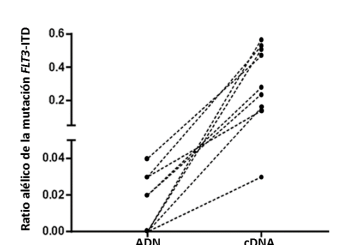


Figura 2. Comparación de los ratios alélicos de la mutación *FLT3-ITD* de las muestras de ADN y cDNA en las muestras previas a la recaída de 12 pacientes. El ratio alélico fue 0 en las muestras de ADN y cDNA de tres pacientes.

las muestras de cDNA pre-TPH podría tener un valor predictivo para la recaída. Ningún paciente fue positivo en el día +30 del TPH. Con respecto a la última muestra antes de la recaída (una mediana de 22 días antes de la recaída, rango 7-85), se observaron grandes diferencias entre los RA de ambos tipos de muestras (Wilcoxon, $p < 0,001$, mediana 0 [0-0,04] frente a 0,15 [0-0,57], Figura 2). De los 12 casos, tres fueron positivos para la mutación *FLT3*-ITD en las muestras de ADN y nueve fueron positivos en las muestras de cDNA. De los tres pacientes en los que no se detectó la mutación en cDNA, uno perdió la mutación y en los dos restantes, el día de la muestra estaba demasiado lejos de la recaída. En conclusión, el análisis de fragmentos de la mutación *FLT3*-ITD por electroforesis capilar en muestras de cDNA podría ser un buen complemento en el abordaje de pacientes con leucemia mieloide aguda al diagnóstico y tras TPH

PO-061

NUEVA VARIANTE EN EL GEN THPO ASOCIADA A TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÉNITA

Moreno-Igoa María¹, Restituto-Aranguibel Patricia¹, Valiente-Martín Alberto¹, Pérez-Juana Aranzazu¹, Bengoa-Alonso Amaya¹, Lorza-Gil Leyre², Millacoy-Austenritt Dina Pamela², Ramos-Arroyo M^a Antonia¹

¹Hospital Universitario de Navarra; ²Hospital de Tudela

Introducción: La trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAC) es una enfermedad caracterizada por trombocitopenia con reducción o ausencia de megacariocitos al nacimiento, que evoluciona a insuficiencia medular generalizada en la infancia con indicación de trasplante de médula ósea en los casos severos. La mayoría de las TACs se producen por mutaciones bialélicas de pérdida de función en el gen *MPL*, que codifica para el receptor de la trombopoyetina (THPO). La unión ligando/receptor (THPO/*MPL*) induce la activación de las cascadas de señalización JAK-STAT y MAPK, que son fundamentales para producir megacariocitos y plaquetas desde el nacimiento, así como para preservar la integridad del compartimento de células madre multipotentes en la hemopoiesis postnatal. No obstante, se han descrito pacientes con TAC y ausencia de mutaciones en *MPL*, sugiriendo heterogeneidad genética.

Presentamos una familia de varios miembros con un cuadro clínico de TAC y otros con trombocitopenia leve, causado por una nueva variante en el gen *THPO*, que segrega con los fenotipos severo en estado homocigoto y leve en estado heterocigoto.

Método: Paciente índice de 22 años de origen ecuatoriano con hallazgo de neutro y trombocitopenia leve a los 8 años, que evoluciona a trombocitopenia severa y afectación de la serie blanca. El estudio medular presenta hipocelularidad con disminución de las series blanca y megacariocítica. Tiene antecedentes familiares de trombocitopenia sugestivos de trastorno hereditario.

Se realizó un estudio fragilidad cromosómica, así como un análisis de secuenciación masiva (NGS) con un panel de 236 genes asociados a aplasias medulares. La secuenciación Sanger se empleó para confirmar la variante encontrada y el estudio de co-segregación familiar.

Resultado: El estudio de fragilidad cromosómica fue negativo (46,XX), descartándose Anemia de Fanconi. El análisis de NGS detectó la variante c.848C>G (p.Ser283Cys) en el gen *THPO* en homocigosis. Es una variante *missense* no descrita previamente en la literatura científica ni bases de datos, clasificada como variante de significado incierto. El estudio de segregación familiar reveló la presencia bialélica de esta variante en uno de sus hermanos, asociada a una trombocitopenia severa y neutropenia, con evolución a hipoplasia medular; tres miembros portadores heterocigotos (progenitores y un hermano) presentaban valores normales o ligeramente disminuidos de plaquetas y un hermano, no portador, cifras de plaquetas normales. El estudio de segregación reclasifica la variante p.Ser283Cys como variante probablemente patogénica, asociada a trombocitopenia amegacariocítica congénita.

Conclusión: La TAC es genéticamente heterogénea y determinar su causa específica es relevante para el manejo del paciente. La THPO es una citoquina específica de linaje, que se sintetiza predominantemente en los hepatocitos; es esencial como regulador para autorrenovar las células madre hematopoyéticas y su diferenciación en megacariocitos formadores de plaquetas. Debido al origen mayoritariamente hepático de la trombopoyetina, los pacientes con mutaciones en *THPO* no son candidatos para el trasplante de médula ósea, pero responden bien a agonistas del receptor de THPO.

El efecto activante/inactivante de las mutaciones en *THPO* condiciona un fenotipo diferente; la mayoría ellas tienen un efecto de ganancia

de función, produciendo una trombocitemia que se hereda de forma autosómica dominante. Sin embargo, hay descritas familias con mutaciones bialélicas en *THPO*, que producen una pérdida de función y se asocian clínicamente a trombocitopenia y evolucionan a aplasia medular. La identificación de la variante p.Ser283Cys amplía el espectro mutacional del gen *THPO*, aunque son necesarios estudios funcionales que confirmen el efecto inactivante de la mutación sobre la trombopoyetina.

PO-062

UTILIDAD DEL FOLÍCULO PILOSO COMO FUENTE DE DNA GERMINAL PARA EL ESTUDIO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DE PREDISPOSICIÓN GERMINAL

Tazón-Vega Bárbara¹, Blanco Álvarez Adoración¹, Altimiras Vasco Lidia¹, Palomo Sanchis Laura¹, Torres-Esquius Sara¹, Sánchez Cayuela Ángela¹, Valcárcel Ferreiras David¹, Montoro Gómez María Julia¹

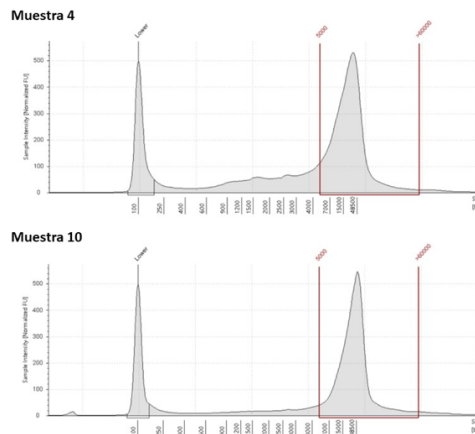
¹Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: Para el estudio de las neoplasias hematológicas de predisposición germinal (NHPG) es necesario una muestra de origen embrionario diferente al de las células hematopoyéticas, como fibroblastos de piel o folículos pilosos, sin que exista un consenso sobre cuál es el tejido más adecuado. Mientras que la obtención de fibroblastos de piel es invasiva y la extracción de DNA posterior requiere varias semanas, la obtención de folículos pilosos es sencilla, no invasiva y la extracción de DNA subsecuente es muy rápida. No obstante, trabajos previos han denostado el folículo piloso debido a la escasa cantidad y calidad del DNA. En la Unidad de Consejo Genético Hematológico (UCGH) de nuestro centro utilizamos el folículo piloso como tejido germinal y el objetivo de este trabajo fue demostrar su utilidad como fuente óptima de DNA para el estudio de NHPG.

Métodos: Se recogieron ~25 cabellos por paciente procedentes de la cabeza, cejas, brazos o piernas, extraídos desde la raíz para la obtención de los folículos pilosos. Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente durante ~2 semanas. Se procedió a realizar una lisis tisular seguida de una extracción de DNA manual mediante el método por columnas QIAamp DNA Mini kit (Qiagen). El procedimiento completo requirió ~2h. Se cuantificó el DNA mediante Nanodrop 1000 (ThermoFisher Scientific) y se realizó un análisis de su calidad mediante el Agilent Genomic DNA ScreenTape Assay en el instrumento TapeStation 4200 (Agilent Technologies). El DNA obtenido se amplificó mediante PCR para su posterior estudio por secuenciación Sanger. Los genes estudiados fueron marcadores asociados a NHPG (*CEBPA*, *DDX41*, *KIT*, *PTPN11*, *RUNX1* y *TP53*).

Resultados: Los resultados de la extracción de DNA de folículo piloso realizada entre los años 2019 y 2022 de 10 muestras seleccionadas aleatoriamente se muestran en la Tabla 1.

Figura 1: Perfil electroforético del análisis del DNA de 2 muestras ejemplo mediante el Agilent Genomic DNA ScreenTape Assay, en el instrumento TapeStation 4200 (Agilent Technologies).



Se obtuvo una media de 2,9 µg de DNA por muestra (400 ng – 6,2 µg). El análisis de la calidad del DNA mostró un valor DIN (*DNA Integrity Number*) medio de 7,3 (6,3 – 8,1), una media de tamaño de DNA de alto peso molecular (5 Kb – 60 kb) de 23 Kb (19 Kb – 29 Kb) y un porcentaje de DNA integro (=5 Kb) del 68% (48% – 81%). El DNA obtenido fue de alta calidad (Figura 1) ya que se considera que un DNA con DIN

= 5 en el que predominen fragmentos íntegros (= 50%) es apto para estudios moleculares complejos, incluido el análisis por *Next Generation Sequencing* (NGS).

La amplificación por PCR y posterior secuenciación Sanger se realizó a partir de 50 ng de DNA y fue exitosa en todos los casos.

En 2 de los 10 casos seleccionados se demostró el origen germinal de la alteración, diagnosticando al paciente de una NHPG, lo que dio lugar a un cambio en la estrategia terapéutica de la enfermedad y al seguimiento de los familiares por parte de la UCGH de nuestro centro.

Tabla 1: Calidad y cantidad de DNA obtenido de 10 muestras de folículo piloso.

Muestra	Año Extracción DNA	Cantidad total DNA (µg)	Calidad DNA (DIN)	Tamaño medio fracción DNA 5-60 Kb	% DNA íntegro (≥5 Kb)	Gen estudiado	Variante germinal
1	2019	3,6	6,3	20	48%	RUNX1	No
2	2019	0,4	7,5	27	66%	PTPN11	No
3	2020	0,5	7,3	22	60%	PTPN11	No
4	2020	6,2	6,9	24	69%	TP53	No
5	2020	5,0	7,2	22	72%	CEBPA	No
6	2020	0,9	7,1	22	61%	RUNX1	No
7	2021	1,3	7,7	22	80%	DDX41	Sí
8	2021	5,7	7,0	19	70%	KIT	Sí
9	2021	3,2	7,5	21	76%	TP53 TP53	No No
10	2022	2,2	8,1	29	81%	CEBPA	No

DIN: DNA Integrity Number (Agilent Technologies)

PO-063

NICLOSAMIDE SUPPRESSES CELL PROLIFERATION BY TARGETING STAT3 SIGNALS IN T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Huang, FL(1);Tseng, JJ(1);Liao, EC(2);Li, CL(1)

¹Taichung Veterans General Hospital; ²MacKay Medical College

Introduction: T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is an immature lymphoid tumor characterized by the oncogenic transformation of immature T-cell progenitors. The previous studies demonstrated that niclosamide induces the apoptosis and autophagy activities in melanoma and colorectal cancer. Niclosamide has anti-cancer activity through its inhibition of multiple altered cellular pathways and cellular metabolism. Many studies have confirmed that the abnormal activation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is involved in the development of tumors. In the process of leukemia cell proliferation, STAT3 can promote the proliferation of leukemia cells. This study is to explore the effect of niclosamide on cell proliferation of T-ALL cells by targeting STAT3.

Methods: An old FDA-approved oral anti-helminthic drug, niclosamide, was used in our study. T-ALL cell lines were treated with different doses of niclosamide for 24 h. Cell viability and proliferation were measured by CCK-8 assay. Reactive oxygen species (ROS) generation was detected by 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) assay. Expression of all proteins was examined by western blot.

Results: To investigate the expression of STAT3 by niclosamide, Jurkat and CCRF-CEM cells were treated for 24 h with either vehicle control (DMSO) or niclosamide at different doses. We found that the level of STAT3 was decreased significantly in a dose-dependent manner after niclosamide treatment in both Jurkat and CCRF-CEM cells. The results demonstrated that niclosamide inhibited STAT3 protein expression in T-ALL cells in a dose-dependent manner. (Fig1) In further studies, niclosamide significantly suppressed T-ALL cell viability and proliferation in time- and dose- dependent manner but did not affect ROS generation. High dose niclosamide could inhibit STAT3 protein expression in T-ALL cells.

Conclusions: The results revealed that niclosamide inhibited cell proliferation by targeting STAT3 in T-ALL cells. Therefore, targeting

Conclusiones: La obtención de folículos piloso es un método sencillo y no invasivo que permite el almacenamiento de la muestra a temperatura ambiente. Además, la extracción de DNA es rápida y de alto rendimiento obteniéndose un DNA de gran calidad y cantidad adecuada para estudios moleculares, incluyendo el análisis mediante NGS. Por tanto, el folículo piloso es una fuente excelente de DNA germinal para el estudio de las NHPG.

STAT3 is an alternative strategy in improving the treatment of T-ALL patients.

Funding: The present work was supported by grants from Taichung Veterans General Hospital (TCVGH-NCHU1097611, TCVGH-NCHU1107609 and TCVGH-1106503C) and Ministry of Science and Technology (MOST 110-2314-B-075A-002).

Competing interests: The authors declare no competing interests.

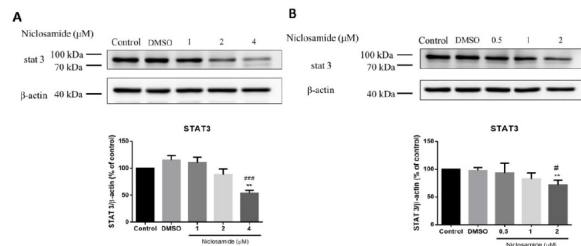


Fig1. Niclosamide inhibits STAT3 protein expression in T-ALL cell model. The cells were treated with different doses of niclosamide for 24 h, and the expression of STAT3 was measured by western blot analysis in (A) Jurkat and (B) CCRF-CEM cells. β-actin protein was used in these experiments as the loading control. The results are expressed as mean ± SEM. *P<0.05, **P<0.01, vs. the control group; #P<0.05, ##P<0.01, vs. the vehicle control group. C, control; vehicle control, DMSO; T-ALL, T-cell acute lymphoblastic leukemia.

PO-064

ESTUDIO PRECLÍNICO DE ZALCITABINA IN VITRO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Álvarez-Galeano Sofía¹, Ramos-Acosta Carlos², Huerta-Pantoja Laura², Benavente Celina², Mora Asunción², Del Campo Gonzalo², López-Lorenzo José Luis², Anguita Eduardo²

¹Servicio de Hematología, IML, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid.;

²Servicio de Hematología, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, UCM, Madrid.

Introducción: El tratamiento habitual de la leucemia aguda mieloi- de (LAM) se basa en quimioterapia intensiva. Los pacientes mayores

habitualmente no pueden recibir estos tratamientos. Recientemente, se han comenzado a emplear en estos casos demetilantes como azacitidina (AZA) e inhibidores de BCL2 como venetoclax (VTX), con resultados aún desalentadores.

Los blastos de LAM tienen una masa mitocondrial, actividad glucolítica y sensibilidad al estrés oxidativo mayores que los precursores hematopoyéticos normales.

Nuestro objetivo es mejorar el tratamiento de la LAM con la introducción del fármaco antimitocondrial zalcitabina (ddC), empleado frente al VIH.

Métodos: Líneas celulares: Se estudiaron OCIAML3 y MOLM13, con diferente patrón de alteraciones para dar una visión más próxima al paciente. OCIAML3 porta mutaciones de DNMT3A, NRAS y NPM1 y MOLM13 KMT2A::MLL2 y FLT3ITD.

Se cultivaron en RPMI1640, con 100 U/ml de penicilina G, 100 µg/ml estreptomina y 10% (v/v) suero bovino fetal, con los fármacos o su solvente (control negativo).

Fármacos: La ddC se empleó en el rango publicado (0.2-4 µM). La dosis efectiva 50 (DE50) de los fármacos individuales (VTX y AZA) se calculó para cada línea celular dentro de los rangos publicados (0.01-25 µM). Para combinaciones utilizamos el rango de ddC y la DE50 del fármaco convencional.

Apoptosis y masa mitocondrial: Se realizó por citometría de flujo con anexina más V-7AAD y Mitotracker Green, respectivamente.

Expresión y número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt): Se realizaron mediante PCR en tiempo real. Se analizaron por el método 2- $\Delta\Delta$ Ct.

Se comparó el ADNmt con las copias de ADN nuclear.

Resultados: La exposición de ambas líneas celulares a ddC 72 horas mostró: Un aumento de apoptosis en OCIAML3 (Figura 1 A), mientras que en MOLM13, que esperábamos que fuese resistente al fármaco, no se afectó su nivel de apoptosis (Figura 1 B).

ddC es un análogo de pirimidina. En consonancia con nuestros datos, se redujeron significativamente los niveles de ADNmt en OCIAML3 (Figura 1 C), pero no en MOLM13 (Figura 1 D).

Para explorar si ddC puede potenciar el tratamiento de la LAM con AZA y VTX, estudiamos la combinación de estos fármacos *in vitro*.

La combinación de la DE50 para cada línea de AZA, con el rango creciente de concentraciones de ddC provocó un aumento de apoptosis de más del 20% respecto al control de AZA en monoterapia en ambas líneas (Figura 2 A-B). Exploramos si este fenómeno se correlacionaba con un cambio en masa mitocondrial, relacionada con apoptosis en cáncer. Sin embargo, no se observó variación de la misma.

Por otro lado, se estudió la combinación de la DE50 de VTX en MOLM13 con el rango de concentraciones de ddC citado, observando un aumento del 10% del nivel de apoptosis en MOLM13 respecto al control de VTX en monoterapia (Figura 2 C). Tampoco en este caso se observaron cambios de masa mitocondrial.

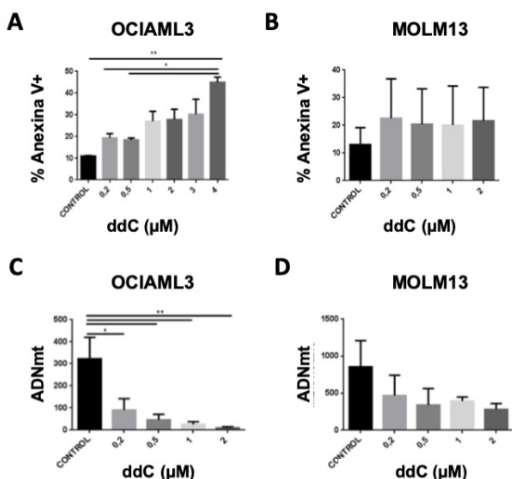


Figura 1. Efecto de zalcitabina (ddC) en monoterapia. (A-B) ddC induce apoptosis en la línea celular OCIAML3 (A), pero no en MOLM13 (B) a los 3 días de tratamiento. Las células OCIAML3 y MOLM13 se incubaron en presencia de ddC en un rango de concentraciones (0-2 µM o 0-4 µM) durante 3 días. Tras su marcaje con Anexina V-PE y 7-AAD las células se analizaron con citometría de flujo. (C-D) ddC reduce significativamente los niveles de ADNmt en OCIAML3 (C) y MOLM13 (D), experimentos según se ha indicado en A y B. Se realizaron 3 réplicas. Se presenta media \pm SEM. *p < 0.05, **p < 0.01, ****p < 0.0001. CONTROL: sin fármacos.

Conclusiones: Los estudios *in vitro* de ddC combinada con AZA o VTX muestran un aumento de apoptosis en células LAM, sugiriendo una mejora terapéutica. En este sentido, nuestros resultados preliminares apoyan el estudio de estas combinaciones en células primarias y, en última instancia en pacientes.

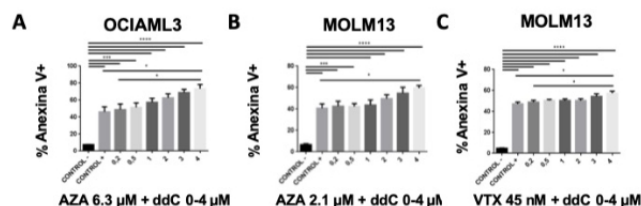


Figura 2. Las combinaciones de azacitidina (AZA) y zalcitabina (ddC) y de venetoclax (VTX) con ddC incrementan la apoptosis en células humanas de mieloma. (A-B) La combinación de AZA y ddC incrementa significativamente la apoptosis en ambas líneas. (A) OCIAML3 y (B) MOLM13. (C) La combinación de VTX y ddC incrementa la apoptosis en MOLM-13. Se presentan media \pm SEM. *p < 0.05, **p < 0.01, ****p < 0.0001. CONTROL -: sin fármacos. CONTROL +: solo AZA 2.1 µM (A-B) o 45 VTX nM (C).

PO-065

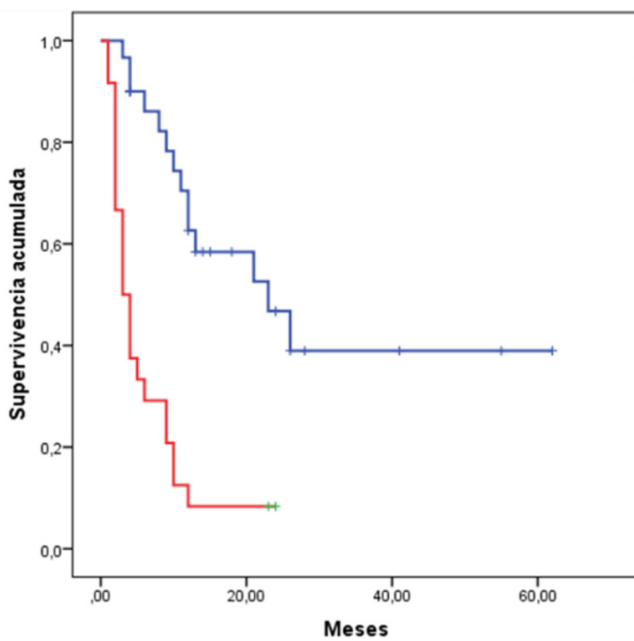
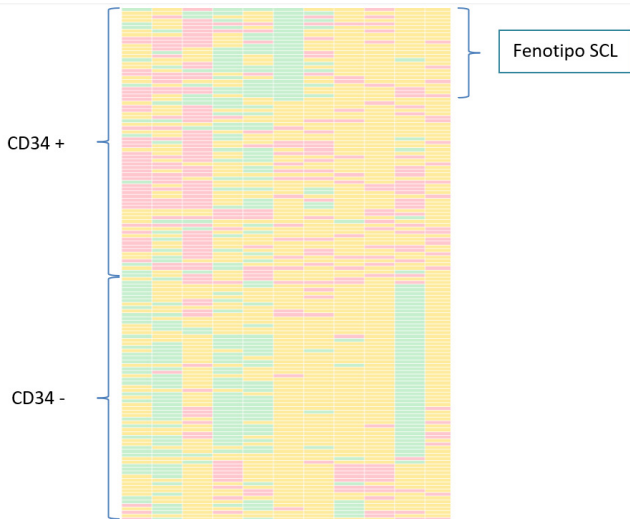
ESTRATEGIA GUIADA POR BASES DE DATOS EN LA CARACTERIZACION DE STEM CELL LEUCÉMICA EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA. IMPLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.

Piñero Paula¹, Morillas Marina¹, Gutierrez Natalia¹, Marin Elena¹, Figueres Eduardo¹, Garzo Ana¹, Campos Elia¹, Gil Cristina¹, Botella Carmen¹, Hernandez Luis¹, Fernandez Pascual¹, Ruiz Pilar¹, Molla Maria Amparo¹, Lopez Marin Javier¹, Barragan Eva², Such Esperanza², Tarin Fabian¹

¹Hospital General Doctor Balmis; ²Hospital Universitario La Fe

Introducción: En los últimos años los avances en diferentes técnicas diagnósticas han permitido caracterizar los compartimentos más inmaduros en leucemia aguda mieloblástica. La stem cell leucémica (SCL) se identifica como la fracción de progenitores CD34+ CD38- aberrantes, verdadero reservorio quimiorresistente de la enfermedad. Hay datos que otorgan valor pronostico a la proporción de SCL presentes en una muestra al diagnóstico. Sin embargo, la información acerca de esta población y su significado clínico es todavía limitada. **Objetivos** • Detectar, cuantificar y caracterizar SCLs en muestras de pacientes con LMA al diagnóstico utilizado procedimientos estandarizados automatizados por citometría de flujo de última generación. • Investigar su relación con distintos subtipos genéticos y moleculares de LMA • Correlacionar la proporción de SCLs al diagnóstico con la evolución clínica Material y métodos • Estudio de 145 pacientes con LAM de nuevo diagnóstico (88 AML con alteraciones recurrentes y 57 NOS o asociadas a cambios displásicos). • Análisis automatizado por citometría de flujo estandarizada de 8 fluorescencias (panel LAM EuroFlow) comparando los diferentes compartimentos blásticos con bases de datos de normalidad específicamente diseñadas. • Clasificación de casos según análisis jerárquico para identificar patrones diferenciados de expresión. • Estudio comparativo de supervivencia con curvas de Kaplan- Meier y test Log Rank. **Resultados** • Un 16.6% de pacientes presentan fenotipo SCL en >1% de los blastos leucémicos. • Porcentajes elevados de LSC se asociaron a leucemias de fenotipo inmaduro clasificadas como NOS o cambios mielodisplásicos y cariotipos complejo (24 casos sobre 56, 42.8%). Dicho hallazgo es excepcional en pacientes con AML asociada a alteraciones recurrentes (2 casos sobre 88, 2.3%). • Las SCL presentan fenotipo aberrante con alteraciones muy variables destacando la baja expresión de CD71, HLA-DR y aumento de expresión de CD133, CD123 y CD7. En menor medida se detectan alteraciones en la expresión de CD13 y CD64. (figura 1) • La presencia de porcentajes altos de SCL al diagnóstico se asocia a una evolución especialmente desfavorable con frecuente quimiorresistencia o recaída precoz. (figura 2) **Conclusiones:** • La utilización de herramientas automatizadas y procedimientos estandarizados permite caracterizar el compartimento SCL de forma objetiva y compararlo con el precursor normal. • Los datos obtenidos aportan una información muy útil para identificar precozmente pacientes con una evolución extremadamente desfavorable • La SCL expresa perfiles antigénicos diferenciados respecto a los compartimentos normales, que representan dianas potenciales para el desarrollo de terapias dirigidas.

Figura 1: dendrograma representativo de la serie. Cada una de las columnas representa un marcador específico (por orden: CD64, CD13, CD123, HLADR, CD71, CD38, CD7, CD117, CD56, CD15 y CD19) y cada una de las filas representa un caso. Los colores amarillo, verde y rojo hacen referencia a la expresión normal, disminuida o aumentada de dicho marcador respectivamente. Figura 2: curvas de supervivencia libre de progresión en pacientes que presentaron una población de SCL al diagnóstico (rojo) vs aquellos en los que no se identificó la presencia de SCL 34+/38- (azul). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 23 meses en el grupo SCLs + vs 3 meses en el grupo SCLs- (Test Log Rank, $p < 0.001$)



PO-066

HIGH FUNCTION, BUT LOW LEVEL STEM CELL MEMORY T CELLS IN MULTIPLE MYELOMA: A POTENTIAL TUMOR TARGETED AND LONG LIVED CELL THERAPY POPULATION

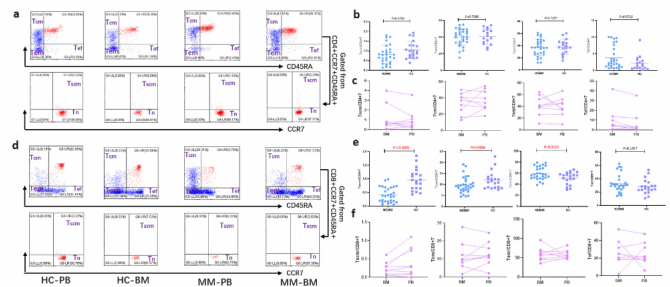
Cao Panpan¹; Liu Zhaoyun¹; Fu Rong¹
¹Tianjin Medical University General Hospital

Abstract

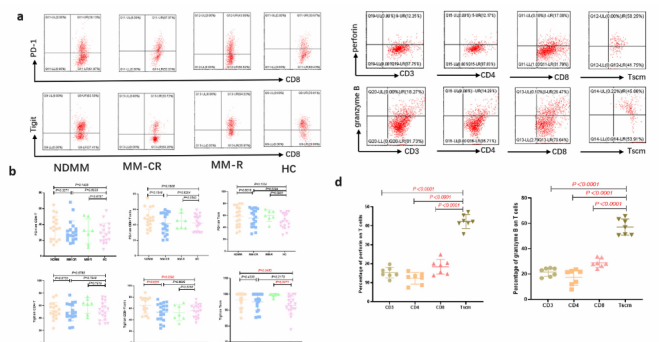
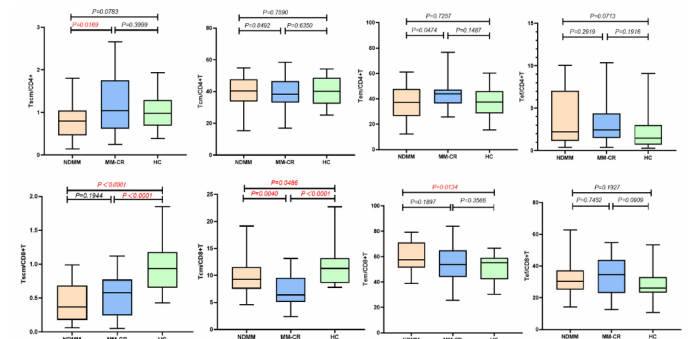
Introduction: Immune dysfunction play a vital role in MM progression. Although myeloma-targeted and immunomodulatory agents improve the survival of MM it still remains incurable, the majority of patients eventually end in progressive disease. Further studies to prolong survival time and improve quality of life deserved more exploration.

Recently, a rare subset of memory lymphocytes which is termed “T memory stem cells” (Tscm) has been thought a more potential immunotherapy after T-cell therapy as its characteristics of Long-lived, self-renewing, and antitumor effects of strong immune-mediated.

Methods: Based on previous data, 5 markers were used to define the gating strategy. The CD4+ and CD8+ T cells were divided into four subgroups according to the CCR7 and CD45RA expression pattern: T-naive and Tscm cells (CCR7+CD45RA+), central memory T(Tcm) cells (CCR7+CD45RA-), T effector memory (Tem) (CCR7-CD45RA-), and T terminal effector (Tef) cells (CCR7-CD45RA+). Eventually, the Tscm population was defined by double-positive CD95 and CCR7 expression. The expression of Tscm, Tcm, Tem, and Tef cells in CD4 + and CD8+ T cells in PB and BM samples from MM patients including 29 newly diagnosed MM (NDMM), 28 MM in complete remission(MM-CR), and 7 MM in recurred (MM-R) and 20 healthy people (HC) were detected by polychromatic flow cytometry. Furthermore, the expression of PD-1 and TIGIT and perforin and granzyme B on T cells was also detected after stimulated by anti-CD3CD28 for 72 hours.



Results: The percentage of Tscm on CD8+ T cells were decreased in NDMM ($0.41 \pm 0.27\%$, $p < 0.001$) than HC ($0.96 \pm 0.39\%$) as well as Tcm, Tem increased significantly in NDMM (59.74 ± 11.56 , $p < 0.05$) than HC ($51.21 \pm 10.98\%$). It seems that Tscm and Tcm cells tend to differentiate into Tem and Tef cells in MM. Meanwhile, Tscm cells are expressed more in PB than BM, especially in CD8+T cells. For the functional study, the expression of Tigit on Tscm increased in NDMM ($96.5739 \pm 4.6476\%$, $p < 0.05$) than HC (93.0421 ± 5.67807), but perforin and granzyme B in Tscm were notably higher than CD3+, CD4+, and CD8+T cells.



Conclusion: The dramatically increased effective function of Tscm but low level in vivo showed that improving the frequencies of Tscm

from MM patients may be a potential tumor target long lived T cell therapy tool, which prolongs the survival of MM.

Conflict of Interest: All authors announce that they have no conflict of interest.

PO-067

ROS REDUCTION INDUCES ANTAGONISM IN BORTEZOMIB AND TIGECYCLINE COMBINED TREATMENT IN MULTIPLE MYELOMA HUMAN CELLS

Ramos-Acosta Carlos¹, Huerta-Pantoja Laura¹, Jimenez-Vega Selene¹, Garcia-Peña Pablo¹, Chaparro-Gil Alberto¹, Alvarez-Galeano Sofia¹, Herrero del Real Isabel¹, Escribano-Serrat Silvia; Benavente Celina¹, Anguita Eduardo¹

¹Servicio de Hematología, IML, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Introduction: Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy. Despite the development of new therapeutic agents that have increased the life expectancy of patients, it remains an incurable disease. Many of them end up relapsing and developing resistance to drugs, such as bortezomib (BTZ), a proteasome inhibitor.

Tigecycline (TIG) is an antibiotic that has recently been shown to have antineoplastic activity in different oncological diseases. The combination of BTZ and TIG could be a new therapeutic strategy, more effective and capable of overcoming resistance to BTZ in MM.

Mitochondria has been reported to participate in drug resistance as well as to play a role in processes such as the triggering of apoptosis and responses to oxidative stress. In general, multiple myeloma cells have high ROS levels to sustain the malignant phenotype.

We studied potential mechanisms of resistance to TIG and BTZ combination in MM.

Methods: This study analyses the *in vitro* effect of the combination of these two drugs on two MM cell lines, KMS28-BM and KMS20. We treated the cells with a constant dose of BTZ (4.5 and 12.5 nM, their respective half maximal effective concentration, EC50) and increasing concentrations of TIG. Using flow cytometry, we analyzed cell viability with PE Annexin V Apoptosis Detection Kit (BD Pharmingen) and mitochondrial superoxide with MitoSOX Red (Invitrogen).

Results: BTZ and TIG showed antagonistic effects on KMS20 and KMS28BM cells. BTZ produced a reduction in cell viability, which was reversed with the addition of TIG, while apoptosis was significantly reduced (Figure 1).

Furthermore, BTZ produced an increase both in mitochondrial mass and mitochondrial superoxide production. Previously, higher mitochondrial mass has been related to apoptotic levels in cancer cells. The same is observed in our experiments (Figure 2A). In addition, this value decreased with increasing doses of TIG, correlating with an increase in cell viability (Figure 1). Although a higher mitochondrial mass could lead to more superoxide production, the increase of superoxide is more notable, so redox status could play a key role in the drug combination effects.

Reactive oxygen species (ROS) inhibition has been related to BTZ resistance, therefore we tested the involvement of ROS in the antagonistic effect of BTZ and TIG combination in our experimental setting. As expected, BTZ treatment (EC50) caused higher levels of superoxide than the control, which may cause irreversible processes such as DNA damage, which ultimately lead to apoptosis. On the contrary, we found that the combination BTZ and TIG caused a significant decrease of superoxide levels and mitochondrial mass to its basal values (Figure 2 A-B).

Conclusions: The combination of BTZ and TIG is expected to induce cell death by apoptosis, according to previous studies with this combination in other MM cell lines. However, we observed that this drug combination increased viability in some cell lines. This effect was related to ROS reduction.

In summary, our data suggest that TIG and BTZ may be antagonist in some myeloma cells and therefore, the combination should be further and carefully analyzed before testing in humans.

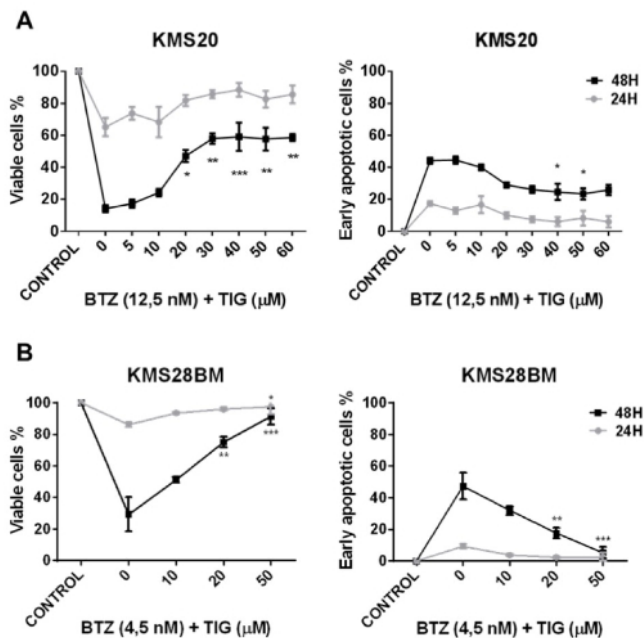


Figure 1. Cell viability and early apoptosis analysis of KMS20 (A) and KMS28BM (B). Cells were treated with their respective EC50 BTZ concentration and increasing TIG concentrations, showing an antagonistic effect in both cell lines. Results were obtained after incubation with Annexin V and 7AAD. Data for 24h and 48h after treatment is shown. Three independent replicas were performed for this assay, and they were statistically analysed via ordinary one-way ANOVA. Mean +/- SEM are shown in the figure. *, p=0.05; **, p=0.01; ***, p=0.001.

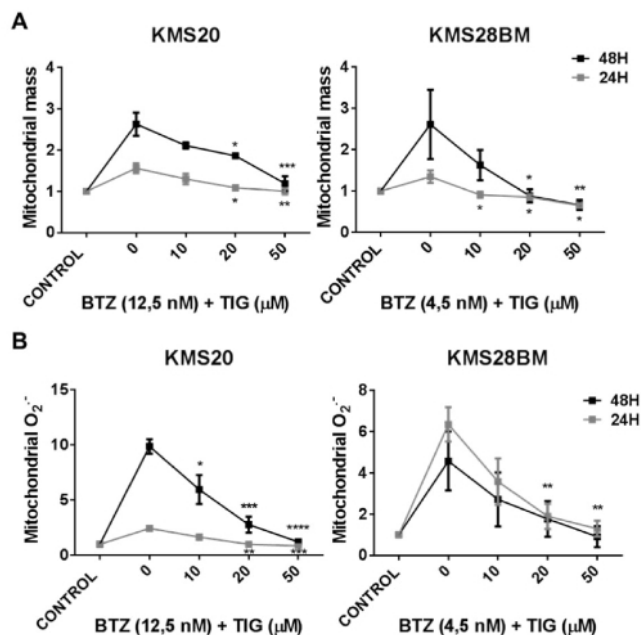


Figure 2. Mitochondrial mass and mitochondrial superoxide production of KMS20 and KMS28BM. Cells were treated with their respective EC50 of BTZ concentration and increasing TIG concentrations. Results were obtained after incubation with MitoTracker Green (A) and MitoSOX Red (B). Data for 24h and 48h after treatment is shown. Three independent replicas were performed for this assay, and they were statistically analysed via ordinary one-way ANOVA. Mean +/- SEM are shown in the figure. *, p=0.05; **, p=0.01; ***, p=0.001; ****, p=0.0001.

PO-068

DESARROLLO DE UN TEST DE POTENCIA INMUNOMODULADORA DE CÉLULAS MESENQUIMALES ESTROMALES ALOGÉNICAS

Martínez-Muñoz María Esther¹, Martín-Donaire Trinidad¹, Sánchez Rocío¹, Ramil Elvira¹, Alonso Trillo Rosalía¹, Panadero Nuria¹, Zafra Rocío¹, Andreu Enrique², Carmona Gloria³, García-Hernández Ana María⁴, López-Parra Miriam⁵, Melen Gustavo⁶, Rodríguez-Gómez Luciano⁷, Yáñez Rosa⁸, Moraleda José María⁴, Fernández María Eugenia⁹, Duarte Rafael Francisco¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana (IDIPHISA).; ²Clínica Universidad de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA).; ³Red Andaluza de diseño y traslación de Terapias Avanzadas de la Fundación Progreso y Salud (RAdytTA); ⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca.; ⁵Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ⁶Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús (FIBHNJS).; ⁷Banc de Sang i Teixits (BST); ⁸Hematopoietic Innovative Therapies Division, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT); ⁹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid.

Introducción: La capacidad inmunomoduladora de las células mesenquimales estromales (MSC) alógenas depende de múltiples factores incluyendo el donante o la fuente celular. Los tests funcionales clásicos se basan en la supresión de la proliferación de linfocitos T *in vitro*, pero precisan varios días de cultivo y son poco reproducibles, por lo que no son útiles para realizar un análisis funcional rápido y eficiente que sirva como criterio de liberación del producto celular. Por tanto, hay una necesidad apremiante de desarrollar ensayos de potencia funcional que optimicen el uso de las MSC como terapia inmunomoduladora y su desarrollo con las agencias reguladoras.

Varios estudios han identificado biomarcadores que pueden asociarse con la potencia inmunomoduladora de las MSC: IDO-1, PDL-1, TNF-R1, VCAM-1, ILR1RN, PTGS2 y TNFAIP6. Estos biomarcadores se han estudiado *in vitro* y en modelos animales con MSC procedentes de médula ósea (MO), pero no se han validado en la clínica y no se han investigado en MSC derivadas de otras fuentes.

El objetivo de este estudio es analizar los biomarcadores descritos hasta ahora, explorar su rendimiento en un modelo clásico de MSC alógenas de MO, y sentar así las bases para el desarrollo de un test de inmunopotencia, mediante validación multicéntrica para MSC de diversas fuentes celulares y en ensayos clínicos dentro del marco de la red RICORS-TERAV.

Métodos: En esta primera fase del proyecto se han empleado MSC alógenas de MO, con los criterios de la ISCT [Dominici M., 2016], criopreservadas y procedentes de seis donantes diferentes. El análisis de la expresión de los distintos biomarcadores descritos en la literatura se ha realizado tanto por citometría de flujo (IDO-1, PDL-1, TNF-R1 y VCAM-1) como por RT-PCR cuantitativa (genes *IDO-1*, *ILR1RN*, *PTGS2* y *TNFAIP6*), tanto en MSC en situación basal como en MSC estimuladas *in vitro* con dosis crecientes de IFN- γ y TNF-a (1, 3, 10 y 30 ng/ml, para ambos estímulos).

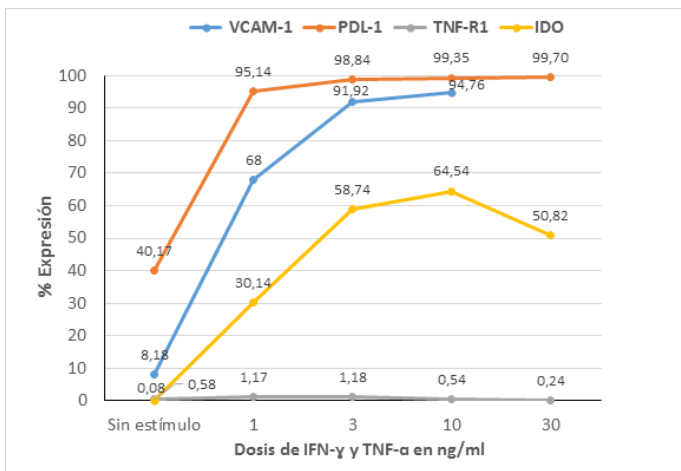


Figura 1: Expresión de biomarcadores de MSC por citometría de flujo con varias dosis de estímulo

Resultados: Las MSC estimuladas con IFN- γ y TNF-a mostraron un aumento de expresión por citometría de flujo del marcador intracelular IDO-1 y de los de superficie celular PDL-1 y VCAM-1, con respecto al basal, pero no se observaron diferencias para TNF-R1 (Figura 1). Asimismo, esta estimulación produjo consistentemente un aumento de la expresión del gen *IDO-1* y del resto de genes estudiados [*PTGS2* (*COX-2*), *TNFAIP6* (*TSG-6*) y *ILR1RN*] (Figura 2). El incremento de expresión de estos biomarcadores de potencia inmunomoduladora fue dosis-dependiente, y la respuesta se saturó para la mayoría de ellos con

dosis entre 3 y 10 ng/mL. Se observaron algunas diferencias de expresión interdonante, que dependen del biomarcador y varían entre la situación basal y la estimulada.

Conclusiones: Las MSC alógenas de MO expresan biomarcadores que se han asociado a capacidad inmunoreguladora (IDO-1, PDL-1, VCAM-1, *PTGS2*, *TNFAIP6* y *ILR1RN*) en respuesta a estímulo IFN- γ y TNF-a, de forma dependiente de dosis. Este análisis inicial del rendimiento de los biomarcadores es la base para desarrollar un test de potencia *in vitro* de mayor rapidez y reproducibilidad que los cultivos de inhibición de la proliferación actuales. La validación multicéntrica con MSC de distintas fuentes y dentro de ensayos clínicos se llevará a cabo dentro de la red RICORS-TERAV y en colaboración con las agencias reguladoras, para favorecer el desarrollo de las MSC alógenas como terapia inmunomoduladora en múltiples indicaciones.

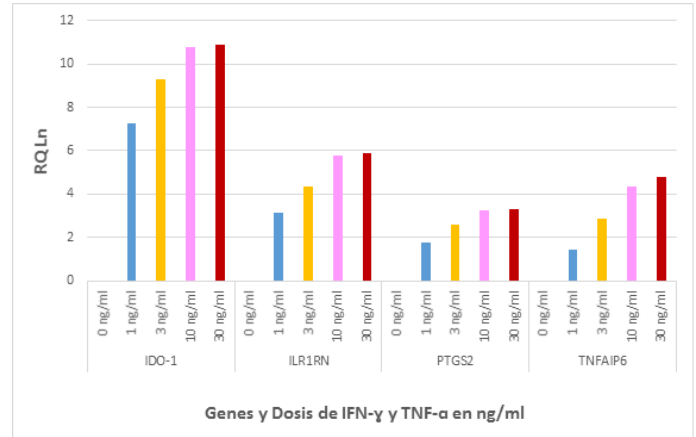


Figura 2: Expresión de genes por RT-PCR en MSC con varias dosis de estímulo

PO-069

MAYOR SENSIBILIDAD EN EL SEGUIMIENTO DE CAR-T MEDIANTE PCR CUANTITATIVA A PARTIR DE ADN EN VEZ DE ADN

Stuckey Ruth¹, Guerra Domínguez Luisa¹, Santana Guillermo¹, Rodríguez Valido, Ana María¹, Luzardo, Hugo¹, Perera María del Mar¹, Florido Yanira¹, Acosta Fleitas, Cynthia¹, Lemes Castellano, Angelina¹, Gómez Casares, María Teresa¹, Bilbao Sieyro Cristina¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Introducción: La persistencia de células CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T) en sangre periférica (SP) predice la durabilidad y respuesta a esta terapia. El seguimiento se puede realizar en ADN con alta sensibilidad mediante PCR cuantitativa (PCRq) del "FMC63". Este dominio quimérico de reconocimiento del antígeno CD19 es común para las dos terapias CAR-T aprobados por la AEMPS para el tratamiento de linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) o linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento en adultos.

Dado que el uso de ADNc para el seguimiento por PCRq tiene mayor sensibilidad que el ADN, hemos investigado el uso de ARN como material genético de partida para la cuantificación de CAR-T en SP.

Métodos: El Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín es uno de los centros autorizados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud para llevar a cabo la terapia con los CAR-T CD19 Yescarta™ y Kymriah™.

Se recolectaron muestras de SP de pacientes infundidos en los días +7, +14, +21 y +30 y a los 3, 6 y 9 meses post-infusión. Se extrajo ADN y ARN de células mononucleadas (MNC) separadas con Ficoll.

Se cuantificó FMC63 mediante PCRq a partir de 200ng de ADN o 1µL de ADNc obtenido a partir de 2µg de ARN, y sondas FAM contra FMC63 (Wang et al. *Transplant Proc.* 2018;50). Los resultados se expresaron en número de copias FMC63/µg en relación con el número de copias del gen de control *ABL1*.

Resultados: Se estudiaron por qPCR un total de 6 pacientes infundidos con Yescarta: 5 LBDCG y 1 LBPM. El seguimiento mínimo fue de 4 semanas y el máximo de 8.5 meses. Se observaron grandes diferencias en la persistencia de FMC63 dependiendo del paciente estudiado. Por ej. en el ADN procedente de MNC del paciente #5 se detectó FMC63

(2.18%) en el día +188 (6.2 meses), mientras el ADN del paciente #2 resultó negativo en el día +55 (1.8 meses).

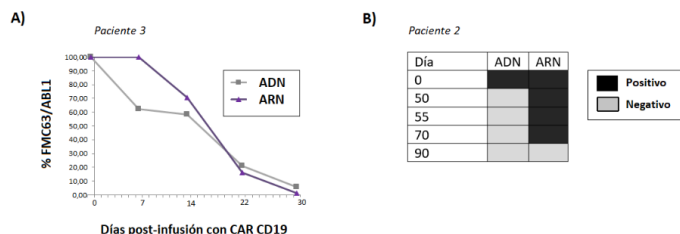
Con la realización de la qPCR a partir de ADNc se consiguió un mayor tiempo de seguimiento con respecto al ADNg. En el paciente #4 se pudo detectar FMC63 en el ADNc en el día 232 (5.57% CAR, 7.6 meses) y en el paciente #1 en el 259 (0.053% CAR, 8.5 meses) post-infusión

En general, se observó una buena concordancia entre la cuantificación en ADNc vs. ADN durante el primer mes post-infusión (Fig.1A). Sin embargo, ésta se perdía en seguimientos más largos, por ejemplo, el paciente #2 en el día +50 (1.6 meses), el ADNc dio positivo (0.11%) pero el ADN negativo (Fig.1B).

Ha sido imposible asociar el tiempo de detección con la respuesta a terapia dado el tamaño muestral. Sin embargo, se detectó FMC63 tras la recaída (confirmada por PET) en el paciente #1 (recaída día +163, positivo en ADNc en +259) y en el paciente #5 (recaída +120, positivo en ADN en +188).

Conclusiones: Este es el primer estudio en el que se usa ADNc como material genético de partida para el seguimiento de células CAR-T mediante PCRq en SP. Demostramos que el uso de ADNc tiene mayor sensibilidad y permite el seguimiento de las células CAR-T durante más tiempo. Sin embargo, solo se han analizado un número limitado de muestras y pacientes hasta la fecha.

Financiación: Ninguno.



Resultados: La mediana de edad fue de 62 años (25-79), con 51,72% mujeres. La distribución por histologías fue LBDCG (n=25), LPM (n=3) y LLA(n=1). Se infundieron 19 productos axi-cel y 10 tisa-cel.

En 9 casos con seguimiento regular se observaron diferencias en los patrones de expansión por dPCR (Figura 1; Tabla.1): Para axi-cel, el pico máximo medio de expansión fue de 10,60% (1,84- 21,11) y se produjo a los 8,75 días frente a 5,25% (0,20-13,84) y 8,4 días para tisa-cel, con reducción a los 28 días de 0,45% (0,02-1,00) y 1,10% (0,03-4,13), respectivamente.

Se detectó cierto grado de asociación entre la expansión más pronunciada y la respuesta clínica a los 37 días. En 5 pacientes con picos máximos cercanos o superiores al valor de %CAR-Tmáx medio, cuatro de ellos alcanzaron respuesta completa (RC). Los dos casos con expansión claramente inferior (0,37%CAR-Tmáx), progresaron precozmente.

En el global de casos, el CAR-T fue detectable en un 93,44% (57/61) por dPCR y en 45,90% (28/61) por CMF. De los 57 positivos por dPCR, 30 no fueron detectados por CMF; frente a 1 caso detectable por CMF en los 4 negativos por dPCR. El %CAR-Tmáx y mínimo detectado por dPCR fue del 21,11 y 0,0063 frente a 10 y 0,01 por CMF, respectivamente. En dos casos el CAR-T se detectó por dPCR hasta los 18 meses post-infusión, siendo indetectable por CMF (Tabla 2). En 3 pacientes el CAR-T fue detectable por dPCR en el LCR y en un caso en biopsia parafinada.

Tabla.1. Resultados más representativos de la monitorización de la terapia CAR-T por dPCR en 9 casos con periodicidad regular, tratados con tisa-cel y axi-cel. Se incluye la respuesta al tratamiento, así como la posible recaída de la enfermedad y su comparativa por CMF.

TISA-CEL							AXI-CEL						
ID*	%CAR-T MÁX CMF	%CAR-T MÁX dPCR	DÍA CAR-T MÁX	%CAR-T 28 DÍAS	RESPUESTA (RC*/RP*)	RECAÍDA	ID*	%CAR-T MÁX CMF	%CAR-T MÁX dPCR	DÍA CAR-T MÁX	%CAR-T 28 DÍAS	RESPUESTA (RC*/RP*)	RECAÍDA
1	0	8,8967	7	1,0813	RC	NO	2	X	6,1356	7	0,1942	RC	NO
3	2,43	2,9521	7	0,1788	RP	NO	5	0,69	1,8355	7	0,0178	RC	NO
4	0	0,2024	7	0,0741	NO	SI	7	10	21,11	14	0,6017	PTE	PTE
6	0	0,3664	7	0,0293	NO	SI	8	0	13,3172	7	1,0023	RC	NO
9	X	13,84	14	4,1272	RC	SI							
MEDIA		5,2515	8,4	1,0981			MEDIA		10,60	8,75	0,454		

Tabla.2. %CAR-T en el seguimiento a largo plazo por dPCR en 11 casos. Se incluye la respuesta al tratamiento, así como la posible recaída de la enfermedad y su comparativa por CMF.

ID*	DÍA CAR-T	Fecha	%dPCR CAR-T	%CMF CAR-T	Respuesta (RC*/RP*)	Recaída (Si/No)	Fecha recaída
ID#23	187	23/02/2022	0,018	0	RP	SI	16/02/22
ID#20	188	-	0	0,01	RC	NO	-
ID#27	730	16/5/2022	0,0156	X	NO	SI	28/10/21
ID#24	266	16/5/2022	0,0073	0	RC	SI	17/2/22
ID#19	377	-	0,0385	0,01	RC	NO	-
ID#16	481	-	0,0158	X	RC	NO	-
ID#17	563	-	0,0497	0	RC	NO	-
ID#13	694	-	0	X	RC	NO	-
ID#15	545	-	0,232	0	RC	NO	-
ID#12	730	11/2/21	0	X	RC	SI	27/11/2020
ID#14	730	-	0	X	RC	NO	-

*ID: Identificación; *RC: Respuesta completa; *RP: Respuesta parcial.

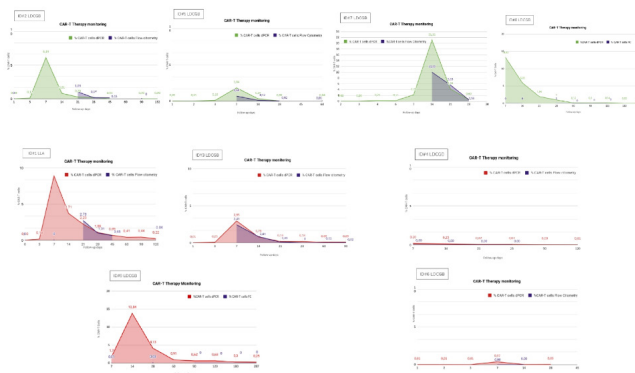


Figura 3. Gráficos de expansión y cinética del porcentaje de células CAR-T (NCAR-T) por dPCR y CMF, en 9 casos de periodicidad regular, 8 con LBDCG y 1 con LLA, tratados con tisa-cel (ID#2,3,4,6,9) y axi-cel (ID#5,7,8).

PO-070

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA CAR-T MEDIANTE PCR DIGITAL Y CITOMETRÍA DE FLUJO.

Ventura López Laura¹, Serrano Alcalá Alicia², Coll Ferri Paula; Ara Navarro Julia; Amat Martínez Paula³, Remigia Pellicer Maria José; Pastor Galán Irene³, Montolio Baselga Elena; Mellado Soriano Maria Inmaculada; Teruel Casaus Anabel³, Saus Carreres Ana; Ortiz Algarra Alfonso; Pérez Martínez Ariadna³, Piñana Sánchez Jose Luis; Benzaquen Vallejos Ana; Hernani Morales Rafa; Hernández Boluda Juan Carlos³, Solano Vercet Carlos³, Terol Casterá Maria José³, Ferrer Loes Blanca³

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España.; ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España y Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Valencia.; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España y Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.

Introducción: El uso de la terapia CAR-T (Chimeric Antigen Receptor)-T Cells en etapas avanzadas del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) ha mejorado el pronóstico de manera notable. La detección del CAR-T mediante técnicas de biología molecular, como la PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR) y la Digital PCR (dPCR), así como la Citometría de Flujo (CMF) podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta y/o toxicidad. Para conocer su eficacia, realizamos un estudio comparativo entre dPCR y CMF.

Metodología: Se determinó el porcentaje de células CAR-T (%CAR-T) de 29 casos tratados con terapia CAR-T entre 2019 y 2022, a intervalos variables de tiempo post-infusión, en 9 de ellos con periodicidad regular (+1, +3, +5, +7, +14, +21, +28, +45, +60, +90). Se evaluó el ADN genómico (ADNg) en: sangre periférica total (SP) (n=98), líquido cefalorraquídeo (LCR) (n=3) y biopsia parafinada (n=1).

Se utilizaron las plataformas de dPCR BIORAD® y QIAGEN®. Las secuencias diana fueron amplificadas mediante ddPCR Expert Design Assay: CD-19 CAR-T Assay (Bio-Rad Laboratories, California, USA). Para la CMF se empleó Anti-FMC63 scFv Antibody, Mouse IgG1 (Acro biosystems), con la adquisición de 500000 eventos, en el análisis se incluyó la identificación de diversas subpoblaciones linfocitarias.

Conclusiones: Ambas técnicas, tanto la dPCR como CMF permiten una evaluación precisa de la presencia de células CAR-T en SP, con potencial utilidad en el ámbito clínico. En nuestra limitada experiencia, la dPCR ofrece una mayor sensibilidad a corto y largo plazo respecto a la CMF, en probable relación con la situación de linfopenia. Asimismo, dPCR, permite la detección precoz de la expansión y la utilización de diferentes tipos de muestra de partida. No obstante, se requiere un mayor número de estudios prospectivos que establezcan el valor global de ambas técnicas en el seguimiento de estos pacientes.

PO-071

GMIPI. UN NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO PARA EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

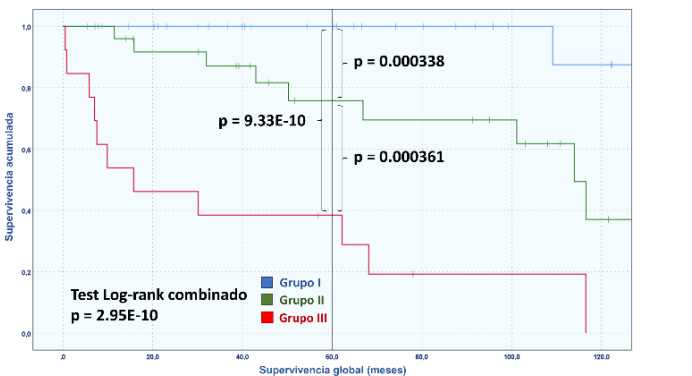
Bastos Boente Miguel¹, Alcoceba Sánchez Miguel, Navarro Bailón Almudena, Medina Herrero Alejandro, Antón Alicia, Balanzategui Ana; García Álvarez María, Jiménez Cristina, Sarasquete María Eugenia, Niño Ramirez Jairo Eduardo, Chillón María del Carmen, De la Torre Loizaga Igor, Arnés Moreta Estrella, Hernández Ruano Monsterrat, Maldonado Rebeca, Lucas Sánchez Sandra María, Sánchez Ana Isabel, Sanchez Villares María Inmaculada, González Calle Verónica, García Sanz Ramón, González Díaz Marcos, Martín García-Sancho Alejandro

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), España/Servi

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo de linfoma no Hodgkin de células B agresivo con una supervivencia global (SG) de más de 5 años con tratamiento óptimo, pero con un comportamiento clínico muy heterogéneo. El Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) permite estratificar el riesgo de los pacientes en base a variables clínicas y es ampliamente utilizado para establecer el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, aún existen ciertas limitaciones, como la presencia de pacientes con MIPI de bajo riesgo que presentan un comportamiento agresivo. La inclusión de marcadores moleculares podría mejorar los modelos de estratificación.

Objetivos: Analizar el papel de las mutaciones de TP53 y el estado de hipermutación somática (HMS) del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV) en pacientes con LCM junto con variables clínicas para establecer un modelo pronóstico que mejore el MIPI. Se evaluó la respuesta a primera línea, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Pacientes Y Métodos: Se incluyeron 72 pacientes diagnosticados de LCM entre 2003 y 2021 en un único centro y con positividad para la translocación t(11;14) por FISH o por biología molecular. Las alteraciones de TP53 se estudiaron mediante los protocolos de la International Agency for Research on Cancer (IARC) de secuenciación Sanger. El estudio de las HMS-IGHV se llevó a cabo mediante el protocolo BIOMED-2. Se desarrolló un modelo matemático para correlacionar las variables significativas. Los grupos de pacientes se distribuyeron siguiendo el minimal p-value approach.



Tiempo	0	20	40	60	80	100	120
Grupo I	33	29	21	18	13	8	7
Grupo II	26	21	17	12	11	9	3
Grupo III	13	6	5	4	1	1	0

Resultados: Las características de la serie se resumen en la tabla 1. La mediana de seguimiento de la serie fue de 56 meses. Aquellos pacientes con mutaciones de TP53 presentaron una respuesta al tratamiento

inferior (53% vs. 84%, p<0,05), menor SLP a 5 años (23% vs. 61%, p<0,001) y menor SG a 5 años (59% vs. 91%, p<0,001). Las HMS-IGHV <2% se asociaron a menor SLP a 5 años (38% vs. 68%, p<0,05). En el análisis multivariante, las mutaciones de TP53, ECOG>1, niveles de LDH y la edad se asociaron con menor SG (Figura 1). Estos resultados permitieron construir un nuevo modelo pronóstico, MIPI genético (gMIPI), (Figura 1), que identificó tres grupos de pacientes con diferentes SLP (76% vs. 36% vs. 15% a los 5 años, p<0,001) y SG (100% vs. 76% vs. 38% a los 5 años; p<0,001, Figura 2). El nuevo gMIPI mostró una mayor sensibilidad que el MIPI para predecir la SLP (85% vs. 54%) y la SG (62% vs. 31%) al comparar los grupos de alto y bajo riesgo, mientras que la especificidad se mantuvo similar (88% vs. 82% y 100% vs. 100%, respectivamente).

Variable	B	SE	HR	95% LCL	95% UCL	P-valor
TP53 mutado	1.570	0.024	4.808	1.952	11.84	0.000639
ECOG > 1	1.463	0.677	4.319	1.146	16.27	0.030660
Ratio LDH	0.277	0.138	1.319	1.007	1.728	0.044097
Edad	0.055	0.460	1.056	1.008	1.106	0.020823

$$gMIPI\ SCORE = 0.277 \cdot \frac{LDH}{LDH\ normal} + 0.055 \cdot Edad + 1.463\ (si\ ECOG > 1) + 1.570\ (si\ TP53^{mut})$$

Grupo gMIPI	gMIPI score	HR	95% LCL	95% UCL	P-valor	SG 5 años
Grupo I (N = 33)	< 4.30	-	-	-	0.000023	100%
Grupo II (N = 26)	4.30 - 5.80	16.87	2.156	132.9	0.007106	76%
Grupo III (N = 13)	> 5.80	76.65	9.280	633.1	0.000056	38%

gMIPI (Genetic MIPI); B (Coeficiente de regresión); SE (Error estándar); HR (Hazard ratio); LCL (Lower confidence limit); UCL (Upper confidence limit)

Conclusiones: El gMIPI permite estratificar a los pacientes en base a su pronóstico con mayor sensibilidad que el MIPI, manteniendo una especificidad similar. De confirmarse su valor en una serie independiente, podría utilizarse para realizar una mejor estratificación de los pacientes.

Variable	n (%)
Edad, mediana (rango); años	65,63 (33- 88)
Sexo	
Hombre	46 (63,9%)
Mujer	26 (36,1%)
Clasificación histológica WHO2016	
Clásico	52 (72,2%)
Blastoide	6 (8,3%)
No nodal	14 (19,4%)
Tratamiento de 1ª línea	
R-CHOP (/R-DHAP)	36 (50,0%)
R-HyperCVAD	10 (13,9%)
R- Bendamustina	8 (11,1%)
Watch & Wait	7 (9,7%)
Ibrutinib	4 (5,6%)
Otros	7 (9,7%)
Trasplante alogénico	2 (2,8%)
Síntomas B al diagnóstico	33 (45,8%)
Ratio LDH, mediana (rango)	1,02 (0,51- 10,12)
ECOG ≥ 2	8 (11,1%)
B2m elevada	56 (70,0%)
MIPI de alto riesgo	36 (50,0%)
TP53 mutado	
del17p	9 (12,5%)
Grado de HMS, mediana (rango)	0,69 (0,00- 13,54)
Estado de HMS, ≥ 2%	20 (27,8%)
Remisión completa	53 (73,6%)
Recaída, N	
No	35 (48,6%)
Temprana (<24 meses)	18 (25,0%)
Tardía (≥ 24 meses)	19 (26,4%)
Fallecimiento	24 (33,3%)
Tiempo de seguimiento, mediana (rango); meses	55,62 (5,5- 165,6)

PO-072

IN SILICO EVALUATION OF THE MECHANISMS BEHIND IBRUTINIB- AND ACALABRUTINIB-INDUCED ATRIAL FIBRILLATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Córdoba Raúl¹, Colomer Dolors², Zatarain Eduardo³, Bayes-Genis Antoni⁴, Leiva Carolina⁵, Álvarez Esther⁵, López María Dolores⁵

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERONC; ³Hospital Gregorio Marañón; ⁴Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ⁵AstraZeneca Farmacéutica Spain

Introduction: Ibrutinib (IBT) and acalabrutinib (ACP) are first and second generation Bruton Tyrosine Kinase inhibitors (BTKi) indicated for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL), which are able to inhibit other tyrosine kinases with different affinity. Treatment with these drugs is associated to cardiac-related adverse effects, among them atrial fibrillation (AF). Interestingly, a randomized phase III trial comparing ACP and IBT in CLL patients demonstrated that ACP showed non-inferior progression free survival (PFS) with fewer cardiovascular adverse events. However, there is limited data that advances our knowledge on a molecular level of the mechanism responsible for therapy-induced AF. Here we present a systems biology- and artificial intelligence-based *in silico* study to infer the likely pharmacological mechanisms that underlie AF induced by these drugs.

Methods: We used Therapeutic Performance Mapping System (TPMS) technology (Anaxomics Biotech, Barcelona, Spain) to create mechanistic models of both drugs at the protein interactome level. First, we compiled bibliographical information to molecularly characterize the atrial fibrillation and the target profile of the drugs under study. Then, we applied supervised machine learning algorithms to computationally infer AF mechanisms. Previously described model-derived measures were used to rank the targets more probably triggering AF. Finally, we identified the potential mechanisms of action of the inhibition of the identified targets to induce AF (Figure 1).

Figure 1: Overview of analysis methodology. Data compilation and *in silico* modelling were used to unravel the mechanisms that underlie AF induced by IBT and ACP.

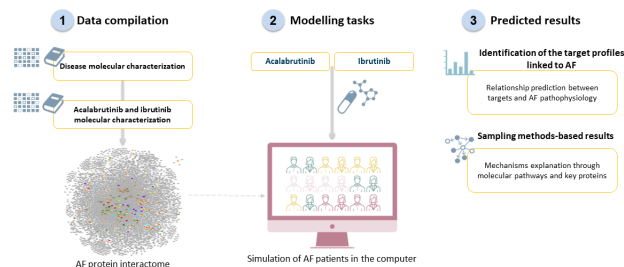


Figure 1: Overview of analysis methodology. Data compilation and *in silico* modelling were used to unravel the mechanisms that underlie AF induced by IBT and ACP.

Results: Our analyses show that BTK inhibition is not the key factor contributing to AF induction, and it could be mediated by other off-targets impacting different pathophysiological processes (Table 1). TEC and ERBB4 targets are common between both drugs, and are predicted to potentially trigger AF. Beside these common targets, other IBT off-targets are identified to induce AF, namely HCK, FGR, LYN, FYN, FLT3, TACR1 and YES1 associated to structural remodeling; LYN and SRC associated to electrophysiology regulation and CSK associated to autonomic nervous system remodeling. No specific ACP off-targets were identified. Both drugs are able to modulate common pathways through their common off-targets, and IBT presents specific mechanisms which involve atrial remodeling and fibrosis-related processes and electrophysiology regulation.

Table 1: List of IBT & ACP off-targets that, when inhibited, show a relationship with some atrial fibrillation motive according to the triggering analysis. It is shown in green in which AF motives the relationship is predicted, in grey common off-targets.

Target/ off-target	Triggering score (off-target inhibited) – Triggering score (off-target activated)					Treatment
	AF-related Inflammation	Structural Remodelling & Atrial Fibrosis	Electrophysiology and Ectopic/Triggered Activity	Autonomic Nervous System Remodelling	Overactivation of RAAS system	
HCK	-0.40	1.27	0.10	-0.06	-0.31	IBT
FGR	-0.32	1.05	0.17	-0.06	-0.29	IBT
LYN	-0.45	1.02	0.30	-0.06	-0.32	IBT
ERBB4	-0.56	0.91	0.63	-0.36	-0.55	IBT & ACP
FYN	-0.20	0.75	0.10	-0.80	-0.32	IBT
TEC	-0.10	0.43	0.30	-0.15	-0.04	IBT & ACP
FLT3	-0.62	0.24	0.18	-0.06	-0.29	IBT
YES1	-0.02	0.23	0.04	-0.06	-0.01	IBT
CSK	-1.27	-0.09	-1.30	0.43	-0.04	IBT
SRC	-1.48	-2.88	0.37	-1.79	-0.50	IBT

Conclusions: We propose that BTKi-induced AF is an off-target effect, that could be mediated in part by TEC and ERBB4 inhibition. Furthermore, we propose other IBT-specific targets and mechanisms that could explain why this drug is associated to higher incidence. While factors such as potential literature bias and inhibition potency should be taken into account in prospective studies to better differentiate ACP and IBT mechanisms, our results could be taken as the first steps to further understand the mechanisms behind the differences observed in AF incidence in patients treated with BTKi and improve safety profiles in CLL treatment.

Study and medical writing support was funded by AstraZeneca Farmacéutica Spain

PO-073

DIFERENTES PATRONES DE BCL2 Y SU CORRELACIÓN CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE Y LINFOMA FOLICULAR

Iglesias López José Carlos¹, Moro Garcia Marco Antonio¹, Hernández de Castro Isabel¹, Porro Camarero Alberto¹, López de Ugarriza Paula¹, Rodríguez de Miñón Carmen¹, Flórez Meana Gabriel¹, Alonso Álvarez Sara¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: BCL2 es un gen antiapoptótico albergado en el cromosoma 18 (Korsmeyer SJ. *Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. Blood 1992; 80:879*). En el linfoma folicular (LF)

Tabla. 1

Resultado	Reordenado	Tabla cruzada										Total
		LDCBG	Marginal transformado	DTH	Folicular 1-2	Folicular 3A	Manto	Folicular transformado	Ritcher	LLC	Folicular 3B	
Reordenado	14	0	6	13	2	0	5	1	1	3	45	
Gainancia	10	2	0	0	1	1	3	2	0	0	19	
Variante	11	0	0	3	0	0	2	1	0	0	18	
Pérdida	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Total	36	2	6	14	6	1	10	4	1	3	83	

se reordena clásicamente con el promotor del gen *IGH*, dando lugar a la fusión *IGH/BCL2* que amplifica la actividad antiapoptótica de *BCL2*

En LDCBG se ha descrito también el reordenamiento de este gen, tanto en casos presumiblemente derivados de un LF previo, como en casos “de novo” (*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017*)

El estudio de FISH puede abordarse utilizando sondas que marquen el gen y busquen la separación de sus fragmentos 3’ y 5’ exclusivamente (sondas break apart –BA-) o bien que busquen la unión de los fragmentos reordenados con los de otro gen implicado, habitualmente el gen *IGH* (sondas dual color dual fusión –DCDF-). El patrón habitual de reordenamiento es aquel en el que se observa una copia completa de uno de los alelos de *BCL2* y otra copia con los fragmentos 3’ y 5’ separados (sondas BA), o bien 2 fusiones correspondientes a la unión de los fragmentos reordenados de *BCL2* y el partner estudiado y una copia íntegra de los alelos no reordenados (sondas DCDF) (*JWVaandrager et al. Genes Chromosomes Cancer. 2000 Jan;27(1):85-94*)

En casos puntuales este patrón varía y se observan reordenamientos incompletos, ganancias adicionales de alguno de los genes implicados o incluso duplicación de los fragmentos reordenados y/o fusionados. En tales situaciones, no se ha descrito una asociación directa con un fenotipo histológico concreto o el tipo de patrón.

Objetivos y métodos: Nuestro objetivo consiste en identificar diferentes patrones de reordenamiento y/o ganancias del gen *BCL2* y describir la frecuencia y distribución de los mismos a lo largo de las diferentes histologías. Revisamos todos los estudios del gen *BCL2* con resultado distinto a la normalidad en todas las muestras de linfoma realizadas sobre ganglio linfático en nuestro centro en los últimos 4 años. Describimos las diferentes histologías halladas en cada uno de los casos alterados y las principales variables clínicas de los pacientes. Realizamos análisis estadísticos descriptivos y test de asociación entre las variables “patrón de la alteración de *BCL2*” e “histología tumoral”

Resultados y conclusión: Se recogieron 83 muestras de pacientes con diagnóstico de linfoma B y resultados alterados en el estudio de FISH del gen *BCL2*. La distribución de los tipos de linfoma en relación a los diferentes patrones se detalla en la tabla 1.

Hemos observado una asociación entre el patrón clásico de traslocación de *BCL2* y las formas de LF de bajo grado frente al LDCBG ($p < 0.05$). Los casos 3A y 3B fueron infrecuentes y no se incluyeron en el análisis estadístico.

El patrón de reordenamiento variante de *BCL2* y las ganancias son infrecuentes (7% y 0% de los casos alterados respectivamente) en las histologías de LF de bajo grado, siendo frecuentes en casos de LDCBG.

PO-074

SÍNDROME VEXAS: A PROPÓSITO DE LA PRIMERA SUSPECHA DE ESTA ENTIDAD AUTOINFLAMATORIA EN NUESTRO CENTRO Y SU DIAGNÓSTICO EN EL LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Gil Manso Rodrigo¹, Colmenares Gil Rafael¹, Rapado Martínez Inmaculada¹, Sanz Rupérez Alejandro¹, Gómez Rojas Sandra¹, Pérez Segura Gloria¹, Carreño Gómez Tarragona Gonzalo¹, Gil Alós Daniel¹, Parra Virto Esther¹, Blanco Sánchez Alberto¹, Ramos Moreno Guillermo¹, Ayala Díaz Rosa¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: El síndrome VEXAS (Vacuolas, enzima E1, ligado al X, Autoinflamatorio, Somático) es una entidad genética recientemente descrita y caracterizada por afectación fundamentalmente a varones en la 6^a-7^a década de vida, con manifestaciones autoinmunes y alteraciones hematológicas en forma de mielodisplasia y citopenias. Su fundamento genético se basa en una mutación somática en el gen *UBA1* en la célula progenitora hematopoyética, responsable de la activación de la ubiquitinación celular, proceso fundamental para la regulación de la respuesta inflamatoria. A raíz

de la descripción de este síndrome con una base etiopatogénica tan clara surge la necesidad en los laboratorios de diagnóstico hematológico de desarrollar el procedimiento de detección de las mutaciones en este gen.

Materiales y Métodos: Describimos el caso del primer paciente con sospecha de síndrome VEXAS en nuestro centro, así como el proceso de secuenciación Sanger del DNA de las células mieloides del paciente con el objetivo de detectar las mutaciones en *UBA1* descritas.

Resultados: Se trata de un varón de 74 años que presenta desde hace 1 año lesiones cutáneas induradas, posible episodio de uveítis, artritis y elevación de reactantes de fase aguda. Inicialmente catalogado como sospecha de enfermedad de Behçet, recibió tratamiento con esteroides, azatioprina, metotrexato y adalimumab, con una evolución tórpida.

Tras el desarrollo de fiebre acompañada de lesiones cutáneas vesiculosas generalizadas con biopsia compatible con síndrome de Sweet, y la detección de citopenias en forma de anemia macrocítica de 9,9 g/dl de hemoglobina, plaquetas de 66.000/ul y linfopenia se establece el diagnóstico de sospecha de síndrome VEXAS. El aspirado de médula ósea muestra rasgos displásicos en serie blanca y eritroide (Figura 1), con presencia de vacuolización característica en progenitores eritroides y mieloides.

Ante la sospecha clínica se llevó a cabo la secuenciación de la región de interés de *UBA1* mediante método Sanger (Figura 2), detectándose la variante p.Met41Val, c.121 A>G en el gen *UBA1*, una de las 3 descritas en el artículo original que definió la enfermedad. Se llevó a cabo asimismo la secuenciación de un DNA control que no mostraba esta variante.

Con la confirmación se inició tratamiento con tocilizumab, con progresiva mejoría del cuadro inflamatorio y recuperación de las citopenias.

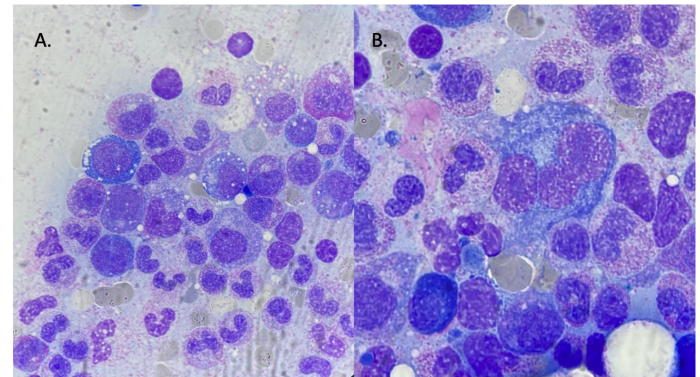


Figura 1. Citología de médula ósea. A. Presencia de múltiples vacuolas citoplásmicas en progenitores mieloides y eritroides. B. Presencia de un eritroblasto multinucleado y de hiposegmentación en serie mieloides.

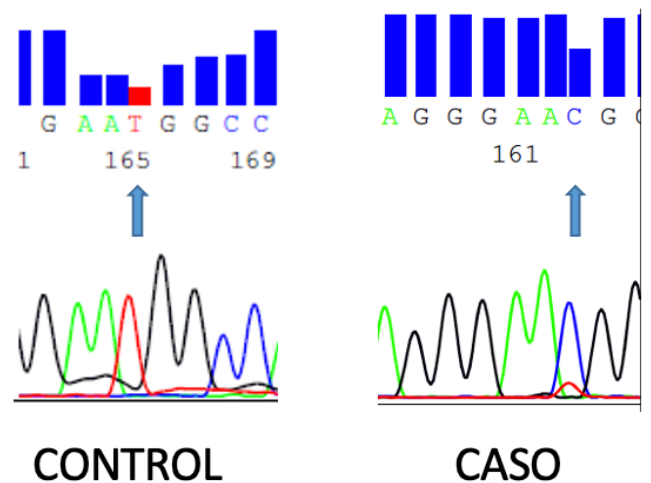


Figura 2. Imagen del análisis del proceso de secuenciación Sanger. En el control se detecta la presencia de T, sustituido por C en nuestro caso, siendo esta sustitución predominante sobre la secuencia wild type. Corresponde a la mutación descrita p.Met41Val; c.121:A>G en el gen *UBA1*.

Conclusión: Tras reconocerse la base etiopatogénica de esta entidad que engloba diversos trastornos de índole autoinflamatoria acompañados de alteraciones hematológicas, es esperable que surja la necesidad de que los laboratorios de diagnóstico molecular sean capaces de detectar estas mutaciones. Mostramos la experiencia en nuestro centro con la sospecha del primer caso y la puesta a punto de la técnica diagnóstica en el laboratorio de biología molecular. Con el advenimiento de la secuenciación masiva y la previsible caracterización de la base genética de muchos otros síndromes es necesario que los laboratorios asistenciales pongan a punto técnicas para responder a la necesidad diagnóstica que esto genere.

PO-075

EXPRESIÓN DE FACTOR V DE LA COAGULACIÓN EN DISTINTAS ETAPAS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO EN RATÓN.

De Pablo Moreno Juan Andrés¹, Serrano Luis Javier¹, García-Arranz Mariano², Revuelta Luis³, Sánchez María José⁴, Liras Antonio¹

¹Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense, Madrid, España.; ²Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario e Instituto de Investigación en Salud FJD, IIS-FJD UAM, Madrid, España.; ³Departamento de Fisiología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Madrid, España.; ⁴Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Junta de Andalucía, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.

Introducción: El ratón presenta unos niveles de factor V muy altos respecto al humano y pudiera jugar un papel importante en el desarrollo embrionario de la especie. Actualmente no ha sido posible generar un modelo animal murino deficiente en dicha proteína, ya que su déficit a nivel embrionario provoca la interrupción de la embriogénesis y muerte prematura de los neonatos¹. En este trabajo se caracteriza la expresión del gen para el factor V (*F5*) en distintos estadios del desarrollo embrionario, analizando la evolución de la expresión de *F5* desde el día 8 (E8) hasta el día 12 (E12) de gestación.

Métodos: Se utilizaron ratones de la cepa CBA x C57BL/6. Se estableció el día 0 (E0) al detectar el tapón vaginal. Se obtuvieron embriones de estadios E8 a E12 de desarrollo para evaluar la expresión espacio-temporal de *F5*. Para la preparación de las células de tejidos embrionarios y de individuos adultos, se utilizaron protocolos ya descritos^{2,3}. Se extrajo el RNA total de todas las muestras llevando a cabo el estudio de expresión del gen *F5* mediante qPCR y aplicando el método de expresión relativa de genes ($2^{-\Delta C_t}$). Para evaluar la significación estadística en la expresión de *F5* entre muestras del mismo estadio, se realizó un test de múltiples rangos por el método LSD de Fisher, con el software estadístico Graphpad Prism 8.

Resultados: Los análisis mostraron un incremento de expresión de *F5* desde el estadio E8 al E12. En tejido hepático adulto se obtuvieron niveles esperados de expresión (0.216 ± 0.028) (Figura 1). Desde el estadio 9.5 al 12 se detectó poca variación en los niveles de expresión *F5* en tejidos de la cabeza, corazón, extremidades, sistema digestivo y somitos (Figura 2). Por otro lado, se observó un gran incremento en la expresión de *F5* en los tejidos hepáticos y la región AGM (aorta-gonadas-mesonefros). Desde los estadios más tempranos, la expresión de *F5* en el saco vitelino disminuyó notablemente.

Conclusiones: El factor V parece ser una proteína fundamental durante el desarrollo embrionario en el ratón, lo que podría explicar su alta expresión en estadios tempranos del desarrollo embrionario. El saco vitelino es el primer gran productor de factor V, lo que podría explicar la aparición de anomalías en esa localización en individuos con deficiencia de este factor de la coagulación¹. Al avanzar el desarrollo embrionario, son la región AGM y el hígado, especialmente, los principales productores de la proteína.

Bibliografía

- Cui J, O'Shea KS, Purkayastha A, Saunders TL, Ginsburg D. Fatal haemorrhage and incomplete block to embryogenesis in mice lacking coagulation factor V. *Nature*. 1996.
- Cañete A, Comaills V, Prados I, Castro AM, Hammad S, Ybot-Gonzalez P, et al. Characterization of a Fetal Liver Cell Population Endowed with Long-Term Multiorgan Endothelial Reconstitution Potential. *Stem Cells*. 2017.
- Sanchez M, Gottgens B, Sinclair AM, Stanley M, Begley CG, Hunter S, et al. An SCL 3' enhancer targets developing endothelium together with embryonic and adult haematopoietic progenitors. *Development*. 1999.

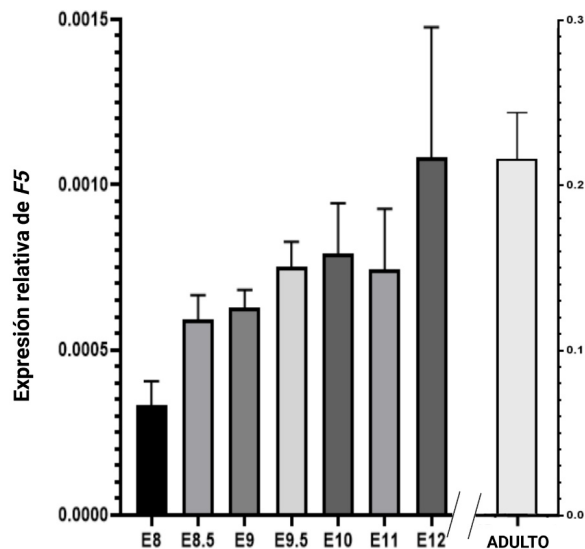


Figura 1. Expresión relativa de F5 en embriones de ratón ($2^{-\Delta C_t}$) en diferentes estadios embrionarios y en hígado adulto.

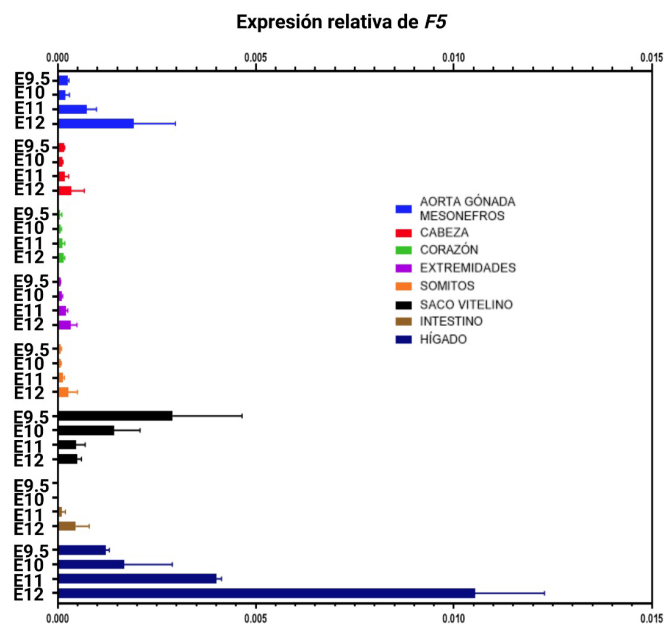


Figura 2. Expresión relativa de F5 ($2^{-\Delta C_t}$) en diferentes tejidos en los estadios E9.5, E10, E11 y E12.

SEHH - ERITROPATOLÓGIA

PO-076

RENDIMIENTO DE UN PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) EN EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Gil Manso Rodrigo¹, Ramos Moreno Guillermo¹, Sanz Rupérez Alejandro¹, Rapado Martínez Inmaculada¹, Gómez Rojas Sandra¹, López Muñoz María de las Nieves¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Alós Daniel¹, Parra Virto Esther¹, Blanco Sánchez Alberto¹, Martínez López Joaquín¹, Ayala Díaz Rosa¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Con el término de anemias hemolíticas congénitas (AHC) nos referimos a un grupo de entidades de base genética que condicionan, con gravedad variable, una situación de hemólisis crónica

Tabla 1. Características demográficas y analíticas de los pacientes sometidos a NGS. Abreviaturas: RIQ – rango intercuartílico, AHC – anemia hemolítica congénita, D.E. – desviación estándar.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A NGS POR SOSPECHA DE AHC						
HOSPITAL DE PROCEDENCIA	HOSPITAL PROPIO: 31 (51,66%)			OTROS HOSPITALES: 29 (48,33%)		
ORIGEN RACIAL	ESPAÑA: 44 (73,33%)	AMÉRICA LATINA: 7 (11,66%)	ASIA: 4 (6,66%)	ÁFRICA: 2 (3,33%)	EUROPA ORIENTAL: 1 (1,66%)	DESCONOCIDO: 2 (3,33%)
SEXO	VARÓN: 34 (56,67%)			MUJER: 26 (43,33%)		
MEDIANA EDAD (RIQ)	27,05 (14,43-45,22)					
ANTECEDENTES FAMILIARES AHC	SÍ: 27 (45%)	NO: 17 (28,33%)		DESCONOCIDO: 16 (26,66%)		
HEMOGLOBINA MEDIA g/dL (D.E.)	12,99 (2,49)					
RETICULOCITOS/μL MEDIANA (RIQ)	112.500 (74.600-169.000)					
LDH MEDIANA U/L (RIQ)	219 (172-268)					
BILIRRUBINA TOTAL MEDIANA mg/dL	0,8 (0,5-1,65)					
FROTIS CARACTERÍSTICO	SÍ: 27 (45%)	NO: 14 (23,33%)		DESCONOCIDO: 19 (31,67%)		

Tabla 2. Tipos de AHC detectadas, genes afectados y tipos de variantes. Abreviaturas: AHC – anemia hemolítica congénita, PAT - variante patogénica, PP – variante probablemente patogénica, G6PD: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, SNV – variante de un solo nucleótido, missense – variante con cambio de sentido,, nonsense – variante con codón de terminación.

PACIENTE	TIPO DE AHC DIAGNOSTICADA	GENES CON VARIANTES (PAT O PP)	CAMBIO EN PROTEÍNA DE LA VARIANTE
1	DEFICIT G6PD	G6PD	p.S218F
2	DEFICIT G6PD	G6PD	p.D312H
3	DEFICIT G6PD	G6PD	p.R484C
4	DEFICIT PIRUVATO KINASA	PKLR	p.R426Q
5	ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA	SPTB	p.W2024R
6	ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA	SPTA1	p.L154dup
7	ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA	SPTA1	p.R891*
8	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	SPLICING ANÓMALO
9	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	p.E1853fs
10	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	SPTA1 / SPTA1	p.L577F / p.N394S
11	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	p.I286F
12	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	SPTA1 / SPTB	p.F1294L / p.K2253del
13	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	p.E1525*
14	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	SPTB	p.P261fs
15	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	p.E1525*
16	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	p.E1525*
17	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1 / SPTA1/ SPTA1	p.D366N / SPLICING / p.A970D
18	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	SPTB	p.E93*
19	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	p.L1524R
20	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1	p.L1524R
21	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	SLC4A1	p.L788R

22	ESFEROCITOSIS HEREDITARIA Y DEFICIT GSS	SPTB / GSS	p.Q93* / p.R330C
23	ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA	PIEZO1	SNV MISSENSE
24	HEMOGLOBINOPATIA HIMEJI	HBB	p.A141D
25	RASGO DREPANOCÍTICO	HBB	p.E7V
26	BETATALASEMIA	HBB	p.F42fs
27	BETATALASEMIA	HBB	p.Q40*
28	BETATALASEMIA	HBB	p.Q40*
29	BETATALASEMIA	HBB	SNV NONSENSE
30	BETATALASEMIA Y ESFEROCITOSIS HEREDITARIA	ANK1 / SPTA1 / HBB	p.E1053K / p.R1158W / SPLICING
31	RASGO DREPANOCITICO Y DEFICIT G6PD	HBB / G6PD / G6PD	p.E7V / p.N156D / p.V98M

Tabla 3. Diferencias en variables demográficas y hematimétricas entre los pacientes con diagnóstico molecular de AHC y aquellos sin diagnóstico. Se aprecia que aquellos pacientes con cifras de hemoglobina menores, reticulocitos más elevados y alteraciones del frotis de sangre periférica asocian mayor probabilidad de presentar un estudio positivo. Abreviaturas: AHC – anemia hemolítica congénita, NGS: next generation sequencing, ADE – ancho de distribución eritrocitaria, CHCM – concentración de hemoglobina corpuscular media, LDH – lactato deshidrogenasa.

	PACIENTES CON AHC POR NGS (31)	PACIENTES SIN AHC POR NGS (29)	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
ORIGEN PACIENTE	10/31 origen distinto a España	3/27 origen distinto a España	p=0,0597
EDAD (media años)	27,5	18,17	p=0,67
ANTECEDENTES FAMILIARES DE AHC	17 de 24	10 de 20	p=0,1576
HEMOGLOBINA g/dL (media)	12	14,1	p=0,001
RETICULOCITOS /uL (media)	200.000	96.000	p=0,007
ADE % (media)	17,6	14,77	p=0,038
CHCM g/l (media)	33,7	33,3	p=0,33
LDH U/L (media)	248,5	269,75	p=0,62
BILIRRUBINA mg/dL (media)	2,02	1	p=0,11
ALTERACIONES FROTIS CARACTERÍSTICAS	25 de 27 evaluables	2 de 14 evaluables	p=0,00001

asociada a grado variable de anemia. El desarrollo de la secuenciación masiva de nueva generación (NGS) está permitiendo desarrollar el diagnóstico de forma molecular muchas de estas enfermedades. Mostramos la experiencia de nuestro centro con este tipo de herramienta diagnóstica.

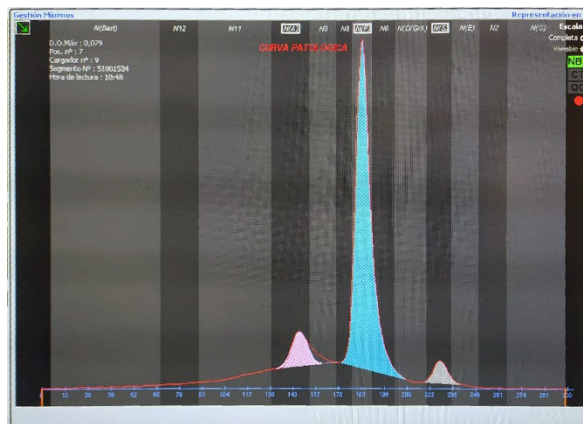
Métodos: Se incluyeron de forma retrospectiva todos los pacientes con sospecha de anemia hemolítica congénita con información disponible y a los que se realizó el panel de NGS (Ion Torrent S5XL System – Thermofisher Scientific) que incluye los genes ANK1, SLC4A1, SPTA1, SPTB, EBP42, EBP41, EBP72, PIEZO1, HBB, HBA1, HBA2, G6PD, PKLR, NT5C3A, HK1, GPI, AK1, GSS, PGK, TPI1, ALDOA, PFKB1 y BPGM. De estos mismos pacientes se obtuvieron variables demográficas, hematimétricas y parámetros bioquímicos de hemólisis. Las pruebas

estadísticas empleadas fueron t de student para variables cuantitativas, y chi cuadrado y test exacto de Fisher para variables cualitativas dicotómicas. Estos análisis se realizaron mediante SPSS versión 25.0.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes con estudio de NGS realizado en nuestro centro entre 2018 y 2022. Las características basales de los pacientes se encuentran en la Tabla 1. Se detectaron un total de 40 variantes de significado clínico para la sospecha de los pacientes (patogénicas o probablemente patogénicas) en 31 pacientes, con diagnóstico de 15 casos de esferocitosis hereditaria, 5 casos de talasemia beta, 4 casos de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 3 casos de eliptocitosis hereditaria, 1 caso déficit de piruvato kinasa, 1 caso de estomatocitosis hereditaria, 2 casos de rasgo drepanocítico y 1 caso de hemoglobinopatía Himeji. Los genes alterados así como el tipo de variante genética se encuentran en la Tabla 2.

Los pacientes con diagnóstico de AHC presentaban una tendencia a menores niveles de hemoglobina, niveles más elevados de reticulocitos y niveles de bilirrubina basales más elevados en comparación con los pacientes con estudio negativo. Los niveles de LDH eran similares entre ambos grupos. La presencia de alteraciones en la serie roja en el frotis de sangre periférica fue más prevalente en aquellos casos en que se detectó una base genética. Además existía mayor tendencia a un origen distinto al europeo y a presentar antecedentes familiares de AHC (Tabla 3).

Conclusiones: Los estudios de secuenciación masiva mediante paneles dirigidos se muestran útiles en el diagnóstico de certeza de enfermedades en muchas ocasiones infradiagnosticadas como son las AHC. La presencia de datos de hemólisis elevados, ascendencia racial determinada, antecedentes familiares de AHC y alteraciones del frotis aumentan la probabilidad pretest de presentar variantes patogénicas, lo cual puede ser útil a la hora de seleccionar los pacientes a los que someter a estudio.



Conclusiones: La incidencia de hemoglobinopatías estructurales observada en los recién nacidos de nuestra comunidad autónoma es similar a la comunicada en otros estudios publicados en nuestro país en sangre de cordón. Es importante recalcar que incluimos a la población inmigrante, la cual es proporcionalmente inferior a la de otras comunidades.

La mayor incidencia de Hb S probablemente esté en relación con el hecho de que la población esclava de raza negra en Extremadura en los siglos XVI y XVII suponía hasta el 10% de los habitantes de algunos municipios, y se mezcló con los naturales de la zona.

PO-077

INCIDENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES EN LOS RECIÉN NACIDOS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EXTREMADURA EN UN PERIODO DE CINCO AÑOS.

Cobos González E¹, Martín Gómez E¹, Varea Calero D¹, Guillén Sarmiento, C¹, Jurado Vinteño, E¹, García-Uceda Serrano, C¹, Alonso Escobar, N¹, Casado Calderón, M¹, Cabanillas Nuñez, Y¹, Crespo Núñez C¹, De la Maya Retamar M¹, Groiss Buiza, J¹, Lopez Santamaria Castro, C¹, Moreno Risco, B¹, Ramos Fernandez de Soria, R¹, Rincón Ferrari, R¹, Bueno Llarena, M¹, Carneiro Freire, I¹, Campano Val F¹, Vagace Valero, J¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Introducción: Las hemoglobinopatías estructurales son, junto con las talasemias, las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. De las más de mil variantes descritas, la mayoría son asintomáticas. Las que afectan a la estabilidad, solubilidad y afinidad por el oxígeno cursan con síntomas que en ocasiones pueden ser graves. Las variantes comunes presentan una prevalencia mayor del 1% en determinadas poblaciones. Sin embargo, los estudios realizados en España en poblaciones autóctonas muestran una incidencia baja de las mismas.

El objetivo del cribado neonatal de hemoglobinopatías es identificar a individuos portadores asintomáticos cuya descendencia podría verse afectada por formas graves de estos trastornos.

Analizamos su incidencia en los recién nacidos de la comunidad autónoma de Extremadura durante un periodo de 5 años.

Pacientes y métodos: Revisamos el despistaje de hemoglobinopatías realizado en nuestro hospital a todos los recién nacidos de la comunidad autónoma de Extremadura, en colaboración con la Unidad de Cribado Neonatal de la Consejería de Sanidad, durante un periodo de cinco años. Dicho despistaje se realiza con muestras obtenidas del talón mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa; con esta técnica se identifican las hemoglobinas S, C, D, E y otras. Analizamos la incidencia de estas variantes estructurales y la comparamos con otros estudios efectuados en nuestro entorno.

Resultados: En el periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2021 se realizó el cribado a un total de 38475 recién nacidos. Se identificaron 80 casos de hemoglobinopatías estructurales, todos heterocigotos, excepto un homocigoto SS: 50 hemoglobinas S, 13 hemoglobinas C y 13 hemoglobinas D, 4 hemoglobinas Lepore. Del total de casos, 16 de ellos corresponden a inmigrantes (Hb S: 11, Hb C: 4, Hb D: 1), y el resto a población autóctona. La incidencia global es de 2.1 casos por mil recién nacidos de la población estudiada. No se detectaron otras hemoglobinopatías estructurales diferentes a las descritas.

PO-078

HB NIVARIA (TENERIFE). VARIANTE DE HEMOGLOBINA DE 138 AMINOÁCIDOS

Ropero Paloma¹, Raya José M.², González Fernando A.³, Rochas Sara¹, Nieto Jorge M.¹, Barrios Marcelo², Martín-Santos Taida², Villegas Ana; Calo Aída; Gómez Miguel; Colás Blanca; Escribano Silvia; Martín, Horacio; Estival Pablo; Benavente Celina

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria HCSC; ²Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. La Laguna; ³Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Las hemoglobinas anómalas a menudo son detectadas durante el control de la glicemia, ya que para cuantificar la Hb A1c se usa el HPLC de intercambio iónico, técnica gold estándar para este fin.

Un paciente de 39 años de edad nos fue remitido desde el Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife) por mostrar un pico anómalo en el cromatograma al cuantificar la Hb A1c. Como antecedentes personales presentaba colon irritable en tratamiento desde hace 20 años, síndrome depresivo y TOC en seguimiento y tratamiento por psiquiatría. Sin antecedentes familiares de interés.

La analítica fue rigurosamente normal, Hb 14,6 g/dL; VCM 98 fL; HCM 32 pg; ADE 14,1 % y el paciente se encuentra asintomático. El estudio de las hemoglobinas por HPLC Variante mostró una Hb rápida (RT 1,3 min) que comporta el 19,3% y en el electroferograma de la electroforesis capilar (EC) (Sebia) en la Z12 aparece un pico del 20%. La cuantificación de la Hb A2 fue del 2% por HPLC y del 2,1% por EC, en ambos se aprecia un pequeño pico del 0,4% que en el Variante aparece a los 4 min y en EC en la ZF. En el análisis de las cadenas de globina mediante HPLC de fase reversa se eluyen cadenas β^A y una α^X bien separada de la fracción α^A. El análisis molecular de los genes α mediante secuenciación de Sanger mostró, en estado heterocigoto, la sustitución de A>T en el codón 139 (AAA>TAA) del 3º exón del gen α1 que determina el cambio del aminoácido lisina por un codón de Stop. A esta nueva variante le hemos denominado Hb Nivaria (Tenerife) ya que el paciente era originario de Tenerife.

Las mutaciones más frecuentes para la α-talasemia fueron descartadas mediante a-globin StripAssay.

Esta variante rápida se caracteriza por ser una cadena polipeptídica acortada, debido a la eliminación de los residuos carboxi terminales 139-141 (Lys-Tyr-Arg). Se esperaría que por haber perdido los tres últimos residuos y tratarse de una hemoglobina truncada, la Hb Nivaria debería ser rápidamente eliminada y sin embargo esta nueva hemoglobina es capaz de formar tetrámeros viables con las cadenas β globina. De hecho

el porcentaje de Hb Nivaria (~ 20%) es lo que se espera cuando se trata de una variante de cadena a estable y con cuatro genes a globina. Los niveles bajos de Hb A2 (2%) corresponde con la presencia de una variante de Hb de cadena a, ya que además se detectó la Hb A2 anómala (0.4%).

La Hb Nivaria es una nueva hemoglobina que ha sido posible su detección, de manera casual, gracias a que al paciente se le había solicitado la cuantificación de la Hb A1c, ya que se trata de una Hb que presenta un fenotipo silente.

PO-079

VARIANTES GENOTÍPICAS EXTREMADAMENTE INFRECIENTES DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

CASADO SÁNCHEZ MARÍA¹, MORENO GÁMIZ MAITE¹, DEL ORBE BARRETO RAFAEL ANDRÉS¹, ARRIETA AGUILAR JULIA¹, ARAMBARRI OYARZABAL AMAIA², AMUTIO DIEZ MARIA ELENA¹, GARCIA RUIZ JUAN CARLOS¹

¹Hospital Universitario Cruces; ²Hospital Universitario Donostia

Introducción: La enfermedad de células falciformes (ECF) ofrece una gran variabilidad genotípica, comprende tanto la anemia falciforme con HbSS en homocigosis, como los estados de heterocigosis compuesta de HbS con otra hemoglobina (Hb) en los que la falciformación causa alteración clínica. Presentamos las características clínico-moleculares de dos casos de variantes genotípicas extremadamente infrecuentes, HbS/dβ talasemia y HbS/Lepore-Baltimore, ambas variantes incluidas por primera vez en el registro Español de hemoglobinopatías.

Métodos: Las pacientes de este estudio han sido diagnosticadas mediante técnica de electroforesis capilar de Hb (EF). El estudio molecular se ha realizado mediante secuenciación directa y técnica MLPA (amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple) del gen *HBB*.

Resultados: La paciente 1 es una niña de 9 años de Senegal. Diagnosticada allí de ECF, refiere historia de dos-tres crisis vasooclusivas al año en su país natal. Tras realizar secuenciación del gen *HBB*, se observa la variante c.20A>T en homocigosis, confirmando el diagnóstico (HbSS). Se plantea la posibilidad de realizar trasplante allogenico por tener un hermano HLA idéntico. Analíticamente presenta una Hb basal entorno a 100 g/L, y una HbF del 23% sin hidroxycarbamina. Durante tres años de seguimiento presenta un único episodio de crisis vasooclusiva. Tras el mismo comienza tratamiento con hidroxycarbamida, alcanzando niveles de HbF entre 28,8 y 34,9% con cifras de Hb de 110 g/L aproximadamente.

En el estudio familiar realizado a posteriori, se objetiva en la EF de la madre una HbF de 9,2%, con valores de HbA2 normal y ausencia de HbS. Se detectó delección heterocigota de genes *HBB* y *HBD* mediante MLPA, concluyente con dβ talasemia en heterocigosis. El padre presentaba HbS en heterocigosis. Se realiza entonces MLPA clúster beta a la paciente identificando una heterocigosis compuesta por la delección dβ en heterocigosis y la variante c.204>T (Figura 1), por lo que se replantea el diagnóstico a HbS/dβ talasemia, reconsiderando la indicación de trasplante.

La paciente 2 es una niña de 23 meses, en la que se identifica una posible ECF mediante cribado neonatal (fenotipo FS). Al realizar EF de Hb confirmatoria se observa una HbF muy elevada para su edad y la presencia de una banda extraordinaria de migración lenta de 2,8%, así como un pico bimodal de HbS (Figura 2). En el estudio familiar ob-

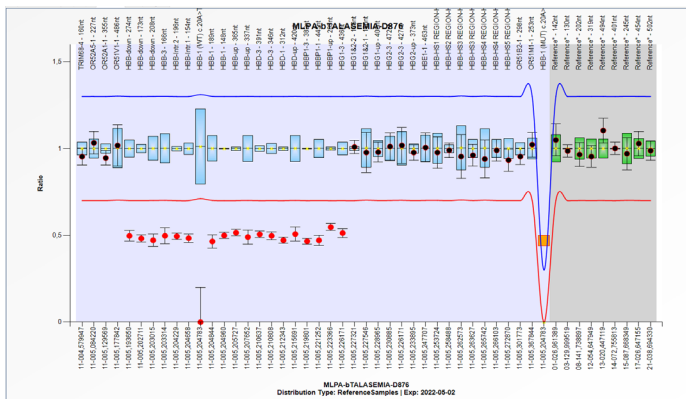
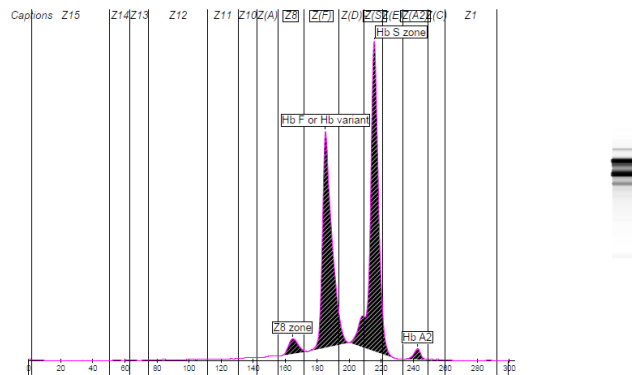


Figura 1. MLPA CLÚSTER Beta Paciente 1.



Electrophoresis

Fractions	%	Ref %
Z8 zone	2,8	
Hb F or Hb varian	42,7	
Hb S zone	53,0	
Hb A2	1,5	

Figura 2. Electroforesis capilar Paciente 2.

servamos que la madre ya estaba diagnosticada de Hb Lepore, confirmando mediante MLPA la variante Lepore-Baltimore. El padre no está estudiado. La secuenciación del gen *HBB* detecta la variante c.20A>T (p.Glu7Val) en homocigosis. Sin embargo, al realizar MLPA cluster beta se confirma el diagnóstico de ECF con HbS/hemoglobina Lepore-baltimore. Hasta la fecha la paciente no ha presentado crisis vasooclusivas ni otras complicaciones. Mantiene cifras de Hb entorno a 111 g/L sin hidroxycarbamida.

Conclusiones: -La HbS/Lepore-Baltimore y la HbS/dβ talasemia son dos estados muy infrecuentes de heterocigosis compuesta de ECF. Presentan diferencias con respecto a la HbSS homocigota, con niveles de HbF elevados y curso clínico menos grave.

- En los casos de ECF donde no se realice estudio familiar, es conveniente realizar MLPA para descartar la existencia de delecciones de un alelo y evitar malinterpretaciones en la secuenciación directa del gen *HBB*.
- Es imprescindible el estudio familiar en aquellos pacientes con ECF para una caracterización correcta de la enfermedad que evite retrasos diagnósticos y procedimientos innecesarios.

PO-080

ESTRATEGIA DE CRIBADO DE HEMOGLOBINA S Y C MEDIANTE EMPLEO DE TEST DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO (POC) EN GUINEA ECUATORIAL: FASE PRELIMINAR.

Arija Tejero Olga¹, Díaz Conradi Alvaro², González Puente Paula³, Jones Costa Clara Isabel⁴, Mbela Moliko Cristina⁵

¹C. Hospitalario Universitario A Coruña; ²Hospital HM de Nens Barcelona.; ³CAP Santa Eulalia Nort Barcelona; ⁴ONG Sonrisa Emeno, Malabo, Guinea Ecuatorial; ⁵ONG Sonrisa Emeno, Malabo, Guinea Ecuatorial.

Resumen: Se ha diseñado una estrategia de cribado de hemoglobina (Hb) en Guinea Ecuatorial (GE) mediante empleo de test diagnóstico rápido (POC). El testado inicial de 500 personas ha permitido evaluar la validez de los test, establecer el diagnóstico de Anemia de Células Falciformes (ACF) en el 6% de participantes, e identificar a un 30% de portadores. Los datos obtenidos avalan la necesidad de un cribado universal de HbS en GE.

Introducción: La ACF presenta alta prevalencia en África Subsahariana, donde la mayoría de afectados no son diagnosticados falleciendo antes de los 5 años. El desarrollo reciente de test POC permite detectar por punción capilar la HbS/C en estado homo y heterocigoto, desde período neonatal, a bajo coste y sin necesidad de laboratorio. En respuesta a la necesidad planteada por las autoridades sanitarias guineanas, se ha diseñado un proyecto de cribado de Hb basado en el empleo de estos test. Se describen los resultados de la Fase Preliminar del proyecto.

Métodos: Se adquirieron 600 test POC de Hb (500 HemotypeSC® y 100 Sicklescan®) para estudiar a 500 personas no seleccionadas en

Figura 1: Distribución de edades en la muestra total (n=500)

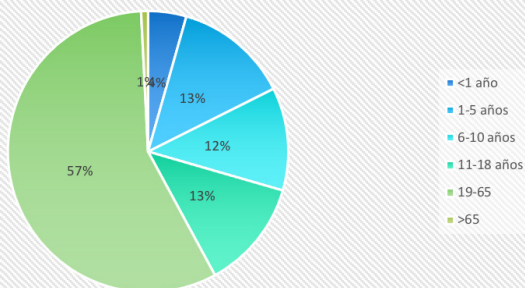
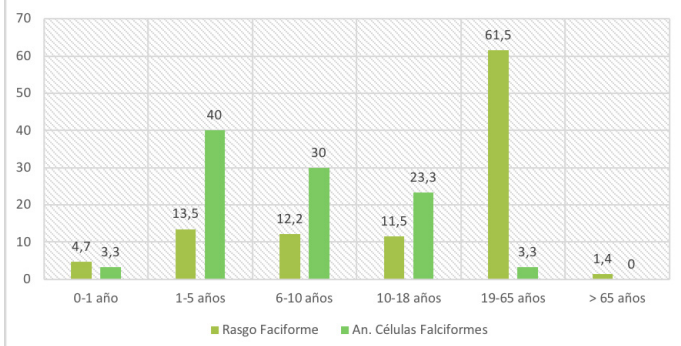


Figura 2: Distribución de edades en Hb AS/Hb SS



Bata, previo consentimiento informado. Se excluyó a aquellos con transfusión reciente (90 días). El resultado se notificó mediante un Carnet de Hb. Los pacientes (pac) con HbSS se derivaron a consulta médica y recibieron soporte asistencial de la ONG. Se realizó un control de calidad por electroforesis alcalina al 2% de estudios y a 26 pac con HbSS, con concordancia del 100%.

Resultados: Se analizaron los datos de 500 participantes, la distribución por edad se muestra en el Fig.1. El 29.6% presentó HbAS, 0.4% HbAC y en el 6% se detectó HbSS (30 pac). El 3.3% de pac con HbSS era <1año, 40% 1-5a, 30% 6-10a, 23.3% 11-18a, y sólo un 3.3% (1 pac) es >18a. Al menos el 57.4% de portadores de Hb S estaba en edad reproductiva (Fig 2)

Discusión: El estudio ha permitido establecer el diagnóstico de ACF en 30 pac (6%), 3 de ellos sin sospecha clínica. Los test han sido evaluados, considerándose que reúnen los requisitos para desarrollar una estrategia de cribado infantil y universal en GE. El 73.3% de los pac con HbSS tenían menos de 10 años, evidenciando la elevada mortalidad infantil asociada. El diagnóstico de portadores (30%), especialmente en edad reproductiva, permitiría un consejo genético. Se ha obtenido una prevalencia de HbSS (6%) mayor a la esperada (1-2%) atribuida al interés de los pac con sospecha clínica en obtener su diagnóstico.

Conclusiones: Los datos obtenidos avalan la necesidad de un cribado universal de HbS en GE, de mayor relevancia a menor edad, y justifican la continuación con la siguiente Fase del proyecto, destinada al testado universal de menores de 5 años en el país con los test POC empleados. Esta intervención permitiría estimar la prevalencia de la ECF y tendría la capacidad de reducir drásticamente la morbi-mortalidad infantil asociada a la ECF hasta en un 70% según la OMS, erigiendo a GE como el primer país en África Subsahariana en desarrollar dicha intervención.

PO-081

MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON DREPANOCITOSIS. ESTUDIO DE UNA SERIE DE CASOS. MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE. STUDY OF A SERIES OF CASES.

Fernández Águila Julio D.¹, Fernández González, Claudia T.¹

¹Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima.

Introducción: La drepanocitosis es una enfermedad con una carga económica y psicosocial considerable debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Se realiza la investigación con el objetivo de describir la evolución de una serie de pacientes seguidos en una misma institución durante 17 años.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo, en una serie de casos. El universo estuvo conformado por 98 adultos con drepanocitosis seguidos entre el 1 de enero 2001 y el 31 de diciembre 2017, en el Hospital “Dr. Gustavo Aldereguía”, de Cienfuegos, Cuba. Por revisión de las historias clínicas, se verificó si ocurrieron diferentes eventos clínicos relacionados con el padecimiento y se cuantificaron cuando procedía. Se registró la asociación con otras condiciones patológicas y la existencia de afectación orgánica crónica. En las mujeres se recogieron datos de su historia obstétrica. Las causas de muerte se tomaron de los certificados de defunción e informes de necropsias. Para las variables cuantitativas, se usaron medidas de tendencia central y para las cualitativas la distribución de frecuencias. Se estimó la supervivencia por las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron 88 enfermos, de ellos 46 mujeres, el tipo de hemoglobinopatía que prevaleció fue anemia drepanocítica (67%). Las crisis vasooclusivas dolorosas (89,8%) y el síndrome torácico (35,2%) fueron los eventos agudos más comunes y entre los crónicos predominaron la litiasis vesicular (36,3%) y las úlceras en miembros inferiores (22,7%). Entre los 64 embarazos seguidos se registró mala evolución en tres (una muerte materna y dos fetales tardías). La supervivencia global fue de 64 años, con diferencias significativas entre ambos sexos (69 años en mujeres y 58 años en hombres). La causa de muerte más frecuente fue la enfermedad renal crónica (21,4%).

Conclusiones: Las frecuencias de la mayoría de los eventos clínicos fueron similares a lo descrito en la literatura. La mortalidad fetal tardía y la materna son superiores a la de la población en general. Las causas de muerte más comunes se relacionan con las manifestaciones de daño orgánico crónico de la enfermedad. La supervivencia global fue superior a la descrita previamente en Cuba.

Introduction: Sickle cell disease is a disease with a considerable economic and psychosocial burden due to its high morbidity and mortality. The research is carried out with the aim of describing the evolution of a series of patients followed up in the same institution for 17 years.

Methods: Observational, descriptive, longitudinal, retrospective study in a series of cases. The universe was made up of 98 adults with sickle cell disease followed up between January 1, 2001 and December 31, 2017, at the “Dr. Gustavo Aldereguía” Hospital, from Cienfuegos, Cuba. By reviewing the medical records, it was verified if different clinical events related to the disease occurred and they were quantified when appropriate. The association with other pathological conditions and the existence of chronic organic damage were recorded. In the case of women, we also collected their obstetric history. Causes of death were taken from death certificates and autopsy reports. For the quantitative variables, measures of central tendency were used; and for the qualitative variables, the frequency distribution. Survival was estimated using Kaplan-Meier curves.

Results: 88 patients were included, 46 of them women, the type of hemoglobinopathy that prevailed was sickle cell anemia (67%). Painful vaso-occlusive crises (89.8%) and chest syndrome (35.2%) were the most common acute events, and gallstones (36.3%) and legs ulcers (22.7%) predominated among the chronic ones. In the 64 pregnancies followed, we registered a bad outcome in three (one maternal death and two late fetal deaths). Overall survival was 64 years, with significant differences between the sexes (69 years old in women and 58 years old in men). The most frequent cause of death was end stage renal disease (21.4%).

Conclusions: The frequencies of most clinical events were similar to those described in the literature. Late fetal and maternal mortality are higher than in the general population. The most common causes of death are related to the chronic organ damage manifestations of the disease. Overall survival was higher than that previously described in Cuba.

PO-082

NO ES LO QUE PARECE: HBS HETEROCIGOTA Y SICILIAN DELTA/BETA O TALASEMIA

Estival-Monteliú Pablo¹, González Fernández Fernando Ataulfo¹, Martínez Nieto Jorge¹, Roperio Gradilla Paloma¹, García-Morín Marina², Bardón Eduardo², Beléndez Bieler Cristina², Cela Elena², González Fernández Beatriz¹, Escribano Serrat Silvia¹, Gulino Horacio Martín¹, Melo Arias Felipe Andrés¹, Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Cucharero Martín Javier¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Hervás González Irene¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹, Benavente Cuesta Celina María¹

¹Hospital Universitario Clínico San Carlos; ²H.G. Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Las hemoglobinopatías son un grupo de alteraciones hereditarias de las más frecuentes del mundo, en las que se produce alteración en la producción o estructura normal de la

hemoglobina. Dentro de las mismas, la anemia falciforme (AF) se define por presencia de hemoglobina S (una mutación puntual en la cadena b que le confiere tendencia a polimerizar y desestructurar el hematíe). La enfermedad se produce, o bien por una mutación en homocigosis de la HbS o bien en heterocigosis junto a otra hemoglobinopatía o talasemia.

Objetivo: Presentación de un caso de un paciente con AF en heterocigosis y curso asintomático.

Material y métodos: Se recibe muestra de varón de 2 años de edad, con ascendencia dominicana por parte de madre y rumana por parte paterna. Solicitan estudio por persistencia de microcitosis, hipocromía y HbF elevada en ausencia de tratamiento. No ha presentado crisis vasooclusivas. Como único dato clínico destacado, el paciente presenta retraso intelectual medio-bajo.

La separación y cuantificación de hemoglobinas (Hb) se realizó por High performance liquid chromatography (HPLC) Variant™ Biorad y Electroforesis capilar Minicap Sebia. El análisis molecular del clúster se realizó mediante secuenciación automática del gen (ABI Prism™ dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready) y por Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) (P102-B2 HBB, MRC-Holland). El análisis del gen se realizó mediante PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay kit).

Resultados: El hemograma del paciente arrojaba una Hb de 12,8 g/dL; VCM 72,9 fL; HCM 23,7 pg, reticulocitos del 1,16%; con frecuentes dianocitos y aislados drepanocitos en la revisión al microscopio.

La cuantificación de hemoglobinas por HPLC arrojó los siguientes porcentajes: HbA2 2,5%; HbF 36,1%.

El estudio del ADN mostró pérdida de un gen alfa en un alelo por delección de 3.7kB; una mutación GAG>GTG en el codon 6 del primer exón del gen b en estado heterocigoto, que determina el cambio de aminoácido glutámico por valina en posición 6 de la cadena b por el alelo mutado. Además, se describe la presencia de una delección de 13378 nucleótidos en el cluster b que determina la ausencia de síntesis de cadena delta y beta por el alelo deleccionado.

En definitiva, el paciente estudiado presenta anemia falciforme (AF) por doble heterocigocia de hemoglobinopatía S en estado heterocigoto y delta-beta 0 talasemia [Sicilian(delta-beta)0 talasemia] conjuntamente con una alfa+ talasemia.

Discusión: La presencia de HbF es uno de los principales modificadores de la gravedad en AF, al disminuir la polimerización de HbS en situaciones de baja oxigenación, de forma que un 10-20% de HbF se estima eficaz en el control de la falciformación. La Sicilian db⁰ produce microcitosis y aumento de HbF, junto a HbA2 disminuida; lo que justifica la persistencia de HbF de nuestro paciente y fenotipo más leve de la enfermedad. En la actualidad, el paciente se mantiene sin crisis vasooclusivas y sin tratamiento con hidroxiurea.

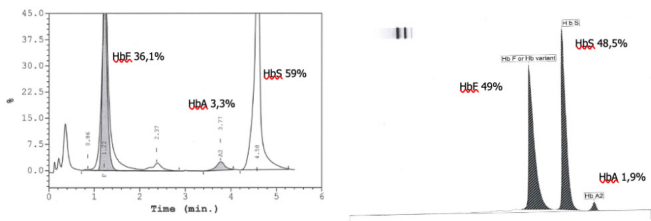


Figura 1. Cuantificación de hemoglobinas por HPLC (izquierda) y electroforesis capilar (derecha)

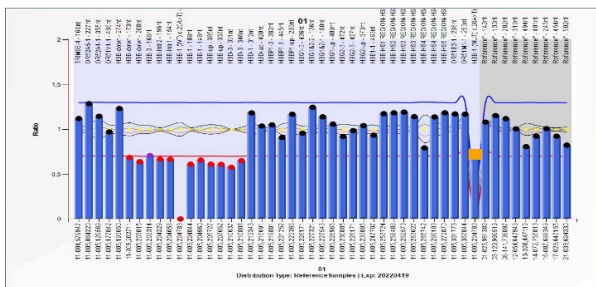


Figura 2. Análisis por MLPA

La correcta caracterización clínica y el estudio molecular de estos pacientes permite establecer un pronóstico y un seguimiento adecuado e individualizado a cada situación clínica.

PO-083

CRIZANLIZUMAB Y EL DOLOR CRÓNICO FALCIFORME.

Ricard Andrés María Pilar¹, Arribalzaga Juaristi Karmele¹, Trelles Martínez, Roberto¹, García Roa María¹, Paniagua Tarancón Ángel¹, Martínez Barranco Pilar¹, Villalón Blanco Lucía¹, Herrero de Egaña Helena¹, Peñalver Párraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Introducción: Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la P-selectina, reduciendo en los pacientes con Enfermedad Falciforme (EF) las crisis dolorosas (CVO) significativamente. Autorizado en >16 años, existen diversos ensayos clínicos en curso sobre diferentes aspectos (dosis, farmacocinética y efectos adversos en niños y adultos, ERC, priapismo). No explorado en el dolor crónico, se comunica y discute su experiencia de uso en una paciente SC con dolor crónico poco sensible a la terapia habitual, con la hipótesis del control fisiopatológico del factor vasooclusivo del dolor.

Método y resultados: Mujer de 59 años, diagnóstico de EF tipo SC con Alfa+ talasemia heterocigota asociada, Hb basal 10-11 g/dL y mínima hemólisis. Repercusión visceral: dolor crónico vasooclusivo y sus secuelas osteoesqueléticas (osteonecrosis en cóndilo femoral interno de rodilla dcha estando en tratamiento con hidroxiurea -HU-), prótesis de rodilla (PTR) dcha. Nefropatía falciforme (hiperfiltrado y HTA). No retinopatía. No cardiopatía estructural ni hipertensión pulmonar. Seguimiento multidisciplinar.

Tratamiento con HU hasta máxima dosis tolerada desde 2015, logrando HbF no superiores a 13%. En 2017 inició pentoxifilina. En 2019 - 2022 se asoció L-Glutamina (componente vasooclusivo subyacente al dolor crónico), suspendida por no aportar valor tras 3 años de uso. En 2020 se adicionó Sinvastatina con igual finalidad. En nov/20 - jul/21 recibió crizanlizumab 5 mg/Kg IV, suspendido a los 9 meses de uso por no repercusión en el síndrome doloroso, y por cirugía inminente (PTR). Tras 4 meses de interrumpido Crizanlizumab y manteniendo HU, se produjo nuevo fenómeno oclusivo (amaurosis fugax, excluida etiología aterotrombótica en los datos complementarios), por lo que se reintroduce crizanlizumab en abr/2022 transcurrido el postoperatorio inicial de la PTR.

A lo largo de esta evolución, el dolor fue de muy difícil control aún con asociación de analgesia opioide, AINEs y paracetamol en terapia crónica, precisando múltiples infiltraciones y bloqueos anestésicos, y asistiéndose a empeoramiento progresivo, con agudizaciones e incorporación al síndrome doloroso de nuevas regiones anatómicas y descriptores neuropáticos. Mejoría del dolor con más dosis de HU. Inició en 2021 duloxetine como adyuvante a la analgesia, con discreta mejoría pero mal cumplimiento por hipotensión sintomática. Tras la cirugía de PTR siguió precisando igual analgesia que antes. En 2022 presenta 6-7 episodios de dolor al mes.

Discusión y conclusiones: La EF es un síndrome doloroso grave, manifestado a lo largo de la vida como dolor agudo intermitente, dolor crónico diario y/o agudizaciones sobre dolor crónico. El dolor crónico como síndrome falciforme diferenciado es un concepto relativamente reciente. Con frecuencia no existe otra patología asociada al dolor crónico que la propia EF, como en el paciente presentada, adulta SC en el umbral de su 7ª década de la vida, de fenotipo vasooclusivo y poco hemolítico, con signos de sensibilización central (dolor profundo musculoesquelético, respuesta subóptima a opioides, susceptibilidad a otros síndromes dolorosos como cefaleas). Con la hipótesis del control del factor vasooclusivo del dolor se inició Crizanlizumab, por su beneficio demostrado en prevenir la vasooclusión, que aunque sin repercusión clara en el síndrome doloroso de la paciente (probablemente por sensibilización central y/o periférica), ejerció su efecto preventivo de la fisiopatología vasooclusiva, como demuestra la causalidad entre la interrupción del fármaco y el desarrollo de un evento vasooclusivo serio como la amaurosis fugax, que motivó su reinicio.

Ayudas o fuentes de financiación del trabajo: ninguna.

PO-084

HEMOGLOBINA HASHARON. UNA HEMOGLOBINOPATÍA CON PERFIL ELECTROFORÉTICO SIMILAR A LA HB S. IMPORTANCIA EN EL CRIBADO NEONATAL.

Narvaez Flores Camila¹, Remacha Sevilla, Angel¹, Serra Ferrer, Marta¹, Bernal Noguera, Sara¹, Rojas Rodríguez, Esther¹, Leoz Allegretti, Pilar¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

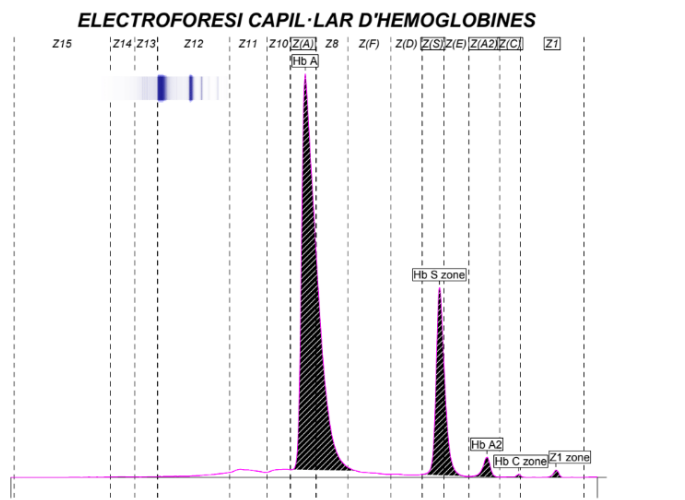


Figura 1. Estudio de hemoglobinas: Mediante electroforesis capilar, la concentración de Hb A2 fue de 1,8 % y se detecta la presencia de una Hb en la zona S con una concentración del 20%

Introducción: Las hemoglobinopatías (Hbp) son trastornos genéticos que afectan la estructura o la producción de la molécula de hemoglobina (Hb). Es importante realizar un diagnóstico correcto para después dar el consejo genético adecuado. Esto es más relevante en las que se pueden confundir con Hbp prevalentes de gran impacto clínico, sobre todo la Hb S.

Métodos: Se presenta un caso con una Hbp con migración electroforética similar a la Hb S.

Resultados (caso clínico): Paciente varón de 28 años derivado para estudio de posible hemoglobina S. Natural de Argentina con ascendencia de origen judío, sin antecedentes médicos y familiares de importancia. Asintomático y con exploración física normal.

Se realiza analítica: Hb de 181 g/L con VCM de 86,3 fL. Perfil férreo normal y no se observan datos de hemólisis.

Estudio de hemoglobinas: Mediante electroforesis capilar, la concentración de Hb A2 fue de 1,8 % y se detecta la presencia de una Hb en la zona S con una concentración del 20%. Se realiza confirmación mediante electroforesis en medio ácido y alcalino: el patrón de migración electroforética de la Hb es compatible con la presencia de una Hb en zona S en ambos medios.

Estudio genético: dada la concentración tan baja de la teórica Hb S, sin microcitosis, se realiza un estudio genético. Mediante la secuenciación por Sanger se estudia el gen *HBB* que descarta una Hb S. En los genes alfa (*HBA1* y *HBA2*), se detecta un cambio de nucleótido c.142G>C en el gen *HBA2* en heterocigosis que predice la substitución de un aminoácido por otro en la proteína codificada por este gen [p.(Asp48His)]. Este cambio es compatible con una Hemoglobina Hasharon.

Conclusiones: La Hb Hasharon es una variante de Hb por una mutación en el gen de la globina alfa, sin manifestaciones clínicas, descrita en familias de origen judío. En nuestro paciente, debido a la presencia de una Hb <30% en zona de la banda S, se orientó inicialmente como posible Hb S y una alfa talasemia. El diagnóstico diferencial entre Hb Hasharon y Hb S es difícil porque a nivel electroforético son indistinguibles.

La concentración baja de la Hb en posición S sin microcitosis fueron claves para efectuar el estudio genético que es la única prueba que los puede diferenciar. Se descartó la Hb S y se confirmó la presencia de Hb Hasharon. Estos hallazgos son relevantes de cara al cribado neonatal y al consejo genético.

Figura 1. Estudio de hemoglobinas: Mediante electroforesis capilar, la concentración de Hb A2 fue de 1,8 % y se detecta la presencia de una Hb en la zona S con una concentración del 20%.

PO-085

HEMOGLOBINOPATÍA S HOMOCIGOTA ASOCIADA A HEMOGLOBINOPATÍA OLEANDER

Escribano Serrat Silvia¹, Sánchez Muñoz Raquel², Estival Monteliú Pablo¹, Gulino Horacio Martín¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Calo Pérez Aida¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Cucharero Martín Javier¹, Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Hervás González Irene¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹,

Tabla 1. Datos hematimétricos y cuantificación de hemoglobinas.

Datos hematimétricos y cuantificación de hemoglobinas			
Hematimetría		Cuantificación de hemoglobinas (%)	
Hemoglobina	79 g/L	HbS	57
Hematocrito	24,2%	HbA2	2,0
Volumen corpuscular medio	87,6 fL	HbF	21,3
Hemoglobina corpuscular media	28,7 pg	HbC	11
Ancho de distribución eritrocitaria	25,2%	Zona Hb E	2,3
		Zona Hb Z1	0,5

Montañés María Ángeles³, Recasens Valle³, Ropero Gradilla Paloma¹, Martínez Nieto Jorge¹, Rochas López Sara¹, González Fernández Fernando Ataúlfo¹, Benavente Cuesta Celina¹

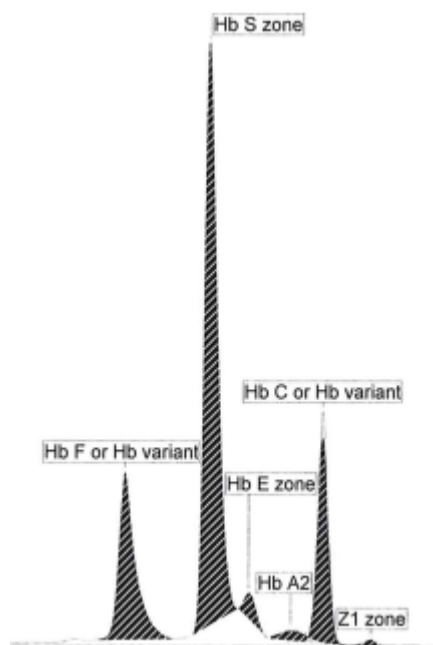
¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital Torrecárdenas; ³Hospital Miguel Servet

Introducción: Las hemoglobina S (HbS) constituye la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo y por sus graves consecuencias clínicas es muy importante su correcto diagnóstico. La electroforesis capilar (EEFc) de hemoglobinas (Hb) y la high performance liquid chromatography (HPLC) suelen ser técnicas suficientes para la identificación de la HbS sin necesidad de recurrir a técnicas moleculares. Sin embargo, la asociación con una variante estructural de cadena α de globina dificulta la interpretación de los resultados de las EEFc y HPLC al formarse una Hb con las dos variantes anormales de cadena β y α de globina.

Objetivo: Se expone el primer caso de asociación de HbS en estado homocigoto con la Hb Oleander.

Materiales y Métodos: Paciente de 12 años, diagnosticada de drepanocitosis en tratamiento con hidroxiurea, remitida para estudio de hemoglobinopatías. La EEFc se realizó por MiniCab Sebia. El análisis molecular del cluster β se realizó secuenciación de Sanger automática del gen β globina (ABI Prism™ dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready). El análisis del gen α se realizó mediante PCR multiplex (Alpha Globin Strip Assay kit).

Resultados: Los datos hematimétricos y los porcentajes de Hb se muestran en la Tabla 1. El histograma de la EEFc está representado en la Figura 1. El estudio molecular mostró la presencia de una mutación GA-G>GTG en el codón 6 del 1º exón del gen β en estado homocigoto que determina el cambio de aminoácido glutámico por valina en la posición



6 de la cadena β. Así como una mutación GAG>CAG en el codón 116 del 3º exón del gen α2 en estado heterocigoto que determina el cambio de aminoácido ácido glutámico por glutamina en la posición 4 de la región entre hélices GH de la cadena α.

Conclusiones: La HbS (β6(A3)Glu-Val) es una variante estructural de la HbA causada por la sustitución de un ácido glutámico por una valina en la posición 6 de la cadena β. A consecuencia de ello se produce un exceso de cargas positivas que dará lugar, en condiciones de desoxigenación, a su cristalización y polimerización en el interior del eritrocito produciendo hemáties en forma de hoz o falciformes. Se conoce como anemia falciforme al estado homocigoto de la HbS o su combinación con otras hemoglobinopatías o talasemias.

La Hb Oleander (α116(GH4)Glu-Gln) es una variante de la Hb caracterizada por la sustitución de un ácido glutámico por glutamina en la posición 116 de la cadena α. Fue descrita por primera vez en 1981 durante un programa de screening a un recién nacido y su madre, ambos de raza negra. No se ha asociado con alteraciones en los recuentos hematimétricos ni con sintomatología. En ausencia de otras alteraciones, su migración electroforética es similar a la de la HbA o de la HbS.

La combinación de ambas variantes, no descrita hasta el momento, produce diversos picos en la EEFc por la combinación de las diferentes cadenas de globina presentes. De este modo, la unión de las cadenas α no mutadas con las cadenas γ y δ producen los picos correspondientes a la HbF y HbA2. Las combinaciones de la cadena α mutada con las cadenas β^s, γ y δ dan lugar a los picos C, E y Z1, respectivamente. La interpretación de la EEFc en las combinaciones de hemoglobinopatías puede resultar compleja, siendo de especial importancia en estos casos el análisis molecular.

PO-086

UTILIDAD DEL ESTUDIO MOLECULAR COMO MÉTODO DE CONFIRMACIÓN EN EL CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDAD FALCIFORME EN DOS PACIENTES CON GAMMA-TALASEMIA

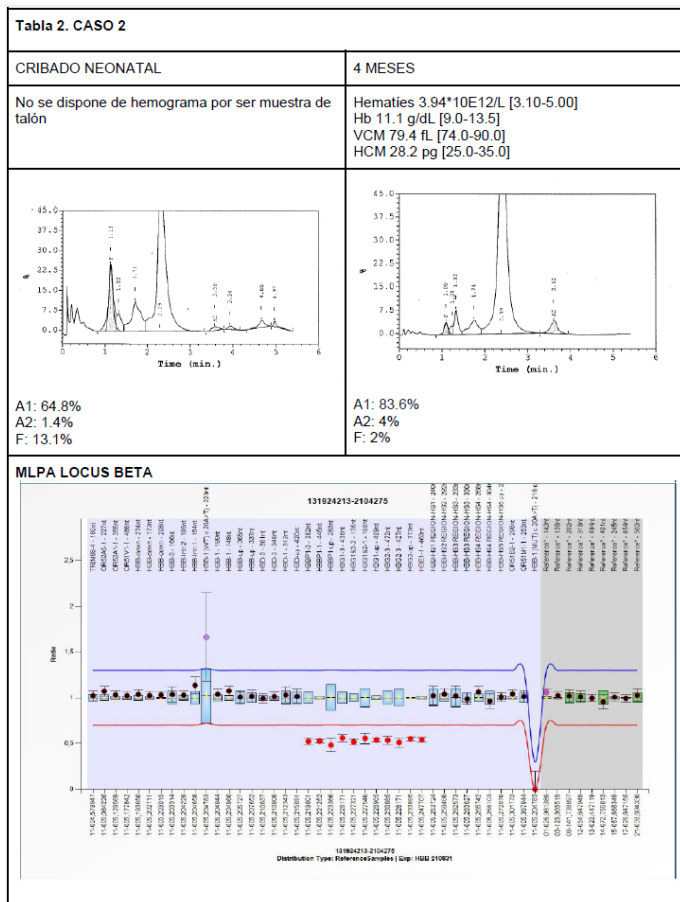
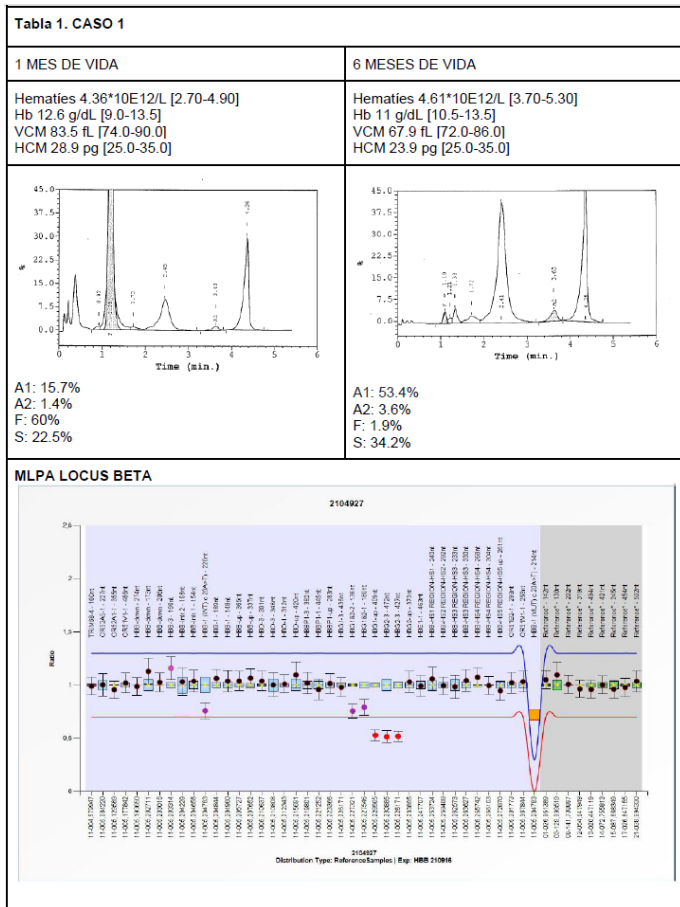
Blanco Álvarez Adoración¹, Francés Aracil Eva², Conesa Milian Laura³, Prieto Grueso Montserrat⁴, Urban Giral Susana; Tazón Vega Bárbara; Ortuño Cabrero Ana⁴, Collado Gimbert Anna⁵, Espinosa López Blanca⁵, Velasco Puyó Pablo⁵, Ortega Blanco Margarita⁶, Idrizovic Amira⁷, Argudo Ramírez Ana⁸, González de Aledo-Castillo José Manuel⁸, Mañu Pereira María del Mar⁷, Beneitez Pastor David⁴

¹Servicio de Hematología Clínica, Unidad de Genética Molecular Hematológica, Sección de Diagnóstico Hematológico, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Doctor Peset; ³Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁴Servicio de Hematología Clínica, Unidad de Eritropatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁵Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁶Servicio de Hematología Clínica, Unidad de Citogenética, Sección de Diagnóstico Hematológico, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁷Grupo de Investigación Traslacional en Anemias Raras del grupo de Cáncer infantil y enfermedades hematológicas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VIHR), Hospital Universitari Vall d'Hebron ERN-EuroBloodNet Member; ⁸Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La enfermedad de células falciformes (ECF) es un grupo de enfermedades autosómicas recesivas causadas por variantes patogénicas en el gen HBB caracterizándose por hemólisis y episodios de oclusión vascular. El programa de cribado neonatal (CN) de ECF en Cataluña se inició en enero 2015. En 2018 se publicaron las recomendaciones europeas del CN de ECF que recomendaban los métodos bioquímicos como primera opción y aceptaban el uso de métodos alternativos siempre que demostraran la misma sensibilidad y especificidad [Lobitz, S et al. 2018]. En este trabajo presentamos dos casos falsos positivos de CN donde la confirmación por métodos moleculares descarta el diagnóstico ECF y permite el diagnóstico de g-talasemia.

Métodos: El Servicio de Bioquímica y Patología del Hospital Clínic de Barcelona centraliza el análisis de las muestras de cribado neonatal de ECF en Cataluña mediante electroforesis capilar (Sebia Hipania, Capillarys 2). Todos los casos cribados con una detección positiva se derivan a la unidad clínica de referencia del Hospital Universitari Vall d'Hebron donde se complementa el estudio por HPLC (Bio-Rad Variant II) y electroforesis (Sebia Hispania, Hydrasis). De forma concomitante se realiza estudio molecular por secuenciación de HBB y el estudio de mutaciones prevalentes de a-talasemia (ViennaLab, a-Globin StripAssay).

Además, los casos cribados en los que se detecta alguna alteración sugestiva de hemoglobinopatía aunque no sea compatible con ECF, también



son derivados a la unidad de confirmación clínica. En estos casos, el estudio molecular se orienta según los hallazgos del estudio convencional incluyendo secuenciación de HBB, HBA2, HBA1, MLPA de locus alfa y beta (SALSA MLPA Probemix P140-CI HBA/P102-DE HBB, MRC-Holland).

Resultados: CASO1: Varón 1 mes de edad con CN positivo de ECF. El HPLC orientó el paciente como HbS/B+, y el estudio molecular detectó la variante HBB:c.20A>T en heterocigosis y la delección de 3,7Kb del locus alfa. Debido a la discrepancia entre resultado convencional y molecular, se amplió el estudio de MLPA locus beta que confirmó la variante c.20A>T heterocigosis y detectó la delección del gen HBG2 en heterocigosis que causa g-talasemia (Tabla 1).

El estudio de los progenitores detectó en el padre el mismo genotipo (B/Bs, GgGA/-GA, aa/-3,7kba) con fenotipo de rasgo falciforme. En la madre no encontró alteraciones en los genes estudiados.

Caso 2: Varón 4 meses de edad remitido por sospecha de variante estructural sin poder determinar su relevancia. La secuenciación de HBB, HBA2 y HBA1 no detectó variantes patogénicas ampliándose el estudio de MLPA locus beta que detectó una delección mayor de 14,9 Kb en heterocigosis causante de la pérdida de HBG2 y HBG1 (Tabla 2) diagnosticándose de g-talasemia, que no presenta repercusión clínica en edad adulta.

Conclusiones: El estudio molecular de los cribados neonatales con resultado positivo nos permite identificar posibles falsos positivos (caso 1), evitando visitas y tratamientos que el paciente no requiere. Y en aquellos con resultado no concluyente por técnicas convencionales, permite identificar de manera precoz otras hemoglobinopatías (caso 2) que pueden ser clínicamente relevantes y que, por tanto, se pueden beneficiar de un inicio de seguimiento y tratamiento temprano.

PO-087

HEMOGLOBINA D-IRÁN

Gulino Horacio Martín¹, Escribano Serrat Silvia¹, Estival Monteliú Pablo¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Colas Lahuerta Blanca¹, Calo Pérez Aida¹, Cucharero Martín Javier¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Del Campo Balguezras Gonzalo¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Hervás González Irene¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹, González Fernández Fernando Ataúlfo¹, Roperio Gradilla Paloma¹, Martínez Nieto Jorge¹, Rochas López Sara¹, Benavente Cuesta Celina¹, Liébana José²

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital Comarcal de Melilla

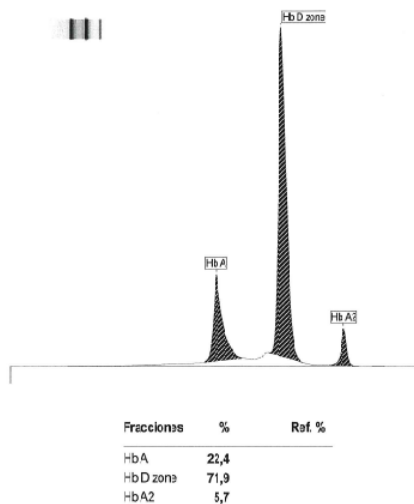
Introducción: Las hemoglobinopatías son un grupo de alteraciones hereditarias en las que existe una producción o estructura anómala de la molécula de hemoglobina. Se encuentran entre las enfermedades hereditarias más comunes en todo el mundo. Aquellas que producen hemoglobina anómala se denominan hemoglobinopatías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

Materiales y métodos: Presentamos el caso de un paciente subsahariano remitido desde Melilla tras hallazgo casual de una HbA2 del 93% en el análisis de dicha ciudad. La separación y cuantificación de las hemoglobinas se realizaron por high performance liquid chromatography (HPLC) Variant (Biorad) y electroforesis capilar Minicab Sebia (EEFc). La caracterización molecular se realizó mediante secuenciación de Sanger automática del gen beta globina (ABI Prism dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready). El análisis del gen alfa se realizó mediante PCR múltiplex (Alpha Globin Strip Assay kit).

Resultados: El paciente presentó una Hb 13.9 g/dl, Hto 43% y VCM 75.8 fl. En el HPLC se detecta una HbA2 del 73.3% y HbF del 1% (figura 1), y en la electroforesis capilar se detecta HbA 22.4%, HbA2 5.7% y HbD del 71.9% (figura 2). El estudio molecular presentó la mutación GAA>CAA en el codón 22 del 1º exón del gen beta en estado heterocigoto que determina el cambio de aminoácido ácido glutámico por glutamina en la posición 4 de la hélix B de la cadena beta codificada por el alelo mutado, correspondiente a la Hemoglobina D-Irán, y en el codón 24 presenta la mutación GGT>GGA en estado heterocigoto que no origina cambio de aminoácido, sin embargo este cambio T>A activa un sitio de splicing 5' en los codones 24, 25 y 26: GGT GGT GAG>G-GA G-GT GAG, comportándose como una beta+ talasemia (figura 3). Asimismo se detecta una alfa+ talasemia heterocigota asociada.

Conclusión: La Hemoglobina D-Irán es una variante estructural de la hemoglobina resultante de la sustitución de glutamina por glutamato en el codón 22 (GAA>CAA, Glu>Gln) del gen de la beta globina. Esta hemoglobinopatía fue reportada por primera vez en 1973 en una familia de la parte central de Irán. La Hemoglobina D-Irán es clínicamente

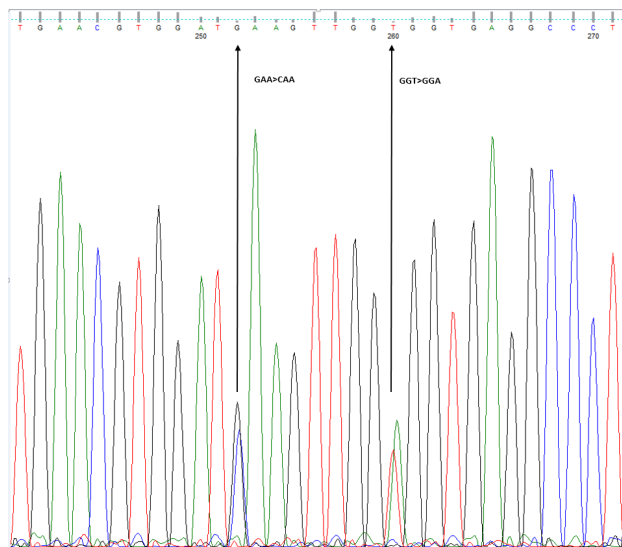
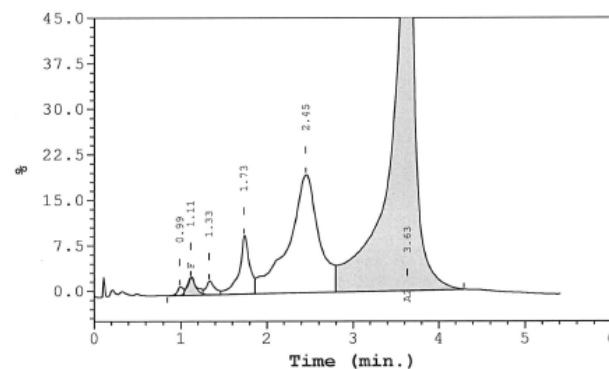
ELECTROFORESIS DE CAPILAR HEMOGLOBINAS



F Concentration = 1.0 %
A2 Concentration = 73.3* %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



silente en su estado heterocigoto, con un curso clínico asintomático, una concentración normal de hemoglobina, morfología normal de los glóbulos rojos y ausencia de cuerpos de inclusión. En los casos homocigotos la Hemoglobina D-Irán puede presentarse con anemia, poiquilicitosis y hemólisis leve. En el caso de nuestro paciente su asociación con una beta+ talasemia, pese a que la mayor parte de la hemoglobina correspondiese a la D Irán, su expresión fenotípica es de una beta+ talasemia, por lo que generalmente estos casos de doble heterocigotos no se diagnostican hasta que el paciente acude para el diagnóstico o tratamiento de la talasemia.

PO-088

VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA EN EMBARAZADA CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES: PRIMER CASO DESCRITO.

Camuña Correa Javier¹, Cerrillos González Lucas¹, Cid Marín Mónica¹, Blázquez Goñi Cristina¹, Jiménez Jambriña Margarita¹, Pérez-Simón Jose Antonio¹, Payán-Pernía Salvador¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La mayor prevalencia de la enfermedad de células falciformes (ECF) y su mejor manejo hacen que el embarazo en mujeres con la enfermedad sea en nuestro medio cada vez más frecuente. La ECF aumenta el riesgo de complicaciones maternofetales; un estudio objetivó mala perfusión vascular materna en el 40% de las placentas. Los procedimientos quirúrgicos se han asociado a un aumento de complicaciones en la ECF, y el riesgo de infección asociado a la cesárea también podría ser mayor.

Metodología y Descripción del Caso: Se trata de una mujer de 31 años afecta de hemoglobinopatía S homocigota, que había suspendido el tratamiento con hidroxiaurea en abril de 2020 por decisión propia, y que se quedó embarazada en enero de 2021. Previamente, no presentaba episodios de dolor recurrentes ni se objetivaban signos de afectación orgánica crónica. En la semana 35ª se comprobó presentación pelviana del feto. En una reunión multidisciplinar que implicó a anestesiología, obstetricia y hematología (eritropatología y banco de sangre), se decidió proponer a la paciente la realización de versión cefálica externa (VCE) con la intención de evitar el parto por cesárea. Se realizó una búsqueda en Pubmed ("Cephalic version" AND "sickle cell") de la que no se obtuvieron resultados. Tampoco se encontró alusión a dicho procedimiento en las principales guías internacionales sobre la enfermedad.

El día antes del procedimiento (resultados en la tabla 1) se transfundió un concentrado de hematíes para disminuir la Hb S sin sobrepasar una Hb total en torno a 10 g/dL. El escrutinio de anticuerpos irregulares fue negativo y se transfundió respetando los fenotipos Rh completo y Kell. La VCE se realizó de forma exitosa (37+3) bajo monitorización fetal y materna, incluyendo registro cardiotocográfico, tras 30 minutos de perfusión de ritodrine (tocolítico) y guiada mediante ecografía. Se utilizó la técnica de volteo hacia detrás. Los resultados de la analítica posterior se recogen en la tabla 1. Se mantuvo la monitorización durante una hora. Se administró gammaglobulina anti-D por vía intramuscular tras el procedimiento (paciente Rh negativa). Al día siguiente se comprobó la permanencia del feto en posición cefálica. Diecisiete días tras la VCE (40+0), y un día antes de la inducción electiva del parto prevista, la paciente acudió por pródromos. De forma precoz, antes del inicio de la fase activa de parto, se administró anestesia epidural. La presentación cefálica del feto permitió el parto natural tras inducción con prostaglandina vaginal. La Hb era de 9,3 g/dl y no se realizó transfusión.

Discusión Y Conclusiones: La VCE es un procedimiento por el que se modifica la posición fetal hacia cefálica por medio de la mani-

pulación externa del abdomen materno. Su efectividad oscila en torno al 60% y el riesgo de complicaciones fetales graves como abruptio o pérdida fetal es escaso (0.19%), lo que sumado a los beneficios del parto vaginal y a un posible aumento de los riesgos de la cesárea en las mujeres con ECF hacen que sea una opción particularmente atractiva en ECF para lograr el parto natural.

En ausencia de información al respecto en la literatura médica, nuestro caso ilustra por primera vez la seguridad y eficacia del procedimiento en una embarazada con ECF, siendo el manejo multidisciplinar clave del éxito.

PO-089

DETECCIÓN DE UN RASGO FALCIFORME A PARTIR DE LA OBSERVACIÓN DE DREPANOCITOS EN EL SEDIMENTO URINARIO

Francés Aracil Eva¹, Conesa Milian Laura², Ortuño Cabrero Ana³, Blanco Álvarez Adoración⁴, Tazón Vega Bárbara⁴, Garriga Edo Sarai², González Silva Gonzalo², Prieto Gueso Montserrat³, González Crespo Miriam³, Ruiz Altarejos Joaquín², Felipe Fernández M^a Pilar², Altimiras Vasco Lidia⁴, Collado Gimbert Anna⁵, Espinosa López Blanca⁵, Idrizovic Amira⁶, Mañú Pereira María del Mar⁶, Beneitez Pastor David³

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Doctor Peset; ²Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ³Servicio de Hematología Clínica, Unidad de Eritropatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁴Servicio de Hematología Clínica, Unidad de Genética Molecular Hematológica, Sección de Diagnóstico Hematológico, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁵Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁶Grupo de Investigación Traslacional en Anemias Raras del grupo de Cáncer infantil y enfermedades hematológicas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron ERN-EuroBloodNet Member

Introducción: La enfermedad de células falciformes (ECF) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente a nivel mundial, con un aumento importante en nuestro país en los últimos años por flujo migratorio. Se debe a una mutación en el codón 7 [c.20A>T]; p.Glu7Val] del gen *HBB* que codifica la cadena β de la hemoglobina (Hb) y genera una proteína de menor solubilidad que polimeriza en los hematíes formando drepanocitos. La médula renal reúne condiciones ideales para dicha falciformación debido a su baja presión parcial de oxígeno, elevada osmolaridad y pH ácido. Esto provoca daño vascular que se traduce en afectación renal, siendo una de las complicaciones frecuentes en pacientes con

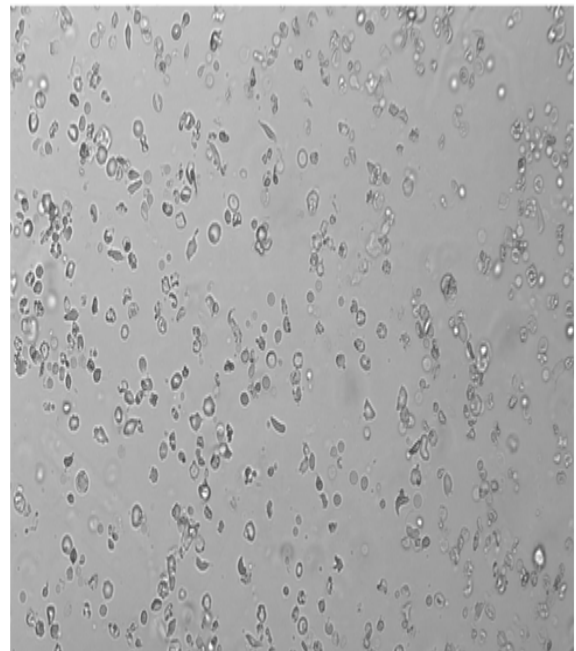


Figura 1. Sedimento urinario con presencia de un 30% de hematíes dismórficos y abundantes de aspecto falciforme.

Tabla 1. Datos analíticos. *Electroforesis capilar (Capillarys 2 Flex Piercing, Sebia, Lisses, Francia).

	Pretransfusional	Posttransfusional
Hemoglobina (g/dL)	8,9	9,5
Hematocrito (%)	25	28
Hemoglobina S (%)*	89,5	71,6
Hemoglobina A (%)*	0,0	19,6
Hemoglobina A ₂ (%)*	2,8	2,8
Hemoglobina F (%)*	7,7	6,0

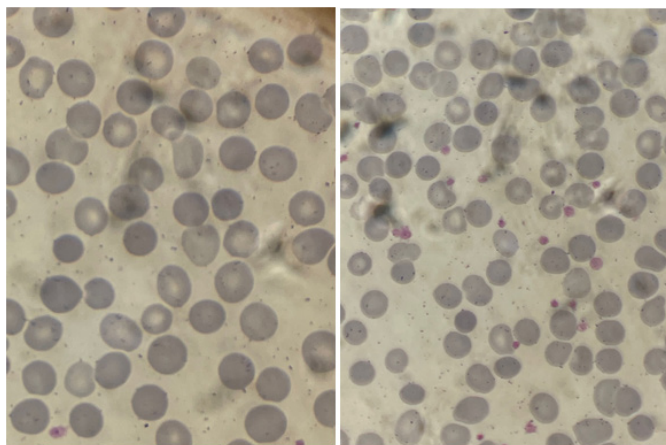


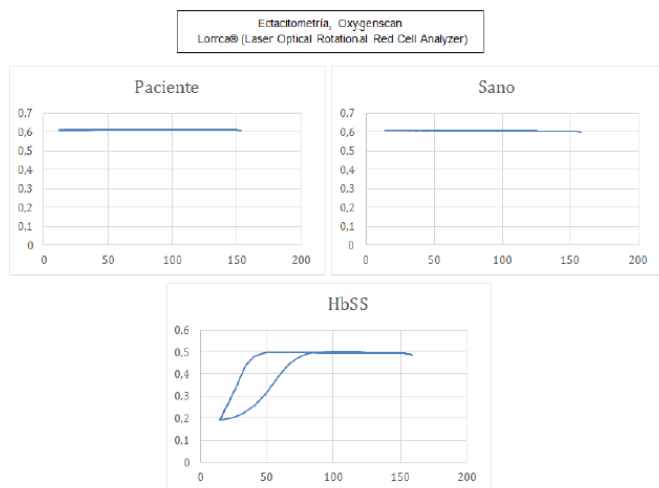
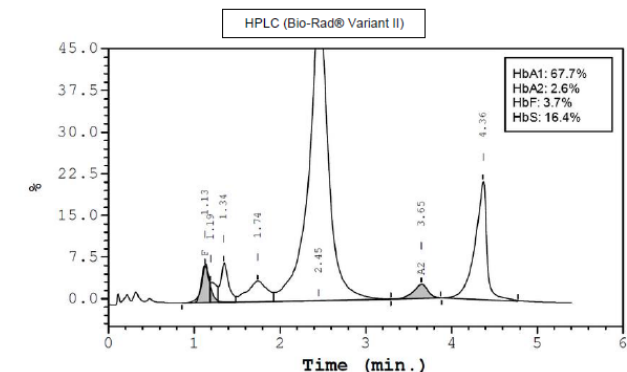
Figura 2. Extensión de sangre periférica.

ECF. Los portadores de rasgo falciforme en general se consideran sanos o asintomáticos pero no están exentos de complicaciones a nivel renal como hipostenuria, hematuria, glomerulopatía o cáncer medular renal.

Métodos: Descripción del caso de una niña de 2 años y 5 meses que acude a Urgencias por fiebre persistente con clínica catarral, edemas, hematuria macroscópica e hipertensión. En este contexto, es diagnosticada de síndrome nefrítico con sospecha de glomerulonefritis y, como hallazgo casual, se observan drepanocitos en el sedimento urinario. Se comenta con la unidad de eritropatología y se completa estudio de hemoglobinopatías mediante HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución) (Bio-Rad Variant II) y electroforesis a pH alcalino y ácido (Sebia Hispania, Hydrasis). Se realiza ectactimetría, Oxygenscan (Lorrcac).

Resultados: La paciente presenta como únicos antecedentes consanguinidad (padres primos).

Figura 3. Resultado estudio hemoglobinas



En el hemograma destaca Hb 6.3 g/dL con VCM 84.5 fL, HCM 26.5 pg y reticulocitos $66 \times 10^9/L$. Por anemia grave, se transfunde 2 concentrados de hematías. Asocia leucocitosis $12.83 \times 10^9/L$ (neutrófilos $6.3 \times 10^9/L$; linfocitos $5.2 \times 10^9/L$) y plaquetas $522 \times 10^9/L$. No hay elevación de los reactantes de fase aguda ni alteración de la función renal, pero presenta proBNP 18408 pg/mL, proteinuria (11004 mg/g creatinina) y hematuria macroscópica con hematías falciformes (Figura 1).

Sin embargo, la morfología de la serie roja en sangre periférica no muestra alteraciones (Figura 2).

Se amplía estudio de hemoglobinopatías cuyo resultado (figura 3) es sugestivo de hemoglobina S heterocigota con porcentaje menor del esperado por antecedente de transfusión (HbS 16,4%). El estudio de ectactimetría es normal. Se realiza estudio familiar, sin obtener datos de la madre. El padre presenta HPLC y hemograma compatibles con rasgo falciforme, mientras que en la hermana sugiere alfa-talasemia. Los tres pacientes están pendientes del estudio molecular.

La paciente mejora progresivamente con tratamiento diurético, antihipertensivo y corticoides. La biopsia renal permite el diagnóstico definitivo de glomerulonefritis postinfecciosa y hallazgo casual de rasgo drepanocítico.

Conclusiones: La detección de hematías falciformes en sangre periférica es habitual en ECF, sin embargo, el hallazgo de estos elementos en orina es inusual y debe hacernos sospechar dicha hemoglobinopatía.

Estos hallazgos morfológicos en orina de un sujeto portador junto a que cada vez más se describe en la literatura diferentes complicaciones de los mismos, en especial a nivel renal, ponen de relieve que quizás no deberíamos considerarlos como sanos. En este sentido consideramos que más allá del consejo genético convendría incidir en algunas situaciones especiales (ejercicio extenuante, altitud, situaciones hipoxia, anestesia general) que pueden desencadenar o agravar manifestaciones patológicas en especial a nivel renal.

En el caso que nos ocupa, frente a la complicación renal sufrida, cabría preguntarse si la condición de portadora pudo contribuir en la peor evolución clínica que presentó.

PO-090

ASOCIACIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍA PORTO-ALEGRE, HEMOGLOBINOPATÍA GRANGE-BLANCHE Y β -TALASEMIA

Escibano Serrat Silvia¹, Gulino Horacio Martín¹, Estival Monteliú Pablo¹, Calo Pérez Aida¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Cucharero Martín, Javier¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Hervás González Irene¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹, Sánchez Muñoz Raquel², Ropero Gradilla Paloma¹, Martínez Nieto Jorge¹, Rochas López Sara¹, Carbonell Marina³, Regidor Diana³, Puigví Laura³, Ruiz Miriam³, Massaro María Teresa³, González Fernández Fernando Atáulfo¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital Torrecárdenas; ³CLILAB DIAGNÒSTICS Laboratorio de Vilafranca

Introducción: Las hemoglobinopatías son producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de la síntesis de las cadenas de globina, clasificándose como talasemias o hemoglobinopatías estructurales, respectivamente. Se consideran comunes aquellas cuya prevalencia supera el 1% en determinadas poblaciones y comprenden la HbS, HbC, HbE y las α y β talasemias. Sin embargo, la mayoría son silentes y de baja prevalencia, siendo identificadas en el transcurso del estudio de las comunes.

Objetivo: Se expone el primer caso de asociación de las hemoglobinopatías Porto-Alegre (PA) y Grange-Blanche (GB), junto con una β -talasemia.

Materiales y métodos: Mujer de 55 años remitida para estudio de talasemias. La electroforesis capilar se realizó por MiniCab Sebia (EEFc). El análisis molecular del clúster β se realizó secuenciación de Sanger automática del gen β globina (ABI Prism™ dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready). El análisis del gen α se realizó mediante PCR multiplex (Alpha Globin Strip Assay kit).

Resultados: Los datos hematimétricos y los porcentajes de hemoglobinas (Hb) se muestran en la *Tabla 1*. La EEFc está representada en la *Figura 1*. El estudio molecular mostró una mutación TCT>TGT en el codón 9 del 1º exón del gen β en estado heterocigoto que determina el cambio de aminoácido serina por cisteína en la posición 6 de la hélix A de la cadena β , así como una mutación GCC>GTC en el codón 24 del 1º exón del gen β en estado heterocigoto que determina el cambio

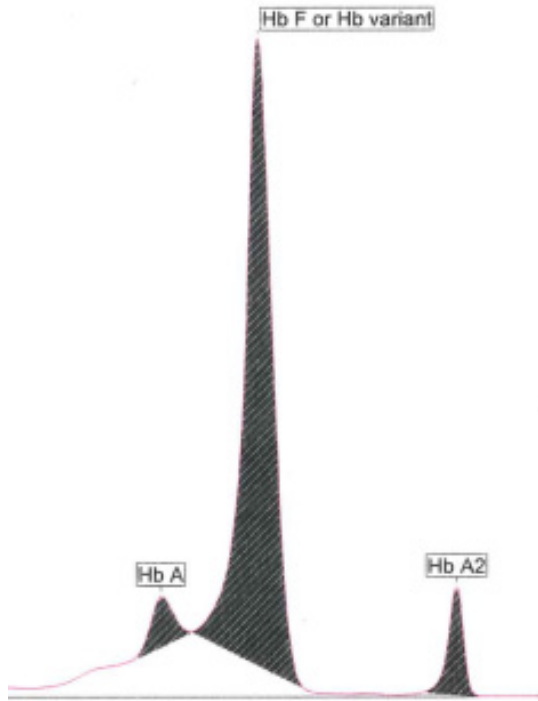


Figura 1. Electroforesis capilar.

de aminoácido alanina por valina en la posición 9 de la hélix B de la cadena β. Además, se detectó una mutación C>G en el nucleótido 745 en el 2º exón de la cadena β, compatible con una β-talasemia heterocigota asociada. Se descartaron deleciones y mutaciones puntuales en el clúster α.

Conclusiones: La Hb PA (β9(A6)Ser-Cys) es una variante caracterizada por la sustitución de una serina por cisteína en la posición 6 de la cadena β. Desde su descripción en 1963 en una familia caucásica brasileña, se han identificado numerosos casos incluyendo asociaciones con β-talasemia y otras hemoglobinopatías. Presenta una migración electroforética similar a la HbF por EEFC, tendencia a oligomerizar mediante la formación de enlaces covalentes y un incremento en la afinidad por el oxígeno.

La Hb GB (β27(B9)Ala-Val) es una variante caracterizada por la sustitución de una alanina por valina en la posición 27 de la cadena β. Fue identificada por primera vez en el año 1987 en una familia portuguesa. Su conformación le otorga alta afinidad por el oxígeno. Su migración electroforética es similar a la HbA por EEFC.

En nuestro caso, la Hb PA conforma el 83,3% de las Hbs circulantes, mientras que la Hb GB representa el 4,4%. La expresión concomitante de ambas hemoglobinopatías indica que sus localizaciones son en trans. Además, la expresión disminuida de la Hb GB respecto a la Hb PA, sugiere que la primera se encuentra en cis respecto a la mutación condicionante de la β-talasemia, siendo ésta la causante de la producción disminuida

Tabla 1. Datos hematimétricos y cuantificación de hemoglobinas.

Datos hematimétricos y cuantificación de hemoglobinas			
Hematimetría		Cuantificación de hemoglobinas (%)	
Hematíes	6,79 x 10 ¹² /L	HbA	4,4
Hemoglobina	122 g/L	HbA2	7,5
Hematocrito	42%	HbF	83,3
Volumen corpuscular medio	62,20 fL		
Hemoglobina corpuscular media	18 pg		
Ancho de distribución eritrocitaria	18,30%		

de esta variante. Pese a que se tratan de dos hemoglobinopatías de alta afinidad el paciente no presenta poliglobulia debido a la existencia de β-talasemia asociada. Es por esto que el fenotipo corresponde a un rasgo talasémico, destacando un aumento mayor de lo esperado de la HbA2 en probable relación con la menor afinidad de las cadenas de globina variantes por las cadenas α, que facilita la formación de los tetrámeros αδ.

PO-091

DREPANOCITOS EN ORINA COMO CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO DEL RASGO FALCIFORME

Vázquez Rodríguez Marcela Cecilia¹, Ordóñez García María¹, Seco Moro María Noelia¹, Martínez Rodríguez María¹, Cerrato Salas Mariana¹, Sánchez Calero-Guillarte Jorge¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

Introducción: En España, en poblaciones con mayor flujo de inmigración los pacientes con rasgo falciforme (RF) representan aproximadamente el 0.4% de los nacidos. Considerada históricamente una situación benigna, en los últimos años se han descrito complicaciones asociadas al riesgo de falciformación. La hematuria es la manifestación renal más frecuente en la enfermedad de células falciformes (ECF) y se ha descrito sobre todo en el rasgo falciforme, más que en la forma homocigota. Normalmente es indolora, asintomática, autolimitada e inusualmente microscópica (probablemente infradiagnosticada). Generalmente, el sangrado es unilateral procedente del riñón izquierdo pues anatómicamente la vena renal izquierda está sometida a mayor presión, lo que aumenta la hipoxia relativa en la médula renal, y favorece la falciformación. Presentamos un caso de diagnóstico fortuito de rasgo falciforme a partir de un sedimento de orina patológico con hemograma normal.

Caso Clínico: Mujer de 19 años de ascendencia materna guineana que acude a Urgencias por dolor abdominal en hipogastrio sin signos de peritonismo ni otra clínica acompañante. Se realiza sedimento de orina donde se observa intensa hematuria que dificulta la visión de otros elementos formes, y alto número de hematíes dismórficos con apariencia de drepanocitos (Figura 1). El hemograma de la paciente era normal con Hemoglobina:13.3g/dl, Hematocrito:39.3%, VCM 82.3fl, CHCM: 34.9d/dl, HCM: 27.7pg, plaquetas:316000 y leucocitos:7400 con fórmula normal. Sin alteraciones morfológicas de serie eritroide en el frotis de sangre periférica. Se realizó test de falciformación que resultó positivo y electroforesis capilar de hemoglobinas donde se observó presencia de banda anormal, compatible con HbS en un 35.5% y HbA disminuida (55%) (Figura 2). El resto de la analítica, incluyendo función renal, parámetros de hemólisis y reactantes de fase aguda fueron normales. Al interrogatorio la paciente comentaba episodios de dolor similares, en relación con el periodo menstrual. Una vez controlado el dolor, se dio el alta con diagnóstico de dismenorrea y se derivó a consultas de Hematología para completar estudio. Durante el seguimiento se repitió sedimento de orina que resultó normal, se mantuvo sin alteraciones en hemograma y se solicitó ecografía abdominal que no mostró alteraciones del aparato

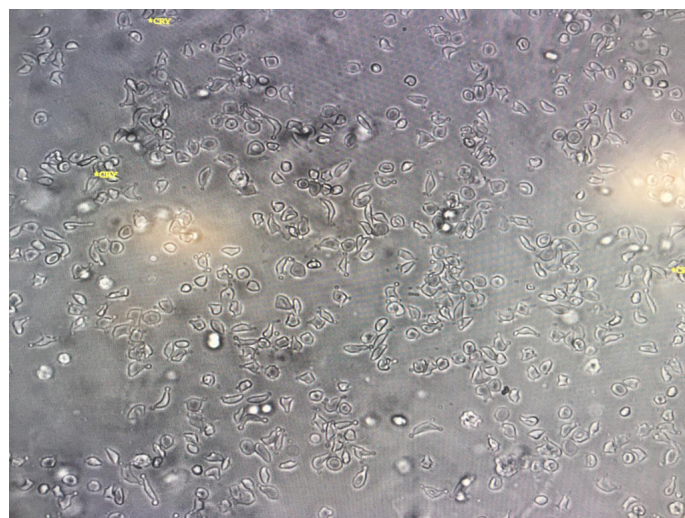


Figura 1. Sedimento urinario con células falciformes

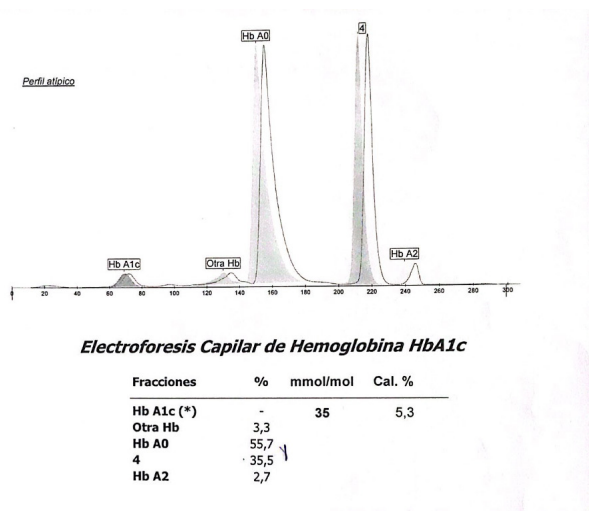


Figura 2. Electroforesis de Hb. * 4: HbS

urinario que justificaran hematuria. Se confirmó con estudio genético Hemoglobinopatía S en estado heterocigoto y se descartó alfa-talasemia asociada.

Discusión: En el RF la hematuria puede deberse a la extravasación de hematíes en el túbulo renal o ser secundaria a necrosis papilar renal (50%). Siempre se deben descartar otras causas habituales como ITU o litiasis y en caso de hematuria continuada o persistente, sobre todo macroscópica deben excluirse otras causas más graves, asociadas al RF como crisis falciforme renal, ERC o carcinoma medular. Por todo esto es importante identificar en el laboratorio hallazgos sugerentes de RF, pues generalmente presentan hemograma normal, salvo que asocien otra alteración genética (Ej: talasemia). Dada la incidencia de hematuria en pacientes con RF, se podría plantear un sedimento, al tratarse de una prueba de bajo coste, como cribado de RF en poblaciones provenientes de regiones con alta incidencia de HbS, sin embargo, que resulte normal, no lo descarta.

Conclusión: En nuestro caso, la hematuria microscópica como única alteración analítica fue lo que condujo al diagnóstico de RF. Por lo tanto, aunque el sedimento de orina no se pueda recomendar como método de cribado para la detección masiva de RF, en caso de objetivarse drepanocitos en orina debería sugerir este diagnóstico y confirmarse posteriormente con electroforesis de hemoglobina.

PO-092

VALOR DISCRIMINANTE DE LA RATIO DE HEMATÍES HIPOCRÓMICOS/MICROCÍTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ALFA-TALASEMIA

De la Fuente Montes Cristina¹, Hernandez Rodríguez Ines¹, Morgades De la Fe Mireia¹, Morales Indiano Cristian², Leis Sestayo Alba², Martinez Iribarren Alicia², Quintela Vilchez David¹, Huguet Mas Maria¹, Jurado Tapiador Rebeca¹, Canelo Vilaseca, Marta¹, De Jaureguizar Tesas Alejandro¹, Aren Jubany Mercè¹, Güell Juste Nadia¹, Garcia Cirera Gerard¹, Sancho Cía Juan Manuel¹, Ribera Santasusana Josep Maria¹, Navarro Ferrando José Tomás¹

¹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia - Hospital Germans Trias i Pujol - Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, España.; ²Departamento de Análisis Clínicos, Laboratori Clínic del Barcelonès Nord i Vallès Oriental. Badalona

Introducción: Se han propuesto múltiples índices matemáticos para ayudar en el diagnóstico diferencial inicial en sujetos con hematíes microcíticos. En particular, la relación entre hematíes microcíticos e hipocrómicos (*ratio* M/H) se ha presentado superior a todos los demás índices para discriminar entre la anemia ferropénica y el rasgo talasémico. Hay pocos estudios sobre el valor discriminante de dicha *ratio* en alfa-talasemia. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de la *ratio* M/H en el diagnóstico diferencial de alfa-talasemia en sujetos con hematíes microcíticos.

Métodos: Estudio retrospectivo de 1447 muestras analizadas con el analizador automatizado CELL-DYN Sapphire™ con a-talasemia (n=453), β-talasemia (n=175), δβ-talasemia (n=27), anemia ferropénica

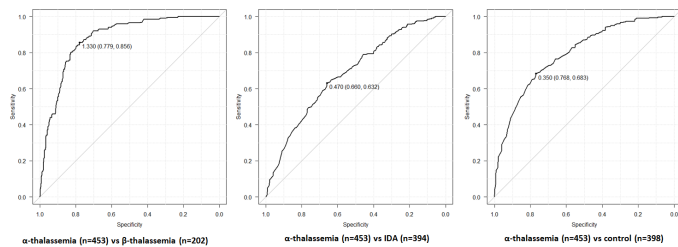


Figura 1. Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) comparativas del grupo α-talasemia

(AF) (hemoglobina 70 a 110g /L, ferritina sérica < LLN) (n=394) y 398 controles con un hemograma normal. El grupo de a-talasemia se compuso de pacientes con confirmación molecular (n=57) y de otros con alta sospecha diagnóstica de a-talasemia, verificada por un hematólogo experto (n=396). Las β-talasemias y las δβ-talasemias se consideraron de manera conjunta. El valor de discriminación de corte óptimo se determinó mediante el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

Resultados: La *ratio* M/H fue significativamente menor en la a-talasemia en comparación con la β-talasemia, con medianas de 0,62 (rango intercuartílico: 0,37-1,23) y 2,91 (rango intercuartílico: 1,81-5,09), respectivamente (p<0,001). La *ratio* M/H = 1,33 fue el valor de corte óptimo para discriminar la a-talasemia de la β-talasemia (sensibilidad del 86 % y especificidad del 78 %), con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,878 (IC95 %: 0,851 -0,905). En cuanto al valor de corte de la *ratio* M/H para discriminar a-talasemia de AF y del grupo control, fue 0,47 (AUC 0,684 [IC95%: 0,649-0,720], sensibilidad 63%, especificidad 66%) y 0,35 (AUC 0,793 [IC95%: 0,764-0,823], sensibilidad 68%, especificidad 77%), respectivamente.

En cuanto al subanálisis del grupo de a-talasemia con confirmación molecular, la *ratio* M/H fue también significativamente menor en comparación con la β-talasemia, con medianas de 0,70 (rango intercuartílico: 0,47-1,18) y 2,91 (rango intercuartílico: 1,81-5,09), respectivamente (p<0,001). En este caso, la *ratio* M/H = 1.21 fue el valor de corte óptimo (sensibilidad del 88% y especificidad de 77%), con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,869 (IC95%: 0,808-0,930).

Conclusiones: La *ratio* M/H es un índice útil para diferenciar la a-talasemia de la β-talasemia antes de la confirmación diagnóstica mediante las técnicas pertinentes. Una *ratio* M/H baja es más indicativa de a-talasemia que de β-talasemia. La implementación de este parámetro en el laboratorio de hematología puede ser útil en el algoritmo diagnóstico inicial de la anemia microcítica.

Financiado en parte con ISCIII, RTICC, FEDER, (RD12/0036/0044); 2014 SGR225 (GRE). Soporte económico de FIJC y Obra Social "la Caixa".

PO-093

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA β-TALASEMIA.

Mosquera Tapia Marta¹, Galan Alvarez Pilar¹, Jimenez Montero Pablo¹, Torres Tienza Ana¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Garcia De Cecilia Jose Maria¹, Marcellini Antonio Shally¹, Valencia Castillo Sandra¹, Garcia Mateo Aranzazu¹, Queizan Hernandez Jose Antonio¹, Olivier Cornacchia Carmen¹, Osorio Manyari Miguel Angel¹

¹SEGOVIA

Introducción: La anemia ferropénica y la β-talasemia minor son las causas más frecuentes de anemia microcítica e hipocrómica. Varios índices derivados del hemograma se han descrito para diferenciar ambas entidades.

Objetivos: Detección precoz de los pacientes portadores de β-talasemia y análisis de la utilidad de los índices de Mentzer, England-Frazer, Shine-Lal y Green-King para filtrar las muestras que se someterán a estudio de HbA2.

Material y métodos: Este estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Hematología de nuestro Centro desde Marzo del 2021 hasta Abril de 2022. Se incluyeron 47 pacientes con microcitosis (VMC<80fL) e hipocromía (HCM<27pg) con posible diagnóstico de β-talasemia.

De cada paciente se recogió el número de eritrocitos (RBC), la hemoglobina (Hb), el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la amplitud de distribución eritrocitaria

(ADE), la morfología de sangre periférica (SP), el perfil ferrocínético y el nivel de HbA2 medido mediante microcolumnas de intercambio iónico. Además, se han evaluado los índices de Mentzer (VCM/RBC), de England-Frazer (VCM - RBC - (5×Hb) - 3,4), de Shine-Lal (VCM² × HCM/100) y de Green-King (VCM²×ADE/(Hb×100)).

Resultados: Se dispone de los datos de 47 pacientes, 28 de ellos (el 59.6%) tienen diagnóstico de β-talasemia (HbA2 =3.5%).

Se analizan los valores predictivos de los 4 índices mencionado. Además, se añade la posibilidad de que RBC y ADE sean también índices predictivos.

En primer lugar se procedió a describir a los dos grupos en estas variables. Los resultados (tabla 1) nos muestran que: (a) los casos β-talásémicos tienen valores promedio claramente inferiores en los 4 índices, (b) tienen un valor medio algo superior en RBC y (c) valores promedio similares en ADE.

Tras esto, se estudia mediante curvas ROC si en estas variables podemos encontrar puntos de corte para el diagnóstico de la β-talasemia. Los resultados (tabla 2) nos indican que: (1) Todos los índices presentan áreas bajo la curva (<. 500) que son estadísticamente significativas, al menos con p<. 05, lo que nos permite concluir que todos ellos son capaces de discriminar entre los casos con β-talasemia y los que no tienen esta patología. Green y Mentzer son los índices con más área bajo curva y por ello mayor significación (ambos p<. 01). Shine es el que menor área tiene y, por tanto, el menos significativo. 2 Así mismo, se ha encontrado un área similar a las de los índices Mentzer y Green, en los valores del RBC, que se comporta también como un predictor capaz de discriminar significativamente (p<. 01) a los casos β-talásémicos. 3 Por último, el ADE no se comporta como un factor diferencial significativo (p>. 05).

Tras esto, en función de las coordenadas de las curvas respectivas se determinó en cada variable el punto de corte aproximado que maximiza la sensibilidad (al menos 80%) y los valores predictivos (también en tabla 2).

La S de Mentzer, Shine y Green, es prácticamente la misma; en tanto que England la supera y RBC queda algo por debajo. Sin embargo, en cuanto al VP+ es Green quien lo tiene algo más elevado.

Conclusión: Según nuestros datos, los índices evaluados pueden dar una aproximación inicial del rasgo de β-talasemia, aunque no

permiten obviar el estudio del metabolismo del hierro ni la determinación de HbA2^{1,2}.

El papel del laboratorio de hematología es fundamental en la detección precoz del estado de portador de β-talasemia con el fin de informar y ofrecer consejo genético.

PO-094

CIANOSIS Y DESATURACIÓN QUE NO MEJORAN CON OXIGENOTERAPIA.

Abío Calvete María De La O¹, De La Torre De La Paz Marina¹, Rodríguez Alén Agustín¹, Redondo Galán Maria Pilar¹, Hernández Martínez Gonzalo¹, Cuesta Tovar Jorge¹

¹Complejo Hospitalario Universitario De Toledo

Introducción: Varón de 62 años derivado al Servicio de Urgencias por saturación de oxígeno (SatO2) 85-87%. A. personales: fumador 20 cigarrillos/día, hernias discales y cirrosis hepática en seguimiento en otra comunidad. En Urgencias se objetiva cianosis (Imagen 1. A, C, D) y se inicia el estudio clínico y analítico.

Metodología: Se realiza anamnesis, exploración y analítica: bioquímica, gasometría arterial, cooximetría, hemograma, coagulación, estudio de anemias con frotis de sangre periférica (FSP) -tinción May-Grünwald-Giemsa y azul cresil- y estudios radiológicos.

Resultados y Evolución: El paciente refiere tos y clínica respiratoria de vías altas por lo que inicia tratamiento (tto) con un jarabe que contiene trimetoprim-sulfametoxazol y bromexina. Tras ello presenta quemazón a nivel orofaríngeo autolimitada, mareo y cianosis. SatO2 basal: 85%. La SatO2 y la cianosis no mejoran con el aporte de O2. Radiografía de tórax, bioquímica, hemograma y coagulación sin hallazgos relevantes. FSP sin alteraciones. Gasometría arterial y cooximetría: ppO2 de 10 mm Hg, con una SatO2 del 9.2% y metahemoglobina (MetHb) 64.8 % confirmada con 2ª muestra. Se diagnostica de metahemoglobinemia adquirida por fármacos. Nivel de G6PDH normal, con test de azul de metileno "in vitro" negativo. Estudio de hemoglobinas (HPLC): no se observan variantes anómalas, confirmado con estudio molecular. El paciente comienza con disnea e ingresa en UCI precisando tto con azul de metileno (AM): 2 dosis de 1 mg/kg, objetivándose descenso de la MetHb. Tras ello precisa una 3ª dosis por nueva elevación de MetHb y leve disnea, con mejoría clínica progresiva, MetHb en descenso hasta <2% y corrección de la cianosis (Imagen 1. B). A los 7 días de la última dosis de AM presenta anemia hemolítica (nadir de hemoglobina 5.5g/dL), atribuida al tto con AM. Se inicia sueroterapia, ácido fólico y precisa transfusión de hematíes. Posteriormente, se produce mejoría de la hemólisis con aumento progresivo de la hemoglobina y tras 5 días de vigilancia, encontrándose asintomático y con MetHb de 1.4%, se procede al alta hospitalaria con recomendaciones para evitar sustancias precipitantes de metahemoglobinemia.

Conclusión: La MetHb en un sujeto sano es <1%. El nivel aumenta en causas hereditarias o adquiridas como es nuestro caso (fármacos y/o

Tabla 1: Estadísticos descriptivos comparados entre grupo de casos con B-talasemia (N=28) y casos que no tienen esta patología (N=19)

	Casos CON β-talasemia				Casos SIN β-talasemia			
	Media	Mediana	Min./Máx.	Desv. Est.	Media	Mediana	Min./Máx.	Desv. Est.
MENTZER	10.7	10.7	8.5/15.9	1.6	12.5	12.5	3.7/20.4	3.3
SHINE	893.3	855.8	602.3/1503.9	219.5	1028.6	1057.8	102.5/1601.7	353.7
GREEN	54.2	52.8	42.6/90.4	8.9	65.6	60.6	4.3/137.9	26.3
ENGLAND	-6.0	-5.7	-18.7/13.8	6.6	-1.5	-1.5	-25.8/27.6	17.4
HEMATIES	6.2	6.3	4.6/7.0	0.6	5.5	5.6	3.9/6.6	0.8
ADE	15.8	15.7	13.0/18.3	1.2	16.0	15.5	13.6/21.6	2.3

Tabla 2: Áreas bajo la curva ROC para la detección de B-talasemia. Puntos de corte recomendados. Sensibilidad y valores predictivos.

	ÁREA	P-valor	IC 95% del Área	Pto de corte	S	E	VP+	VP-
MENTZER	.758	.003	.613/.902	11.8	82.1	57.9	74.2	68.8
SHINE	.690	.029	.519/.861	1011.2	82.1	63.2	76.7	70.6
GREEN	.797	.001	.656/.938	57.5	82.1	73.7	82.1	73.7
ENGLAND	.703	.019	.541/.865	-1.6	92.0	43.8	71.9	77.8
HEMATIES	.774	.002	.640/.909	5.7	78.6	57.9	73.3	64.7
ADE	.539	.657	.357/.720	—	—	—	—	—



Imágen 1. A, C y D: cianosis en paciente con metahemoglobinemia. B: Imágen comparativa de corrección de cianosis en ambas manos tras recibir tratamiento y corregir los niveles de metahemoglobina.

alimentos ricos en nitritos que producen estrés oxidativo en los hematiés). Una cianosis que no revierte con oxigenoterapia y la discrepancia entre la pulsioximetría digital y la gasometría es característica. El tto de la metahemoglobinemia sintomática con AM puede causar hemólisis en pacientes con déficit de G6PDH. Presentamos un caso que precisa tto con AM y en el que se produce hemólisis sin que exista déficit de G6PDH. Probablemente, la causa sean las dosis repetidas de AM en un corto periodo de tiempo, que sobrepasan la capacidad de los hematiés del paciente que ya presentaban un estrés oxidativo previo. No se pudo completar estudio de NADPH porque el paciente ya había sido transfundido y posteriormente se trasladó a su domicilio en otra comunidad autónoma.

PO-095

VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD OSMÓTICA, TEST DE EMA Y NGS EN LA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA DE MEMBRANOPATÍAS CONGÉNITAS

Introducción: La esferocitosis hereditaria (EH) es la membranopatía eritrocitaria más frecuente. Son características de los casos típicos la asociación de historia familiar, anemia hemolítica crónica coombs negativa, ictericia y/o esplenomegalia, esferocitosis y CHCM>36 g/dL. Para su diagnóstico, en los casos típicos es suficiente con un test, en casos atípicos se requieren dos tests y solo si el diagnóstico es cuestionable estará indicado el estudio de mutaciones génicas. El test de fragilidad osmótica por medios hipotónicos (FO) presenta falta de especificidad para el diagnóstico de EH, siendo el test de Eosina-5-maleimida (EMA) la técnica más sensible y específica.

Por tanto, el objetivo es comparar las estrategias de diagnóstico FO y EMA mediante la determinación de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) junto con las características clínico-biológicas.

Material y Métodos: Se estudiaron 53 pacientes por los siguientes motivos: 12 historia familiar (22%), 16 anemia (30%), 16 esplenomegalia (30%), 4 hemólisis (8%), 2 hiperbilirrubinemia aislada (4%) y 3 por motivos desconocidos (6 %). La mediana de edad fue 35 años (1-85), siendo 28 hombres (52.8%). Se incluyeron 14 casos típicos (26.4%) y 39 atípicos (73.6%). En la sangre periférica de los 53 pacientes se realizó test FO y el test EMA (adquisición en el citómetro de flujo FACS Canto II). Además, en 20 pacientes se realizó estudio del perfil mutacional por NGS. Se analizaron las características clínico/biológicas: hemoglobina, VCM, HCM, CHCM, ADE, bilirrubina, LDH, reticulocitos, haptoglobina, esferocitos, esplenomegalia/litiasis biliar. El análisis estadístico se realizó mediante test de Fisher, Chi cuadrado y Anova.

Resultados: Al comparar los test FO y EMA se observó una concordancia estadísticamente significativa (Test de Fisher, P=0,002) entre ambas técnicas. Tras comparar los resultados de la FO y el test de EMA en los casos típicos o atípicos, ambas técnicas presentaron dependencia con la variable caso típico/atípico con el siguiente orden de mayor a menor dependencia: test de EMA (Fisher; p=3.2 x10-7) y fragilidad osmótica por medios hipotónicos (Fisher; p=0.002). El test FO estaba alterado en 14 casos de EH típicos y 21 atípicos, mientras que el EMA lo estaba en 11 y 2, respectivamente.

Asimismo, se detectó una mutación en 9 pacientes: ANK1^{mut} en 2 pacientes con EH tipo 1, SPTB^{mut} en 3 con EH tipo 2, SPTA1^{mut} en 3 con eliptocitosis hereditaria tipo 2; y GPI^{mut} en 1 con otra eritropatología congénita (EC).

Teniendo como referencia el estudio por NGS, se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del resto de técnicas utilizadas tanto

Tabla 1. Determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de las técnicas FO y EMA para el diagnóstico de eritropatología congénita y esferocitosis hereditaria.

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Eritropatología congénita				
FO	100%	9%	50%	100%
EMA	55,50%	90%	83%	69,20%
Esferocitosis hereditaria				
FO	100%	7,10%	27,80%	100%
EMA	100%	92,90%	83%	100%

Tabla 2. Clasificación de los pacientes en base a los resultados FO, EMA y NGS junto a sus características clínico-biológicas.

	Ambas técnicas alteradas (a) n=12	Ambas técnicas normales (b) n=18	Fragilidad osmótica alterada/test EMA normal (c) n=23	P valor*
VCM (fL)	83.4	89.1	88.8	0.02
CHCM (g/dL)	35.2	33.9	34.7	0.01
ADE(%)	18.01	14.5	14.2	0.001
Bilirrubina (mg/dL)	3.6	1.1	1.5	0.01
Reticulocitos (%)	7.3	1.9	2.9	0.00002
Esferocitos	No: 2 (16.7%) Sí: 10 (83.3%)	No: 16 (88.9%) Sí: 2 (11.1%)	No: 17 (73.9%) Sí: 6 (26.1%)	0.001
Caso atípico/típico	Atípico: 1 (8.3%) Típico: 11 (91.7%)	Atípico: 18 (100%) Típico: 0	Atípico: 20 (87%) Típico: 3 (13%)	2.68X10 ⁻⁸
NGS	5/5:ANK1 ^{mut} (n=2) STPB ^{mut} (n=3)	0/2	4/13:GPI ^{mut} (n=1) SPTA1 ^{mut} (n=3)	

para el diagnóstico general de eritropatología congénita como para el diagnóstico concreto de esferocitosis hereditaria (Tabla 1).

Por último, dependiendo de los resultados de FO y EMA, se subdividieron a los pacientes en 3 grupos (Tabla 2) y se compararon cada una de las características clínico-biológicas recogidas entre estos tres grupos, observándose diferencias entre las siguientes variables: VCM, ADE, valor de la bilirrubina, porcentaje de reticulocitos, presencia de esferocitos en sangre periférica y caso típico/atípico.

Conclusiones: 1.-El test de EMA es altamente sensible y específico por lo que es suficiente para determinar el diagnóstico de EH típico.

2.-En los casos atípicos con discordancia entre los test FO y EMA es necesario el estudio de mutaciones génicas para establecer un correcto diagnóstico.

PO-096

NEXT GENERATION SEQUENCING EN EL DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

García Fera Ana¹, Marco Buades Josefa¹, Zuñiga Cabrera Angel², Lopez Gabaldon Amparo¹, Rivera Garcia Pilar¹, Broseta Tormos Sofia¹, Villa Velazquez M.isabel¹, Fernandez Gayete Inmaculada¹, Gasco Clar Silvia¹, Frances Aracil Eva¹, Meseguer Martinez Elena¹, Cortes Ortega Omara Samantha¹, Donato Martin Eva Maria¹, Fernandez Zarzozo Miguel¹, Juan Marco M. Luz¹, Tolosa Muñoz Alejandra¹, Gomez Beltran Elena¹, Cejalvo Andujar M. Jose¹, Panero Ruiz Miriam¹, Ribas Garcia M.paz¹, Fernandez Llavador M.jose¹, Sayas Lloris M.jose¹

¹doctor Peset; ²la Fe

Introducción: El diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria (EH) se realiza por la historia familiar, clínica y presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica, pero en ocasiones se utilizan técnicas adicionales para un adecuado diagnóstico, como el test de EMA, la fragilidad osmótica por citometría de flujo (FOCF), y en los últimos años la NGS que consiste en el estudio genético de la región codificante de los genes incluidos en el panel de NGS TROMB1 V2, mediante técnicas de ultrasecuenciación.

Métodos: Se ha recogido los datos de 23 pacientes con EH, resultados de hematimetría como hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), VCM esferificado (VCME), hemoglobina corpuscular media (HCM), hemólisis,metabolismo férrico y % esferocitos, test de EMA, FOCF, y se ha comparado todos estos datos de forma conjunta con posibles patrones de anemia o hemólisis con los resultados de NGS.

Para la secuenciación se ha empleado la tecnología Illumina (MiSeq) con el panel de genes custom de SureSelect con tecnología de captura, Agilent Technologies. (La relación de genes estudiados se muestra en la tabla 1).

Tabla 1

RELACION DE GENES:HOXA11,MPL,GATA1,FLI1, STIM1,GF1B,CYCS,US-F1,P2RX1,P2RY1,P2RY12, TBXA2R,ADRA2A,GP6,CD36,ITGA2,NBEAL2,PLAU,NBEAL2,PLAU,HPS1,HPS3,HPS4,HPS5,HPS6,LYST, MLPD,DTNBP1,BLOC1S3,-BLOC1S6,AP3B1,VIPAS39,VPS33B,PRF1,RAB27A,MYO5A,UNC13D,STX11,STXBP2,ANO6,ACTN1,WAS,MYH9,FLNA,ANKRD26, GP1BA,GP1BB,GP5,G-P9,A2M,ITGA2B,ITGB3, ABCA1,FERMT3,MASTL,TUBB1,PRKACG,ABCG5,ABCG8,GNAI3,GNAQ,GNAS,PLA2G7,TBXAS1, PTGS1,PLCB2,PTS,DOAGT1,DH-CR24,RGS2y ASGRP.

Resultados: Los resultados mostraron que los 23 pacientes tenían un resultado patológico en el estudio NGS. Entre los múltiples genes que codifican las proteínas de membrana de los hematíes, se observó mutaciones significativas relacionadas con la patología en cuatro genes: *SPTB* (spectrin, beta), *ANK1* (ankyrin 1), *SLC4A1* (banda 3/solute carrier family 4, member 1) y *SPTA1* (spectrin, alpha 1). Se encontró un total de 16 mutaciones significativas,⁷ eran conocidas anteriormente y 9 variantes eran mutaciones "de novo". El mayor número de mutaciones se observó en *SLC4A* (n= 10), seguido de *SPTB* (n=6), *ANK1* (n=6) y doble heterocigosis para *SPTB/SPTA1* (n=1). De acuerdo a las bases de datos poblacionales, 11 mutaciones eran patológicas, 3 probablemente patológicas y 2 de significado clínico incierto.

Entre los pacientes esplenectomizados (n=6)(26%) el gen mutado más prevalente fue *SLC4A1* (n=4), el grupo con mayor anemia fue el de *ANK1* y el de mayor hemólisis el grupo del gen *SPTB*.

Los resultados del estudio genético se compararon con los de la FOFC y el test de EMA. El test de FOFC fue negativo en 4 pacientes (17.3%), de los que el 50% eran del grupo *SLC4A1* y el 50% del *SPTB*, siendo una de las mutaciones conocida en un paciente con repercusión clínica de grado incierto y de aparición de novo en los otros 3 pacientes, uno de ellos con significación patológica y los otros dos con repercusión probablemente patológica.

El test de EMA también fue negativo en 4 pacientes (la mitad de ellos también con FOFC negativo, teniendo la mutación en el gen *SLC4A* un paciente con significado incierto y un paciente en el gen *SPTB* una variante novel probablemente patológica). Los otros dos pacientes (50%) tenían una FOFC positiva, uno con una variante conocida de carácter patológico en *SLC4A* y el otro en *ANK1* con una variante desconocida de significado incierto.

Conclusión: Los resultados obtenidos muestran que puede existir una relación entre el diagnóstico clínico y el perfil genético de la EH, de acuerdo a lo encontrado en la bibliografía, y que el estudio por NGS puede complementar el resto de pruebas convencionales para realizar un diagnóstico más preciso de la patología

Los autores declaran no tener conflictos de interés

PO-097

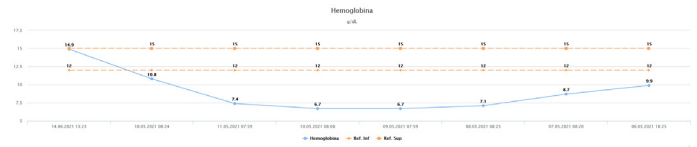
CRISIS HEMOLÍTICA Y XEROCITOSIS HEREDITARIA.

Ricard Andrés, María Pilar(1);Del Orbe Barreto, Rafael Andrés(2);Arribalzaga Juaristi, Karmelet(1);Trelles Martínez, Roberto(1);García Roa, María(1);Villalón Blanco, Lucía(1);Martínez Barranco, Pilar(1);Herrero de Egaña, Helena(1);Paniagua Tarancón, Ángel(1);Peñalver Párraga, Francisco Javier(1)

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid; ²Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

Introducción: Las eritropatías congénitas con cierta frecuencia se presentan como crisis hemolíticas. Se comunica una paciente de 57 años cuya primera manifestación de eritropatía congénita fue una crisis hemolítica, siendo el estudio molecular diagnóstico.

Método y resultados: Mujer de 57 años que acudió a Urgencias por dolor abdominal, sin fiebre ni síndrome anémico. No ictericia. Orinas claras. Era la primera vez que le ocurría (analítica basal con Hb 14.5 g/dL). Presentaba anemia Coombs directo negativa y datos de hemólisis (hiperbilirrubinemia, LDH aumentada y haptoglobina indetectable). Morfología eritroide con datos sutiles de estrés oxidativo (< 1%). Ecografía abdominal sin esplenomegalia ni litiasis biliar. Tratada con fluidoterapia y hematínicos. Alta con Hb 7.4 g/dL y reticulocitos 209.2 x10⁹/L. No transfundida. A los 8 días del alta Hb 10.8 g/dL y reticulocitos 137 x10⁹/L (ver Figura). A los 4 meses del alta, Hb 13.7 g/dL, reticulocitos 73.2 x10⁹/L, bioquímica sin datos de hemólisis, ferritina 159 ng/mL, cuantificación de G6PD normal. Clona HPN negativa. Consanguinidad familiar.



Se continuó el estudio de eritropatías congénitas mediante panel NGS, que demostró sendas mutaciones missense en heterocigocia en los genes *PIEZO1* y *SPTA1* (estudiadas las regiones exónicas de los genes *CDAN1*, *SEC23B*, *KLF1*, *GATA1*, *SPTA1*, *SPTB*, *ANK1*, *EPB72*, *FA-M38A*, *GYPA*, *GYPC*, *EPB3*, *EL11*, *EB42*, *G6PD*, *HK1*, *GPI*, *AK1*, *GSS*, *PKLR*, *PGK*, *TP11*, *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*).

Discusión y conclusiones: Las crisis hemolíticas, una vez excluidas las causas adquiridas, plantean diagnóstico diferencial entre distintas eritropatías congénitas no siempre fenotípicamente obvias, siendo preciso para su caracterización y adecuado manejo clínico recurrir a técnicas moleculares, que en la paciente demostraron las 2 variantes génicas expresadas. Las mutaciones del mecano-transductor de membrana *PIEZO1* (en general asociadas a ganancia de función) se han asociado a Xerocitosis hereditaria (XH), con deshidratación del hematíe y compromiso de su supervivencia, desregulando el metabolismo del hierro. Suele cursar con estado hemolítico compensado sin anemia y con cierta reticulocitosis, pero un 8% de los afectados pueden mostrar eritrocitosis (por aumento de la glicolisis con disminución de 2,3 DPG, y aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno). El fenotipo individual resulta del balance entre el estímulo de la eritropoyesis y la hemólisis, del carácter de la mutación y factores moduladores. Es frecuente en la XH la sobrecarga de hierro crónica, independientemente del genotipo y a pesar de Hb elevada y de no haber sido transfundidos. La mutación de *PIEZO1* se vincula también a edema perinatal. Está absolutamente contraindicada la esplenectomía, por alto riesgo de enfermedad tromboembólica.

Se desconoce el significado clínico de la variante *SPTA1*. La patología de las variantes génicas *SPTA1* se asocia a membranopatías (eliptocitosis y esferocitosis hereditarias). La mutación en *SPTA1* en heterocigosis por sí sola no causaría efecto clínico significativo, ya que las cadenas *SPTA* se producen fisiológicamente en exceso respecto de las *SPTB*, y con un alelo normal bastaría para construir citoesqueletos normales.

En su estado basal, la paciente se muestra hematológicamente normal, sin signos de hemólisis ni de sobrecarga de hierro.

Ayudas o fuentes de financiación del trabajo: ninguna.

PO-098

PICNOCITOSIS INFANTIL Y DIAGNÓSTICO EN ERITROPATOLOGÍA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Sorribes Portella Marina¹, Garcia Fasanella Marta¹, Remacha Sevilla Angel Francisco¹, García Borau Maria Jose¹, Serra Ferrer Marta¹, Rodríguez Santiago Benjamín¹, Vives Corrons Joan Lluís², Krishnevskaya Elena², Leoz Allegretti Pilar¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Badalona

Introducción: La picnocirosis infantil es una causa rara de anemia hemolítica neonatal de patogénesis desconocida, caracterizada por la presencia de acantocitos (picnocitos) en sangre periférica.

Estos pacientes necesitan transfusiones los primeros meses de vida, pero el cuadro suele remitir a los 2-6 meses.

Métodos: Se presenta un caso clínico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Resultados: Recién nacida mujer de 1 día de vida, de 3575g de peso, talla 49cm, nacida tras parto eutócico, a término, Apgar 9-10, grupo sanguíneo B Rh-. Madre sana de 36 años, sin antecedentes perinatales relevantes, Coombs indirecto negativo, grupo sanguíneo O Rh+. La madre y el padre de la paciente tienen hemogramas normales sin rasgos hemolíticos y sin datos de consanguinidad entre ellos.

A las 6 horas de vida la paciente presenta ictericia intensa cutáneo-mucosa, no focalidades neurológicas, esplenomegalia de 1-2 traveses.

La analítica muestra: bilirrubina total 16.05 mg/100mL (1-12), aumentada a expensas de indirecta, LDH 2525 U/L (309-1200), Hb

133 g/L (140-190), VCM 114 fl (98-118), leucocitos $25.64 \times 10^9/L$ (9.0-30.0), plaquetas $87 \times 10^9/L$ (140-350 $\times 10^9/L$), reticulocitos $671 \times 10^9/L$ ($<100 \times 10^9$), hemoglobínograma normal.

Frotis de sangre periférica con intensa acantocitosis y algunos esferocitos (Figura 1).

Estudio de anemia hemolítica neonatal: se detectan anticuerpos anti-B, Coombs directo negativo, déficit de G6PD negativo, test de fragilidad osmótica de membrana eritrocitaria 5.12 g/L (3.80-4.40), test del glicerol acidificado 150s (>1800) y ektacitometría con curva sugestiva de esferocitosis hereditaria.

En el exoma clínico se identifican: la variante AlphaLELY en el gen *SPTA1* en homocigosis, mutación del gen *UGT1A1* en heterocigosis (síndrome de Gilbert heterocigoto) y variante de significado incierto consistente en mutación missense en heterocigosis del gen *SEC23B* (relacionado, en homocigosis, con anemia diseritropoyética congénita tipo II).

No se detectan cambios en genes implicados en enfermedades neurológicas (en concreto neuroacantocitosis).

Recibe una exsanguinotransfusión y 5 días de fototerapia con buena respuesta inicial. A los 20 días presenta Hb de 64 g/L y se inicia tratamiento con eritropoyetina y ácido fólico. A los 6 meses, el hemograma y la bilirrubina se normalizan y en el frotis de sangre periférica apenas se observan acantocitos (Figura 2).

Conclusiones: La picnocirosis infantil es una entidad muy infrecuente. Para el diagnóstico es clave la morfología eritrocitaria y excluir otras causas de anemia.

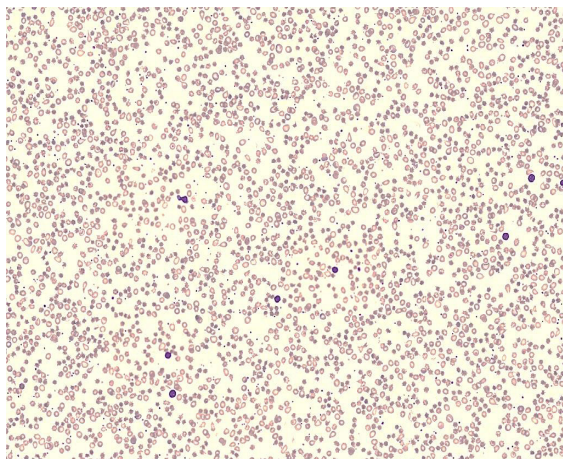


Figura 1: Frotis de sangre periférica a los 2 días de vida. Se observa la presencia de abundantes acantocitos.

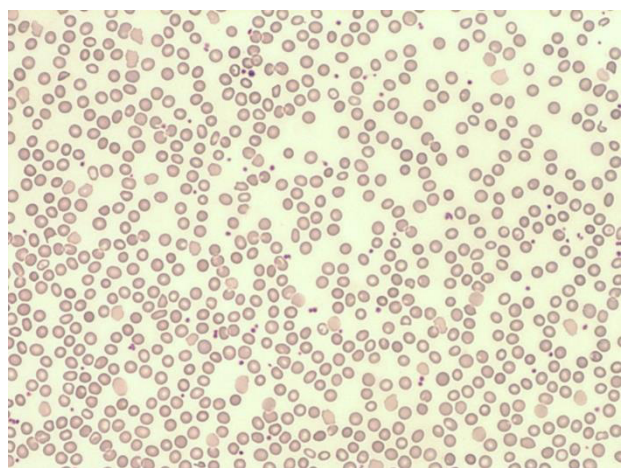


Figura 2: Frotis de sangre periférica a los 6 meses de vida. Se aprecia la resolución total del cuadro, observándose ahora una morfología eritrocitaria prácticamente normal.

La fragilidad osmótica, el test de glicerol y la ektacitometría son compatibles con esferocitosis hereditaria, pero dada la resolución del caso no parece que esta enfermedad corresponda a una membranopatía con una presentación distinta según edad. Los anticuerpos anti-B tampoco explican la morfología eritrocitaria ni la gravedad del caso.

El fenotipo LELY, el síndrome de Gilbert o la variante del gen *SEC23B* no justifican de forma aislada el cuadro clínico, pero su coexistencia podría tener implicación en el desarrollo de la enfermedad.

Se consideró la posible relación con la neuroacantocitosis, pero no se identificaron cambios en los genes de patología neurológica.

PO-099

RELEVANCIA DEL CRIBADO DE DÉFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA PREVIAMENTE A LA INDICACIÓN DE FÁRMACOS

Chiclana Rodríguez Beatriz¹, Sánchez Llorca Paula¹, Jiménez Jambrina Margarita¹, Pérez De Soto Inmaculada¹, Pérez Simón, Jose Antonio¹, Payán Pernía Salvador¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España.

Introducción: El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (DG6PD) es la eritroenzimopatía más frecuente, aunque su prevalencia difiere geográficamente. Un estudio de cribado neonatal en Cataluña objetivó una prevalencia de 1/527 recién nacidos en niños de progenitores nacidos en Cataluña u otras comunidades españolas. La G6PD permite la protección del hematíe frente a agentes oxidantes (ciertos medicamentos, habas o infecciones), y el déficit produce hemólisis aguda con la exposición a los mismos. El gen *G6PD* se encuentra en el cromosoma X, por lo que el favismo es raro en mujeres.

Métodos: Se obtuvieron los resultados del test de cribado de DG6PD registrados en el programa informático de nuestro laboratorio (*Smart-LIS, Roche Diagnostics*) hasta el 15 de mayo de 2022 (primer registro: 03/09/2018). Se revisó la historia clínica de todos los casos de 2021. El cribado se realizó mediante la técnica de la mancha fluorescente (*Trinity Biotech*, Irlanda) y las muestras procedieron de cuatro hospitales diferentes. Los casos positivos se confirmaron mediante cuantificación.

Resultados: De 647 test de cribado registrados, 22 (3,4%) fueron positivos, ninguno solicitado como prevención por un fármaco.

En 2021, se realizaron 274 test. De ellos, 217 (el 79,5%) se solicitaron previamente a un fármaco, de los que 146 (67,3 %) se solicitaron en mujeres y todos fueron negativos. La edad media de estos pacientes fue de 55,5 años. Dapsona e hidroxicloquina justificaron la solicitud en la mayoría. Las enfermedades se recogen en la tabla 1. En 97 casos (44,7%) no se llegó a prescribir el medicamento, generalmente por mejoría clínica. Si se prescribió, en ningún caso se produjo hemólisis. En 2021, el estudio fue positivo en 10 pacientes, en los que el cribado se solicitó por antecedentes familiares (n=3), hemólisis aguda (n=5), cribado en enfermedad de células falciformes (n=1) o solicitud por error (n=1, en una

Tabla 1: Medicamentos considerados riesgo e indicación

Fármaco	n (%)	Enfermedad	n (%)
Dapsona	132 (60,8)	Hidrosadenitis supurativa	20 (15,2)
		Granuloma anular	13 (9,8)
		Penfigoide ampolloso	30 (22,7)
		Urticaria crónica	6 (4,5)
		Pénfigo vulgar	9 (6,8)
		Dermatitis herpetiforme	8 (6,1)
Hidroxicloquina	66 (30,4)	Alopecia areata	10 (15,2)
		Alopecia frontal fibrosante	22 (33,3)
		Liquen plano pilar	11 (16,7)
		Lupus cutáneo subagudo	8 (12,1)
Primaquina	2 (0,9)	Malaria	1 (50%)
		Profilaxis Pneumocystis	1 (50%)
No se cita	17	-	-

paciente de 91 años). La mitad de los pacientes positivos fueron niños =5 años, dos pacientes tenían 20 años, otro 18, otro 48 y otra 91.

Conclusiones: Con frecuencia el cribado de D G6PD se solicitó en pacientes en quienes no llegó a administrarse el medicamento considerado de riesgo, y en asociación con hidroxiclороquina, un medicamento respecto al que no existe evidencia de que produzca favismo en la forma mediterránea de DG6PD en ausencia de otros factores oxidantes. Además, en la mayoría de casos el estudio se solicitó en mujeres, en las que el riesgo y la gravedad de la hemólisis son menores. Con la prevalencia en nuestro medio estos resultados plantean una revisión de los pacientes candidatos al cribado.

No existen conflictos de intereses.

PO-100

FAVISMO POR LA VARIANTE G6PD GAOHE. UNA CAUSA INESPERADA DE ANEMIA HEMOLÍTICA GRAVE EN LA OCTAVA DÉCADA DE LA VIDA.

García roulston Kevin martin¹, Leoz Allegretti Pilar¹, Serra Ferrer Marta¹, Bernal Noguera Sara¹, Rojas Rodríguez Esther¹, Martino Bofarull Rodrigo¹, Remacha Sevilla Ángel¹

¹Hospital de Sant Pau

Introducción: La deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) es la alteración enzimática del hematíe más prevalente a nivel mundial, y afecta de 350 a 400 millones de personas. Es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X. Clínicamente, la deficiencia de G6PD clase II se caracteriza por una actividad enzimática < 10% de lo normal asociando cuadros de hemólisis desencadenados por ciertos fármacos, alimentos (habas) o infecciones, sobre todo en jóvenes.

Caso clínico: Varón de 78 años con antecedentes de hipertiroidismo, EPOC Gold A y arteriopatía obliterante grado IIB que acude a urgencias por coluria de 24 horas de evolución sin asociarse síndrome constitucional ni clínica infecciosa.

A su llegada se encuentra hemodinámicamente estable destacando tinte icterico cutáneo-mucosa. Análiticamente presenta hiperbilirrubinemia a expensas de indirecta (6,93 mg/dL) con haptoglobina disminuida (0,08 g/L). Función renal conservada. Hemograma con hemoglobina (Hb) de 119 g/L, hematocrito (Hto) 34%, VCM 90,4 fL, reticulocitos 148,0 x10E9/L, plaquetas 303 x10E9/L con leucocitos de 14,12 x10E9/L y neutrofilia. LDH de 826 U/L. Morfología de sangre periférica que muestra policromasia, esferocitos y excentrocitos (**Imagen 1**). No se observan esquistocitos. Coombs negativo.

En la anamnesis dirigida el paciente comentó haber ingerido habas. El paciente ingresó por una crisis hemolítica por posible favismo. A las 48 horas del ingreso, el paciente empeoró y desarrolló una insuficiencia renal grave con encefalopatía que requirió ingreso en UCI y hemodiálisis: Hb 54 g/L, Hto 15%, VCM 105,6 fL, reticulocitos 159,3 x10E9/L, bilirrubina 10,82 g/dL y fallo renal con creatinina de 3,82 mg/dL y urea de 218 mg/dL. LDH de 5179 U/L. Hiperferritinemia de 14781 ug/L. Tras 6 semanas de ingreso hospitalario el paciente es dado de alta con mejoría de los parámetros de hemólisis (LDH 438 U/L).

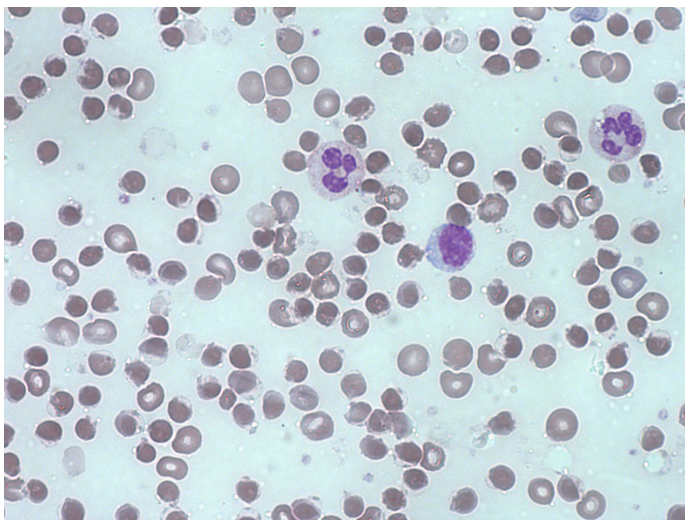


Imagen 1: Excentrocitos típicos de la anemia hemolítica por favismo

Estudio genético: Se realizó secuenciación por el método Sanger del gen del enzima Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PDH) (exones analizados del 2 al 13) objetivándose en hemigiosis la presencia de una variante en el exón 2 del gen *G6PDH* c.185A>G. Corresponde G6PD Gaohe (variante tipo II), frecuente en población asiática de origen chino.

Conclusión: La variante que presenta nuestro paciente pertenece a la deficiencia de G6PD clase II con una sensibilidad notable a los agentes hemolíticos causando episodios hemolíticos intensos. La variante G6PD Gaohe¹ es frecuente en población china (su abuelo materno era de procedencia china). La edad del paciente no debe ser causa de exclusión del déficit de G6PD como diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica. Es de destacar la gravedad del cuadro de hemólisis que provocó una insuficiencia renal grave.

(1) Chen BH, Lin SR, Chiang CH, Chao MC. Molecular characterization of Chinese G6PD deficiency by using polymerase chain reaction/single strand conformation polymorphism. *Kaohsiung J Med Sci.* 1998 Apr;14(4):197-202

PO-101

NAPHTHALENE INDUCED ACUTE HEMOLYSIS IN A TODDLER WITH G6PD DEFICIENCY

González-Forster Elisa¹, Sarrate Edurne¹, Arqués Laura¹, Solsona María¹, Ruiz-Llobet Anna¹, Mesegué Montserrat¹, Berruero Rubén¹

¹Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introduction: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) deficiency is an X-linked inherited genetic defect, which results in reduced G6PDH enzymatic activity, thus hampering erythrocyte homeostasis against oxidative insults. The G6PD defect was discovered by investigating the development of hemolysis in patients who had received primaquine. Subsequently, the intake of several drugs and the ingestion of fava beans was associated with acute hemolysis in people with G6PD deficiency. The most common clinical manifestations are neonatal jaundice and acute hemolytic anemia, which in most patients is triggered by an exogenous agent. G6PD deficiency should be suspected when there is an acute non-immune hemolytic reaction triggered by exposure to a known oxidative drug, infection or ingestion of fava beans, both in children and adults, especially if they are of African, Mediterranean or Asian descent.

Methods: Review of the literature on a clinical case report.

Results: A 6-months-old baby with no notable medical history presented to the emergency department with a 12-hour history of jaundice. Physical examination showed marked pallor and mucocutaneous jaundice, dark urine, tachycardia and mild hypoxemia. Splenomegaly was not observed. The family denied the patient's exposure to fava beans or recent drug intake and confirmed the absence of previous infection. In the mother's family branch, several males presented repeated episodes of cholelithiasis. Laboratory tests showed a severe coombs-negative hemolytic anemia. Peripheral blood smear findings revealed abundant excentrocytes and isolated spherocytes and elliptocytes (Figure 1). These findings were consistent with G6PDH deficiency. When specifically asked about recent contact with naphthalene (mothproof chemical), the family explained that the previous day they had used the infant's clothing that was stored in a bag with naphthalene. The diagnosis was confirmed by measuring G6PDH activity. The hemoglobin concentration dropped to 5 g/dL and the patient required red blood cell transfusion. The patient was discharged on day 5. The family was advised to avoid contact with the triggers of hemolytic crises described in patients with G6PD deficiency.

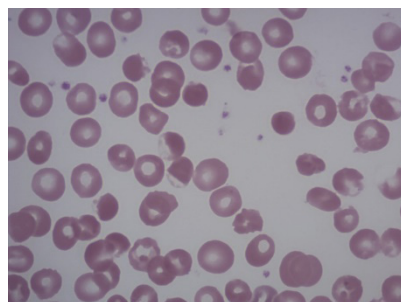


Figura 1

Conclusions: We present this case induced by contact with naphthalene, as it is a less frequent etiologic agent that can be overlooked in the anamnesis, with the risk that this can entail for these patients. We also emphasize the importance of reviewing the erythrocyte morphology, being characteristic of this entity the presence of excentrocytes and Heinz bodies.

PO-102

CHR COMO PARÁMETRO PARA PARA DISCERNIR ENTRE ANEMIA FERROPÉNICA Y β-TALASEMIA ;-TALASEMIA MINOR

Albeza Miralles Gema¹, Ruiz Simón Silvia¹, Gomez Martinez Maria Elvira¹, Cabaleiro Otero Cristina¹, Lopez Ramal Andres¹, Lopez Perez Eugenia¹, Molina Guillamon Jose Antonio¹, Lopez Abadia Emma¹, Marin Jimenez Francisca¹, Mompel Sanjuan Angela¹, Romero Casanova Alberto¹, Conesa Garcia Venancio¹

¹Hospital General universitario de Elche

El contenido de hemoglobina de reticulocitos (CHR) es un parámetro reticulocitario que se encuentra disminuido en anemia ferropénica y talasemia. Más estable y directo de la síntesis adecuada de hemoglobina que el volumen corpuscular medio (VCM). El objetivo es determinar si valores de CHR pueden diferenciar entre estados de anemia ferropénica y β-talasemia menor, determinando el punto de corte óptimo para dicho objetivo. Los pacientes con β-talasemia menor tenían valores medios de CHR más bajos que aquellos con anemia ferropénica. El valor medio para la CHR fue del 22% (rango 19,4-25,7, SD: 1,17) para los pacientes con β-talasemia y del 25.6% (rango 20,9-29,1, SD: 2,17) en los que tenían anemia ferropénica. El punto de corte para CHR de 23.1% demuestra sensibilidad y especificidad de 89.6% y 90.3%. Usando como punto de corte CHR de 23, se puede diferenciar pacientes con anemia ferropénica vs pacientes con β-talasemia menor, con mayor sensibilidad y especificidad en aquellos con valores de ISAT <10

	Real value		Sensitivity	Specificity	VPP ^a	VPN ^b	ORP ^c
	I.D.A	B-Thalassemia	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)
CHR							
I.D.A	>23,1	26	89,66	90,32	89,7	90,3	3,028
B-Thalassemia	≤23,1	3	72,6-97,8	74,2-98,0	72,6-97,8	73,9-98,0	1,758-5,217
Total		29					

Table V: Crosstabulation, sensitivity, specificity, PPV, NPV and ORP with their respective confidence intervals of 95% for the cutoffs selected for CHR and dependent variable logistic model for IDA and β-thalassemia groups.

CHR: Reticulocyte hemoglobin content
IDA: iron deficiency anemia

Variables	Thalassemia			IDA			P-value*
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
CHR	31	22,07	1,17	29	25,6	2,17	<0,001*
MCV	31	64,09	3,16	29	76,09	3,08	<0,001*

Table II: Comparison between CHR and MCV in patients with I.D.A and β-thalassemia

a. T test compared mean independent groups.
*. The test is significant at the 0.05 level.

MCV: Mean corpuscular volume; CHR: Reticulocyte hemoglobin content; IDA: Iron deficiency anemia; SD: Standard deviation

PO-103

ESTUDIO DE PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS EN ANALIZADORES HEMATOLÓGICOS Y APLICACIÓN CLÍNICA EN LA DETECCIÓN DE FERROPENIA

Francés Aracil Eva¹, Meseguer Martínez Elena¹, Cortés Ortega Omara S¹, Ortiz Salvador Pedro¹, Pérez Serrano Sergio¹, Marco Buades Josefa E¹, García Feria Ana¹, Fernández Llavador M^aJosé¹, Panero Ruíz Miriam¹, Ribas García Paz¹, Donato Martín Eva¹, Fernández Zarzoso Miguel¹, Cejalvo Andújar M^aJosé¹, Juan Marco M^aLuz¹, Tolosa Muñoz Alejandra¹, Tejada Chaves Christian D¹, Broseta Tormos Sofia¹, Villa Velázquez M^aIsabel¹, Valero Ballester Gemma M¹, Sayas Lloris M^aJosé¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Doctor Peset, Valencia

Introducción: El hierro (Fe) controla la síntesis de hemoglobina (Hb) a través de múltiples mecanismos.

Su absorción aumenta ante ferropenia, aumento de eritropoyesis y en hipoxia; disminuye en los procesos inflamatorios produciendo la anemia de tipo crónico (ATC).

La ferropenia produce disminución del VCM y HCM junto con sideremia y ferritina baja, transferrina elevada e índice de saturación de la transferrina (IST) bajo. Sin embargo, el diagnóstico en pacientes con procesos inflamatorios es complejo debido al patrón mixto del metabolismo férrico.

La anemia ferropénica (AF) se origina por carencia de Fe y es una de las patologías más frecuentes. La siguiente causa de anemia más común en nuestro medio es el rasgo talasémico (TT), sin olvidar el aumento progresivo de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica (IRC).

Nuestro objetivo es comprobar la utilidad clínica de parámetros de hematimetría extraídos del analizador Beckman-Coulter DxH-2400[®] para el diagnóstico de ferropenia en pacientes complejos (TT, ATC, IRC). Estos parámetros son el Factor de tamaño eritrocitario (RSf), Baja densidad de hemoglobina (LHD%) y Factor de anemia microcítica (MAF). Ver Tabla 1.

Métodos: Se analizaron un total de 200 muestras, 33 pacientes con AF, 30 con IRC, 32 con ATC, 35 con TT, 15 con AF tratada y 54 controles. Los parámetros analizados fueron Hb, VCM, HCM, LHD%, MAF, RSf, reticulocitos (RETIS%) y metabolismo férrico (hierro, ferritina, transferrina, IST y receptor soluble de la transferrina (RST). El análisis estadístico se ha desarrollado con el software estadístico R (versión 4.0.2). Debido a que no se cumplían las hipótesis de normalidad y homogeneidad, aplicamos la prueba de Kruskal Wallis para estudiar si existían diferencias entre los grupos diagnósticos. Posteriormente utilizamos la prueba post hoc de Bonferroni para determinar entre qué grupos existían diferencias en cada parámetro.

Resultados: En total se analizaron los datos de 74 hombres y 126 mujeres, con una mediana de edad de 60'8 años (extremos 7-98 años).

En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos de cada variable según grupo diagnóstico.

Podemos observar que los resultados de LHD% son mayores en AF y TT (p<0.05), y levemente superiores al grupo control en ATC (p<0.05). Un mayor valor se traduce en mayor hipocromía. Está disminuido en IRC.

Tabla 1. Información sobre los parámetros de uso en investigación de Beckman Coulter

Parámetro	RSf	LHD%	MAF
Significado	Red Blood Cell Size Factor	Low Hemoglobin Density	Microcytic Anemia Factor
Información aportada	Tamaño eritroide a lo largo de toda su maduración	Estado de la eritropoyesis	Estado de la eritropoyesis
	$RSf = \sqrt{MCV \times MRV}$	$LHD\% = 100 \times \sqrt{1 - \left(\frac{1}{(1 + \frac{1}{MCV \times MRV})} \right)}$	$MAF = \frac{(Hb \times MCV)}{100}$
Detecta	Eritropoyesis en ausencia de Fe	Hematies hipocrómicos	Hematies con bajo contenido en Fe

MCV= volumen corpuscular medio; MRV= volumen medio reticulocitario; MCHC= concentración de hemoglobina corpuscular media

Tabla 2. Análisis descriptivo y de comparación de las distintas variables analizadas según grupo diagnóstico.

Variable	ATC n = 32	AF n = 33	IRC n = 30	AF tratada n = 15	TT n = 35	Control n = 54
Hb	9.4 (8.88, 10.7)	10.2 (8.6, 11.2)	10.2 (9.4, 11.2)	13.5 (13.2, 14.1)	11.2 (10.3, 12.2)	13.6 (13, 14.3)
VCM	90.7 (82.4, 94.6)	74.3 (71, 79.2)	93.2 (88.5, 94.7)	89.7 (86, 93)	64.8 (61.8, 69)	91.2 (88.2, 93.7)
HCM	29.9 (26.5, 31.1)	23.9 (22.2, 25.1)	30.8 (30.1, 32)	30.5 (28.4, 31.7)	20.2 (18.9, 21.7)	30.6 (29.2, 31.1)
LHD %	8.8 (5.45, 15.1)	36.1 (16.6, 51.9)	3.55 (2.45, 8.07)	6.9 (3.45, 9.4)	25.7 (16.6, 41.3)	4.75 (2.85, 7.27)
MAF	8.45 (7.5, 9.75)	7.7 (6.3, 8.7)	9.25 (8.5, 10.6)	12.2 (11.2, 13)	7.4 (6.8, 8.3)	12.3 (11.7, 13.1)
RETIS %	1.7 (0.975, 3)	1.4 (0.975, 1.72)	1.45 (0.925, 1.9)	1.45 (0.925, 1.58)	1.6 (1.1, 2.5)	1.05 (0.8, 1.3)
RSf	98.5 (93.8, 105)	87.3 (84.1, 91.2)	104 (100, 106)	99 (95.5, 102)	77.8 (73.8, 82.6)	100 (96.8, 104)
Hierro	52 (36.5, 102)	29 (21, 37)	69.5 (50, 85)	87 (50.5, 95.5)	87 (66.5, 112)	81.5 (64, 101)
Ferritina	248 (102, 466)	8 (5, 13)	251 (127, 456)	46 (21.5, 230)	54 (23, 118)	76.5 (37.2, 132)
Transferina	196 (158, 221)	356 (323, 378)	197 (170, 244)	280 (262, 314)	278 (233, 299)	260 (237, 274)
IST %	18.5 (14.5, 35.2)	6 (4, 8)	24 (18, 30.8)	21 (11, 27)	21 (17, 32.5)	23 (17.2, 29.8)
RST	1.9 (1.55, 2.45)	3.1 (2.7, 3.45)	1.65 (1.33, 2.05)	2.1 (1.65, 2.4)	2.6 (2.25, 3.05)	1.8 (1.6, 2.1)

En cuanto al MAF, presenta valores más bajos en AF y TT ($p < 0.05$), lo que indica mayor microcitosis. En contraposición, se corrige significativamente en AF tratada ($p < 0.05$). En IRC suele estar descendido a medias entre control y AF/TT.

El RSf disminuye de forma estadísticamente significativa en TT. También se observan valores inferiores, aunque en menor medida, en AF comparando con ATC, IRC, AF tratada y control ($p < 0.05$). Por otro lado, los resultados más elevados corresponden al grupo de IRC, aunque no es significativo en comparación con el grupo control.

Finalmente, para el diagnóstico diferencial de AF y TT, solo hemos encontrado diferencias ($p < 0.05$) en cuanto al RSf, siendo menor en el último grupo.

Conclusiones: Los parámetros LHD%, MAF y RSf aportan información útil para diagnosticar el estado de ferropenia, lo cual ayuda en la toma de decisiones clínicas y un correcto tratamiento de los pacientes. Nuestros resultados concuerdan en su mayoría con la literatura publicada y podrían ser equivalentes en la práctica clínica a parámetros ya conocidos ofrecidos por otros analizadores como SIEMENS (RSf vs CHr, LHD% vs %Hypo).

PO-104

EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON HIERRO CARBOXIMALTOSA EN CONSULTAS DE HEMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

Espinosa Armandis C¹, Mas Esteve M¹, Claros Barrachina N¹, Buelvas De la Ossa K¹, Freixes García A¹, Trejos Carvajal DM¹, Torres Macías L¹, Linares Latorre MD¹, Fernández-Delgado Momparler M¹, Cañigral Ortiz C¹, García Boyero R¹, Clavel Pia J¹, Gascón Buj A¹, Serrano Picazo L¹, Freiriá Alberte C¹, Cañigral Ferrando G¹

¹Hospital General Universitario de Castellón

Introducción: El hierro carboximaltosa (HCM) intravenoso, Ferinject®, presenta una serie de ventajas (mayor cantidad de hierro, administración en dosis única e infusión en 15 minutos) que lo convierten en la preparación de elección para el paciente ambulatorio. Entre sus efectos adversos frecuentes destaca la hipofosfatemia (incidencia de 1% a 10%).

Los objetivos de este estudio son analizar los criterios de administración, efectividad y seguridad del tratamiento con hierro carboximaltosa en pacientes ambulatorios del servicio de Hematología del Hospital General de Castellón.

Métodos: Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo que recoge información sobre los pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio con HCM, pautado por el servicio de Hematología, entre el 1 de Julio de 2021 al 31 de Diciembre de 2021.

Resultados: El estudio definitivo incluyó 69 episodios de administración de HCM en 59 pacientes. El 73,9% de pacientes fueron mujeres y la edad media fue de 56,7 años.

La dosis más frecuentemente administrada fueron 1000 mg.

El motivo de administración más frecuente fue la presencia de ferropenia (índice de saturación de transferrina, IST < 25%). Con anemia en el 72,5% de los casos y sin anemia en el 23,2% (hemoglobina desconocida: 4,3%).

En un 8,7% de casos quedó reflejada intolerancia al hierro vía oral y en un 21,7% refractariedad a dicha vía.

La causa más frecuente de ferropenia fue la ginecológica (23,1%) en forma de metrorragias abundantes, seguida muy de cerca de las pérdidas digestivas (21,7%) en forma de sangrados agudos o crónicos. Se distingue un grupo de pacientes cuya ferropenia es debida a la enfermedad de Rendu-Osler-Weber (11,6%).

Datos analíticos: La analítica de control se realizó habitualmente a las 19 semanas tras la analítica pre-administración. La hemoglobina aumentó 1,45 g/dL de media y el IST 13%. Destacar que en el caso de la ferritina obtuvimos una media y una mediana discordantes, al comportarse esta como un reactante de fase aguda en situaciones de inflamación. La media de reticulocitos post-tratamiento fue del 2%, aunque solo se determinaron en 1 de cada 5 casos.

Clínica: El síntoma más frecuente fue la astenia (40,6%), seguida de asintomáticos (33,3%). Tras la administración de HCM presentaron mejoría el 37,7% de los casos y persistencia de clínica el 11,6%.

Seguridad del HCM: Solo se observó un paciente (1,4%) con hipofosfatemia asintomática posiblemente secundaria. En dicho caso la administración de HCM fue de forma repetida cada 1-2/meses.

Conclusiones: Nuestro estudio presenta limitaciones debido al deficiente registro de datos en la práctica clínica.

- La indicación más frecuente de administración de hierro carboximaltosa fue la ferropenia de causa ginecológica seguida de las pérdidas digestivas.
- Comprobamos que el índice de saturación de la transferrina es un criterio más fiable para el diagnóstico de ferropenia que la ferritina, al ser esta última un reactante de fase aguda, que puede elevarse independientemente del estado del hierro.

Tabla 1

CAUSAS DE FERROPENIA	
GINECOLÓGICA	18,8%
GINECOLÓGICA+MALABSORCIÓN	4,3%
GESTACIONAL	5,8%
MALABSORCIÓN	8,7%
PÉRDIDAS DIGESTIVAS	18,8%
P.DIGESTIVAS+MALABSORCIÓN	2,9%
RENDU-OSLER-WEBER	11,6%
MULTIFACTORIAL	5,8%
DESCONOCIDA	23,19%

Tabla 2. PRE: valores previos a la administración de HCM; POST: valores tras la administración de HCM; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina

	MEDIA ARITMÉTICA	MEDIANA	UNIDADES
Hb PRE	10,71	10,55	g/dL
Hb POST	12,16	12,5	g/dL
FERRITINA PRE	61,69	17	ng/mL
FERRITINA POST	211,94	166	ng/mL
IST PRE	13	12	%
IST POST	26	25	%
RETICULOCITOS POST	2	1,4	%

Tabla 3.

SÍNTOMAS PREVIOS A LA ADMINISTRACIÓN DE FERINJECT	
ASTENIA	40,6%
ASTENIA+OTROS SÍNTOMAS*1	5,8%
SÍNTOMAS ANÉMICOS*2	8,7%
OTROS SÍNTOMAS	2,9%
ASINTOMÁTICOS	33,3%
DESCONOCIDO	8,7%
SÍNTOMAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE FERINJECT	
MEJORÍA	37,7%
NO MEJORÍA	11,6%
EMPEORAMIENTO	1,4%
PERSISTEN ASINTOMÁTICOS	29%
NO VALORABLE*3	20,3%

*1Cefalea, mareos, taquicardia.

*2Hace referencia a pacientes con síntomas anémicos pero en los que no se especificaba cuáles eran.

*3Pacientes pendientes de la consulta de control, dados de alta, a los que se ha perdido seguimiento o no se han recogido suficientes datos en la historia clínica.

- Posterior a la administración de HCM, la hemoglobina aumentó 1,45 g/dL de media y el IST 13%.
- Solo hubo una sospecha de hipofosfatemia secundaria a HCM, incidencia de 1,4%, que coincide con la reflejada en otros estudios.
- Se recalca la importancia de una buena anamnesis así como la realización de analíticas previas que objetiven ferropenia y posteriores que incluyan los reticulocitos, para evaluar el grado de respuesta a la administración de hierro iv. No debemos olvidar que la administración de hierro cuando no está indicada puede producir sobrecarga férrica.

PO-105

ANÁLISIS DE CAUSAS Y NECESIDADES TERAPÉUTICAS DE 123 PACIENTES CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. COMPARATIVA EVOLUTIVA EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS.

Guerra Hernando Jose Maria¹, Amer Salas Neus¹, Astudillo Romero Ivonne Lizette¹, Bargay Lleont Joan¹

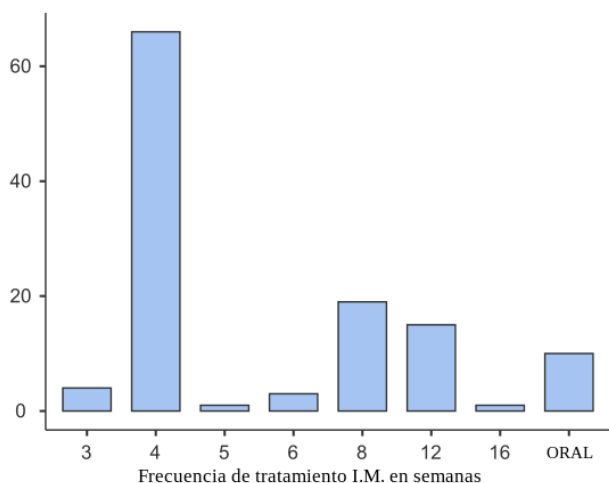
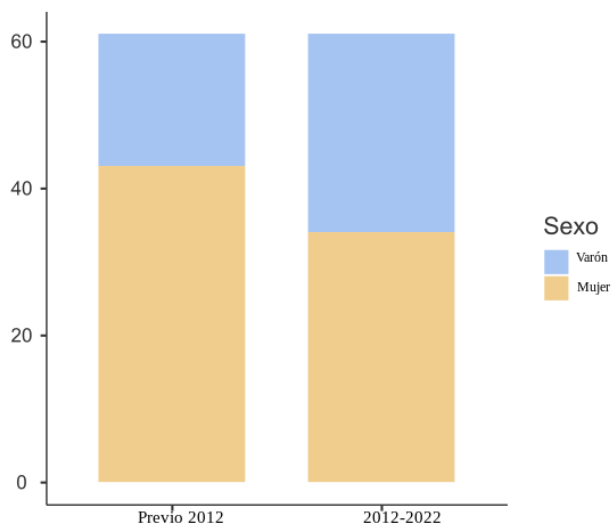
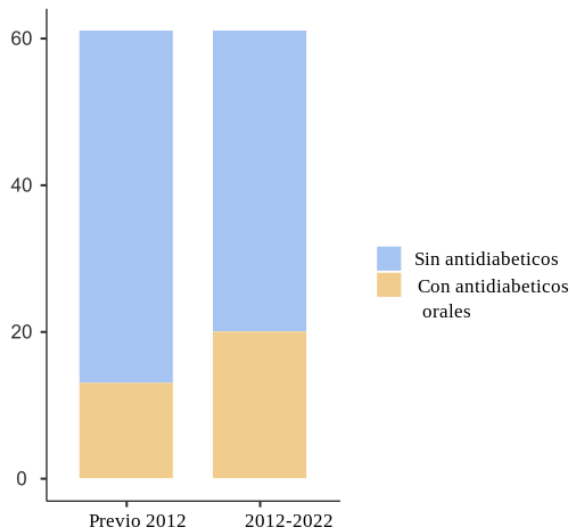
¹Hospital Son Llatzer

Introducción: La deficiencia de vitamina B12 es una patología frecuente conocida desde hace un siglo, con tratamiento conocido y eficaz. Su causa más frecuente es el origen autoinmune. Sin embargo en los últimos años se observa un aumento creciente de factores (fármacos, cirugía bariátrica, etc) que pueden contribuir a un aumento de casos. Hemos estudiado pacientes valorados en nuestras consultas por déficit de vb12 en los últimos 20 años, evaluando causas y necesidades de tratamiento. Asimismo hemos valorado las variaciones en las diferentes causas y tratamientos entre la última década y las previsa.

Métodos: Se evalúan 123 pacientes vistos en nuestras consultas externas entre 2002 y 2012, que presentan déficit de vitamina b12 que precisa tratamiento específico. Son recopiladas las posibles causas que producen el déficit, la edad de los pacientes, el tipo de tratamiento utilizado y las necesidades de dosis de B12 que precisan para su tratamiento.

Resultados: 46 pacientes eran varones y 77 mujeres, de edades al diagnóstico entre 30 y 94 años (mediana 69). Se realizó gastroscopia 107 pacientes, no realizándose en el resto por negativa o por comorbilidades. 73 pacientes presentaban signos de atrofia gástrica a nivel microscópico, y 53 a nivel macroscópico. En 13 pacientes se identificó H. pilori. La determinación de anticuerpos anticelula parietal o antifactor intrínseco se realizó en 99 pacientes, siendo positiva en 49 de ellos. En 2 pacientes con gastroscopia negativa se identificaron anticuerpos positivos. 49 pacientes recibían medicación anti H2 y 33 antidiabéticos orales.

Otras causas objetivadas: gastrectomía 9 pacientes, malabsorción intestinal 4, baja ingesta 9, hemólisis o hemorragia 17. En 2 pacientes no se encontró ninguna de las causas valoradas que explicara el cuadro. Respecto al tratamiento recibido, 10 pacientes solo necesitaban tratamiento oral. La mayor parte de los pacientes (65) precisaban tratamiento intramuscular mensual, 4 con mayor frecuencia y 39 con menor frecuencia. (grafico I) La disminución de macrocitosis en más de 10 fL se evidencia tras inicio del tratamiento en 28 pacientes. Ana-



lizamos las variaciones entre los pacientes diagnosticados en la última década (2012-2022) respecto a la década previa, no hemos encontrado variaciones en el ratio de pacientes con proceso autoinmune ni en el uso de antihistamínicos H2. En cambio hemos observado variaciones en la cantidad de pacientes que reciben antidiabéticos orales:32% en última década y 21% en la anterior(p0,15)(grafico II); y en el sexo: 55% mujeres en última década y 70% en la anterior (p 0,091) (grafico III). Conclusiones El déficit de vitamina B12 presenta una gran variabilidad respecto a su origen, si bien es autoinmune en la mayoría de los casos. No se evidencian variaciones en los últimos años sobre sus causas, si bien se insinúa un aumento de incidencia del origen por antidiabéticos orales que habría que confirmar en más estudios. Asimismo se observa en el tratamiento sustitutivo una variabilidad importante.

PO-106

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA: LA MORFOLOGÍA ERITROCITARIA SÍ IMPORTA.

Castilla García Lucía¹, Aspa Cilleruelo Jose MaríaJose María;González Fernandez Ataulfo², Martínez Nieto Jorge², Argüello Marina María¹, Lopez de Hontanar Torres,, Guzmán¹, Rodríguez Barquero Pedro¹, Martinez Vazquez Celia¹, López Rubio Montserrat¹

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

Tabla 1. Pruebas complementarias.

Hemograma	Estudio de anemias	Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y EEF DE Hb.	Otras determinaciones:	Pruebas de imagen
Hemoglobina 125gr/L (13-18).	Hierro sérico 148 µg/dl (65-175)	HbA2: 2,9%HbF: 0,2%.	Cobre: 52 µg/dl (70-140)	Ecografía abdominal: no se observa esplenomegalia ni otras alteraciones.
VCM 70,5 fl (88-100 fl).	IST: 74% (20-50)	No se separan Hbs anómalas.	Ceruloplasmina: 17,3 mg/dl (18-60)	
Reticulocitos: 130x103/uL	Ferritina: 216 ng/ml (22-322)	Estudio ADN: El MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) de los clusters alfa y beta no reveló alteraciones.	Zinc: 80 µg/dl (70-120)	Resonancia hepática de hígado: No se observan datos de sobrecarga férrica o daño orgánico. La sobrecarga estimada de hierro fue de 13.58 Micro lo Fe/gr.
	Ácido fólico 10.8 ng/ml (>5.4)		Vitamina: B6: 37,5 nmol/l (5-40)	
	B12: 511 pg/ml (211-911)	Plomo: 1 µg/100 ml (0.0-4.0)		
Conclusión: Anemia leve microcítica con reticulocitos elevados.	Conclusión: sobrecarga férrica.	Conclusión: No se detectan hemoglobinas anormales. Estudio que descarta alfa y beta talasemia.	Conclusión: déficit de cobre y ceruloplasmina pendiente de confirmar con nueva determinación.	

VCM: volumen corpuscular medio. Hb: hemoglobina.

Tabla 2. Variantes genéticas encontradas por secuenciación masiva (patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto):

GEN	Exon	Genotipo	Nucleótido	Aminoácido	dbSNP	MAF*	Categoría
ALAS2	9/11	Homocigoto (Crom. X)	NM_000032.4:c.1354C>T	NP_000023.2:p.Arg452Cys	rs137852311	0%	Patogénica
GPI	11/18	Heterocigoto	NM_001184722.1:c.940A>C	NP_001171651.1:p.Met314Leu	rs143733383	0,16%	Significado incierto

*MAF: Frecuencia poblacional del alelo (%). ** Genes analizados: *ABCB6, ABCG5, ABCG8, ADA, AHSP, AK1, ALAS2, ALDOA, ANK1, ATP11C, ATRX, BCL11A, BPGM, c15orf41, CD59, CDAN1, CYB5A, CYB5R3, EGLN1, EPAS1, EPB41, EPB42, EPOR, G6PD, GATA1, GCLC, GLRX5, GPI, GPX1, GSR, GSS, GYPC, HK1, HMOX1, HSPA9, KCNN4, KIF23, KLF1, LPIN2, NT5C3A, PFKFB1, PFKM, PGK1, PIEZO1, PKLR, PRDX2, RHAG, SEC23B, SLC25A38, SLC2A1, SLC4A1, SPTA1, SPTB, STOM, TPI1, UGT1A1, VHL y XK.*

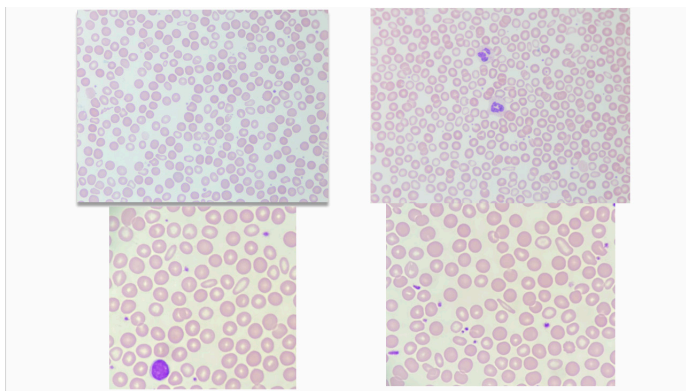


Figura 1. Frotis de sangre periférica donde se puede apreciar la doble población de hematíes. Tinción de Wright a 20 y 40 aumentos (se pone así los aumentos?). Elegir una foto de cada: yo pondría la de arriba derecha y abajo izquierda

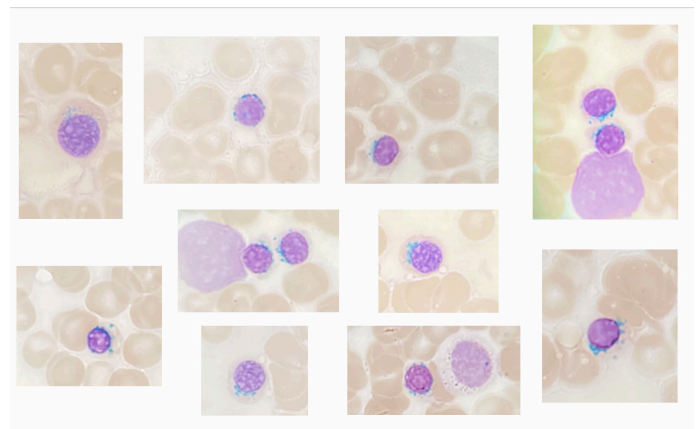


Figura 2. Sideroblastos en anillo en frotis de médula ósea con tinción de Perls (40x). elegir 2 fotografías

Introducción: La anemia sideroblástica (AS) congénita (ASC) es una enfermedad rara, con menos de 200 casos descritos en todo el mundo. Es debida a una alteración de la biosíntesis del hemo o de la utilización del hierro en la síntesis de la hemoglobina. El déficit de síntesis de grupo heme conlleva una acumulación anormal de hierro mitocondrial por parte de los eritroblastos produciéndose una reacción de reducción-oxidación en las células que induce apoptosis. Esto se traduce en una eritropoyesis ineficaz que se presenta clínicamente con anemia, generalmente microcítica hipocrómica, frotis de sangre periférica con doble población de hematíes y cuerpos de Pappenheimer, sideroblastos en anillo en médula ósea y aumento del hierro sérico y de la ferritina.

Historia del paciente: Varón de 16 años de origen búlgaro, derivado a Hematología para estudio de microcitosos detectada en estudio de urticaria. Padre, madre y hermana sanos sin antecedentes de microcitosos. El paciente estaba asintomático siguiendo una alimentación variada sin suplementos dietéticos ni fármacos.

Exploración física: No presentaba alteraciones a la exploración física (no ictericia ni esplenomegalia). Los principales hallazgos analíticos se describen en la tabla 1.

Pruebas complementarias: Hemograma con microcitosos y frotis de sangre periférica con doble población eritrocitaria: una mayoritaria normocítica y normocrómica y una minoritaria microcítica e hipocrómica, con eliptocitos en cantidad moderada y sin cuerpos de Pappenheimer (Figura 1). El estudio bioquímico mostró sobrecarga férrica, sin sobrecarga férrica hepática por resonancia magnética, con déficit de cobre en sangre y se descartaron talasemia y hemoglobinopatías estructurales. El estudio genético mediante NGS demostró mutación en ALAS2 diagnóstica de ASC y variante de GPI (tabla 2), con estudio de clon HPN por citometría negativo. El estudio de médula presentaba un cociente mieloeitroide conservado, eritroblastos hipocromos con defectos de hemoglobinización y tinción de Perls con hierro macrofágico en depósitos normal con un 11% de sideroblastos en anillo (Figura 2).

Diagnóstico: Se establece el diagnóstico de anemia sideroblástica congénita ligada al cromosoma X con alteración de una variante Arg452Cys en homocigosis en el gen ALAS2 (aminolevulin sintetasa 2), sin sobrecarga férrica significativa en tejido hepático y con déficit leve de cobre en sangre. Se han descrito más de 60 mutaciones en el gen ALAS2.

Tratamiento: el paciente se encuentra recibiendo tratamiento con suplementos de vitamina B6 y cobre sin precisar soporte transfusional.

Evolución: el paciente actualmente mantiene una buena calidad de vida sin anemia u otros síntomas y realizando control evolutivo en consultas de Hematología.

Discusión: La importancia de este caso radica en cómo con una sencilla prueba rutinaria como es el frotis de sangre periférica, asequible en cualquier centro hospitalario, se puede sospechar diagnóstico de una enfermedad genética rara. El estudio genético, mediante NGS disponible hoy en día en laboratorios de referencia nos permite realizar un diagnóstico preciso en casos leves y una vigilancia precoz de posibles complicaciones como es la sobrecarga férrica en estos pacientes. Siempre debemos descartar AS clonales y las secundarias (déficit de cobre, alcoholismo o el uso de fármacos, algunos de ellos tan frecuentes como el linezolid). Es posible que la corrección de estos factores adquiridos pueda contribuir a un curso clínico mas leve.

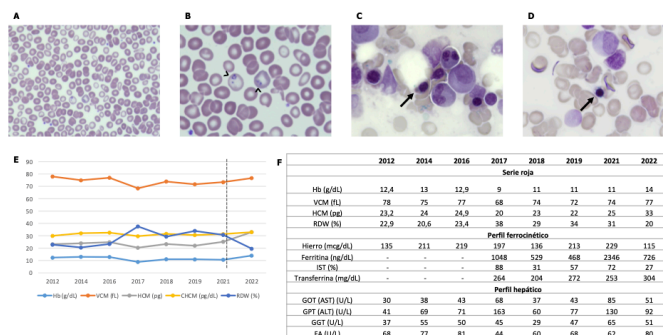


Figura 1. A. Frotis de sangre periférica (FSP). Marcada anisocitosis con doble población eritroide. B. FSP. Cuerpos de pappenheimer (cabeza de flecha negra). C y D. Aspirado de médula ósea (MO). Sideroblastos en anillo - 16% (flecha negra). E. Gráfica con la evolución en el tiempo (2012-2022) de los parámetros de serie roja. Línea punteada marca el inicio de tratamiento con quelantes del hierro. F. Tabla con la evolución en el tiempo (2012-2022) de los parámetros de serie roja, perfil ferronómico y perfil hepático.

se inició tratamiento quelante del hierro, con posterior mejoría de la hemoglobina (Figura 1).

Conclusiones: En este estudio describimos el cuarto caso de ASC asociada a dos variantes en el gen GLRX5: p.Ser2Gly y p.Gln64Ter, no descritas previamente. Aunque carecemos de análisis funcionales, la presentación clínica, la respuesta a la terapia quelante y el único hallazgo de las mutaciones en GLRX5 nos indican que estas mutaciones probablemente produjeron ASC en nuestro paciente. Sin embargo, precisamos de más estudios funcionales en este caso para confirmar el diagnóstico. El hallazgo de nuevas variantes en GLRX5 puede facilitar la interpretación de futuros estudios genéticos en esta enfermedad y ayudar a orientar el tratamiento.

PO-108 DISERITROPOYESIS DUAL

Ricard Andrés María Pilar¹, Del Orbe Barreto Rafael Andrés², Arribalzaga Juaristi Karmele¹, García Roa, María¹, Trelles Martínez, Roberto¹, Martínez Barranco, Pilar¹, Villalón Blanco, Lucía¹, Paniagua Tarancón, Ángel¹, Herrero de Egaña Helena¹, Peñalver Párraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid; ²Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

Introducción: El examen cuidadoso de la morfología hematológica permite orientar el diagnóstico certeramente. Se presenta y discute un varón de 86 años esplenectomizado cuya morfología eritroide en sangre periférica sugirió los diagnósticos posteriormente confirmados, con dualidad de causas de diseritropoyesis (congénita y adquirida).

Método y resultados: Varón de 86 años asintomático, esplenectomizado en su juventud (accidente de tráfico), con anemia Hb 11-12 g/dL macrocítica (VCM 110-115 fL) y leucoeritroblástica, de abigarrada morfología eritroide en sangre (Figura 1) con intensa anisopoikilocitosis, 22% de población eritroide hipocroma, esferocantocitos, enorme cantidad de inclusiones (cuerpos de Pappenheimer y de Howell Jolly), con 6-10 eritroblastos mal hemoglobinizados % leucocitos, reticulocitos subóptimos de 52 x10⁹/L, pero leucocitos y plaquetas normales. Bilirrubina total 1.7 mg/dL, LDH ligeramente por encima de la normalidad y ferritinas no >250 ng/mL.

Antecedentes de extabaquismo, SAHOS severo en CPAP (incumple), ACVA 1997, ulcus duodenal e infección H. Pylorii, FA (2016) anticoagulado, probable cardiopatía isquémica crónica con necrosis inferoposterior (2016), FEVI normal. Insuficiencia renal (ERC) estadio 3. No deterioro cognitivo. No antecedentes familiares de anemia.

Se realizó estudio de MO por anemia hiporregenerativa no explicada, que mostró displasia unilineal (SMD-U) por diseritropoyesis aislada con 36 % de sideroblastos en anillo (SA), sin alteraciones inmunofenotípicas ni citogenéticas. Por Biología Molecular, el panel NGS de neoplasia mielóide detectó mutación en SF3B1 (frecuencia alélica 30%), y el panel NGS de eritropatías congénitas mostró 2 mutaciones distintas del gen CDAN1 en heterocigocia combinada, asociadas a anemia diseritropoyética congénita (ADC) tipo 1, también detectada la mutación en homocigocia c.187C>G (H63D) en el gen HFE, sin hiperferritinemia/sobrecarga de hierro. No existía mutación en ALAS2 (asociada a anemia sideroblástica congénita).

Discusión y conclusiones: A priori, confluyen diversas causas de anemia (ERC, patología dispéptica en anticoagulado), y de lo contrario (exfumador y SAHOS). El balance entre estos factores podría justificar una Hb 10-12.5 g/dL basal, pero no explicaría VCM en torno a 110 fL con marcadas anisocitosis, anisocromía, ni la respuesta reticulocitaria

PO-107

DOS NUEVAS VARIANTES EN EL GEN GLRX5 CAUSANTES DE ANEMIA SIDEROBLÁSTICA CONGÉNITA

Melo Arias Andrés Felipe¹, Escribano Serrat Silvia¹, Estival Monteliú Pablo¹, Gulino, Horacio Martín¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Calo Pérez Aida¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Cucharero Martín Javier¹, Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹, Hervás González Irene¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Ropero Gradilla Paloma¹, Medina Salazar Fiorella¹, Martínez Nieto Jorge¹, Rochas López Sara¹, González Fernández Fernando Ataulfo¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Las anemias sideroblásticas congénitas (ASC) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por anemia de intensidad variable y sideroblastos en anillo en la médula ósea (MO) por una alteración en la síntesis del grupo hemo. Se han descrito mutaciones en diferentes genes que codifican proteínas que intervienen directa o indirectamente en su síntesis.

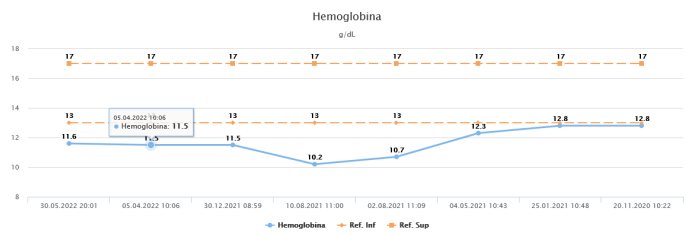
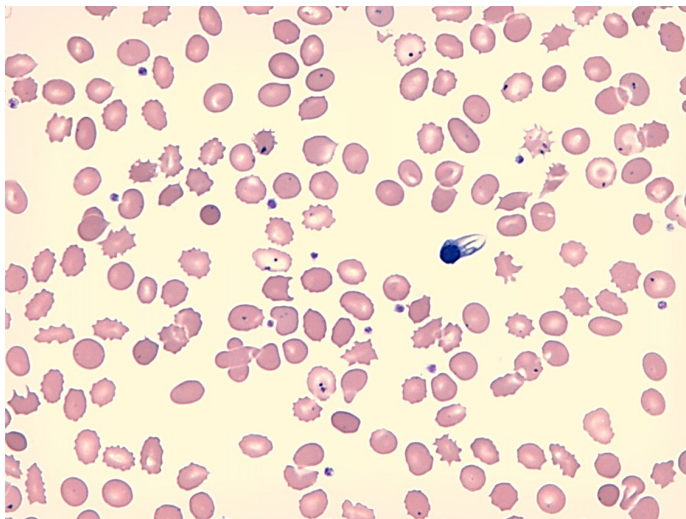
En 2005, se describió en el pez zebra shiraz una delección en el gen GLRX5 relacionada con la presencia de anemia hipocrómica, hematopoyesis defectiva y muerte. El gen GLRX5 codifica para la glutaredoxina 5, una enzima mitocondrial de 156 aminoácidos encargada de la formación de clusters mitocondriales de Fe-S esenciales en mantener la actividad enzimática de la aconitasa y la regulación de la síntesis de la ALA2 sintetasa dependiendo de su unión a la proteína IRP1. Hasta el momento solo se han descrito 3 casos de ASC por mutaciones en GLRX5. Todas cursaron con anemia hipocrómica, sobrecarga de hierro, hepatoesplenomegalia y sideroblastos en MO, que característicamente mejoraron con terapia quelante.

Presentamos el caso de un varón con anemia microcítica asociada a la presencia de dos mutaciones en el gen GLRX5, no descritas hasta el momento.

Materiales y métodos: Varón de 58 años en seguimiento desde el año 2012 por anemia microcítica e hipocroma leve-moderada y sobrecarga férrica. El estudio de hemoglobinas se realizó por high performance liquid chromatography (HPLC) VariantTM (Biorad) y Minicab Sebia (EEFc), respectivamente. El análisis molecular del cluster β se realizó secuenciación de Sanger automática del gen β globina (ABI PrismTM dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready)El análisis del gen α se realizó mediante PCR multiplex (Alpha Globin Strip Assay kit). El análisis molecular mediante secuenciación masiva se llevó a cabo un panel personalizado (Ampliseq, Illumina®) que permite analizar 48 genes relacionados con anemias hereditarias.

Resultados: En 2021 fue remitido a nuestro centro para su estudio. Los datos hematimétricos y bioquímicos desde 2012 se muestran en la Figura 1. El frotis de sangre periférica mostraba una doble población eritroide, anisopoikilocitosis y cuerpos de Pappenheimer (Figura 1). En la resonancia magnética nuclear hepática se apreciaba sobrecarga de hierro (153 μM/g de hierro). Se descartó por HPLC, EEFC, secuenciación directa de los genes de globina y MLPA talasemias y hemoglobiopatías estructurales. En el aspirado de MO se observaron signos de hemoglobinización deficiente y un 16% de sideroblastos en anillo en la tinción de Perls (Figura 1). Se realizó un análisis por secuenciación masiva para SMD y anemias hereditarias donde se hallaron dos variantes en el gen GLRX5:

c.4A>G (p.Ser2Gly) clasificada como probablemente patogénica y c.190C>T (p.Gln64Ter) clasificada como patogénica. Ante este hallazgo se realizó el diagnóstico de ASC por mutación del gen GLRX5 y



subóptima o los marcados signos disritropoyéticos (magnificados por anesplenia). El estudio de MO mostró disritropoyesis con 36 % de SA y mutación en SF3B1 demostrada por biología molecular, confirmando un diagnóstico de síndrome mielodisplásico unilineal por anemia refractaria sideroblástica (SMD-U por ARSA). Además, se demostraron 2 mutaciones distintas del gen CDAN1 en heterocigocia combinada, asociadas a ADC tipo 1, por lo que puede asumirse un origen dual en la disritropoyesis del paciente, congénita y adquirida, habiendo quedado descartada la anemia sideroblástica congénita (no mutación en ALAS2). Asimismo se detectó mutación homocigota c.187C>G (H63D) del gen HFE, sin hiperferritinemia/sobrecarga de hierro en el paciente a pesar de su patología dualmente disritropoyética. El conjunto de los factores descritos a favor y en contra de la anemia interactúan de forma que el paciente mantiene Hb basales en torno a 11-12 g/dL, quedando desapercibido su problema hasta la observación detallada de la morfología en sangre con motivo de anemización episódica con respuesta reticulocitaria subóptima asociada a proceso infeccioso agudo intercurrente (Figura 2).

Ayudas o fuentes de financiación del trabajo: ninguna.
Declaración de conflicto de interés: ninguna.

PO-109

EL HUEVO O LA GALLINA: EL ORIGEN INESPERADO DE UNA ANEMIA GRADO III

Herrero de Egaña Pérez Helena¹, Telles Martínez, Roberto¹, Martínez Barranco, María del Pilar¹, García Roa María¹, Paniagua Tarracon Ángel¹, Villalón Blanco Lucía¹, Arribalzaga Juaristi Karmele¹, Ricard Andrés Pilar¹, García Bueno María José¹, Peñalver Párraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Introducción: El estudio de la médula ósea nos permite valorar la citomorfología, la biología molecular y el cariotipo entre otras técnicas. Su realización la llevamos a cabo cuando observamos alteraciones analíticas y/o en la extensión de sangre periférica. Pero ¿qué ocurre cuando en la médula ósea (MO) existen varias patologías simultáneamente que pueden explicar la alteración presente en sangre periférica? Saber cuál de estas patologías es la responsable de las manifestaciones clínicas puede convertirse en todo un reto. Presentamos un caso clínico a este respecto.

Metodos: Mujer de 69 años que acude a Urgencias por astenia y anorexia con Hb 7.5 g/dL (previa de 12 g/dL y macrocítica). Tras tratarla con reposición de carenciales por déficit leve de ácido fólico, persiste con anemia arregenerativa, por lo que decidimos realizar estudio medular.

Resultados: La MO fue diagnóstica de una aplasia pura de células rojas (APCR) acompañada de un aumento de linfocitos con inmunofenotipo compatible con Linfoma No Hodgkin de estirpe B (LNH-B) CD5- y CD10- [probable LNH-B de la zona marginal] y, además, se observaron megacariocitos hipo, mono y bilobulados con núcleos dispersos que nos obligaron a descartar una delección en el cromosoma 5q- (imagen 1).

A la espera del estudio citogenético comenzamos tratamiento con eritropoyetina y esteroides a dosis 1mg/kg ya que, salvo la anemia, la paciente no presentaba otros datos de afectación por linfoma (Body TAC normal).

Tras la ausencia de respuesta a esteroides y recibido finalmente el estudio citogenético con delección de la región 5q31 compatible con un síndrome mielodisplásico (SMD), iniciamos tratamiento con Lenalidomida 10 mg/día durante 21 de cada 28 días, cuya acción podría tratar ambas entidades (SMD 5q- y LNH-B).

En la última analítica realizada en el día 7 del segundo ciclo (a 17 días de la última transfusión), apreciamos respuesta al tratamiento con reticulocitosis (figura 1), junto con datos de hemólisis que nos obligan a descartar un anticuerpo anti-eritrocitario en una paciente politransfundida.

Conclusiones: Una disregulación en la respuesta inmune innata y adaptativa puede promover la aparición de enfermedades oncohematológicas. En nuestro caso, diagnosticamos simultáneamente una APCR, un SMD 5q- y un LNH-B, lo que nos lleva a pensar en un origen compartido. Sin embargo, desconocemos qué entidad es la que mayor peso tiene en su anemia. En la evolución analítica durante el tratamiento recibido se observa una relación inversamente proporcional entre linfocitos y cifras de hemoglobina (imagen 2). Esto nos hace pensar, como en múltiples casos ya descritos en la literatura, que el origen de la APCR está en relación con el LNH-B como síndrome preneoplásico.

Lo que indiscutiblemente observamos a nivel medular es un *stop* madurativo en la serie eritroide a nivel de los proeritroblastos, produciendo la anemia y su clínica asociada. Aunque la sospecha de que la entidad con mayor peso sea el LNH-B, el tratamiento con un agente inmunomodulador como es la Lenalidomida nos permite cubrir ambas entidades (SMD 5q- y un LNH-B). Los resultados analíticos mostrados en este trabajo nos apoyan.

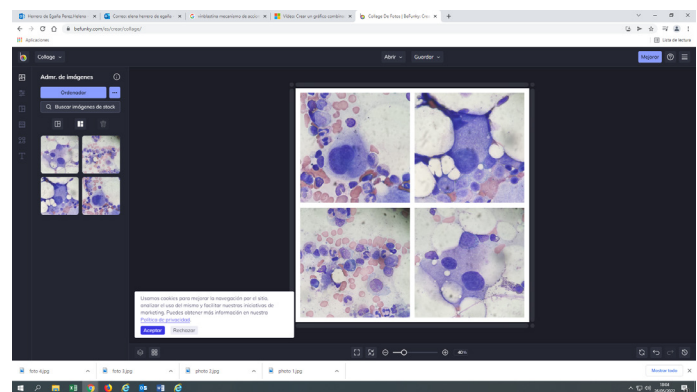


Imagen 1. Megacariocitos hipolobulados, mono y bilobulados con núcleos dispersos de distintos tamaños en el aspirado de MO.

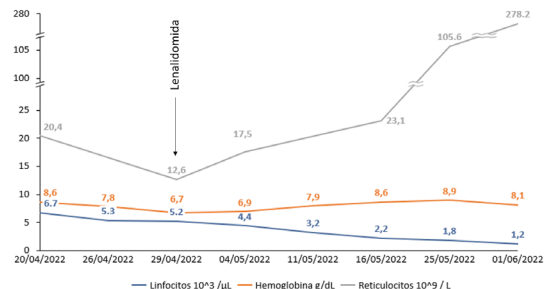


Figura 1. Evolución analítica de nuestra paciente.

SEHH - GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

PO-110

MANEJO ÓPTIMO DE LA ESCALA PRONÓSTICA DE LA CLÍNICA MAYO EN GAMMAPATÍAS MONOCLONALES PREVIO AL PRIMER ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA (AMO) DIAGNÓSTICO.

Díaz Carbonero Javier¹, Medina Guerrero Elena¹, Pérez Montaña Albert¹, López Andrade Bernardo¹, Lo Riso Laura¹, Ballester Ruiz María del Carmen¹, Sánchez Raga José María¹, Provencio, Andrea¹, Montolio Chiva Sara¹, Gómez Fernández Paula¹, Horrillo Angel¹, Alonso Carballo Aser¹, Jiménez Moya María¹, Ros Matheu María Teresa¹, Beltrán Serra Neus¹, Roig Juan Silvia¹, Sampol Mayol Antonia¹, Durán Pastor María Antonia¹

¹Hospital Universitario Son Espases

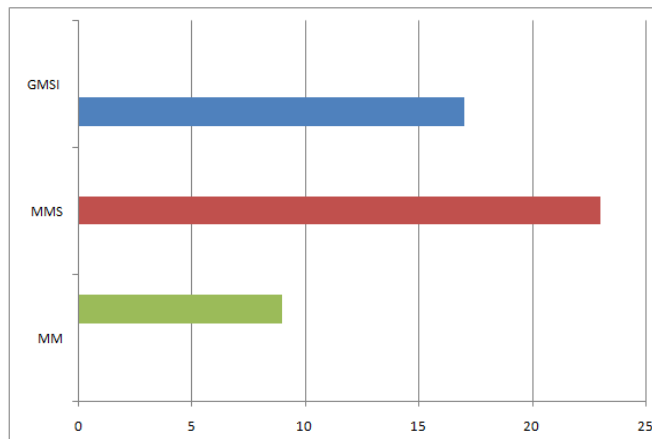
Introducción: El diagnóstico de mieloma múltiple (MM) requiere de un aspirado de médula ósea. Los pacientes con Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI), se pueden agrupar en distintos grupos de riesgo de progresión a MM en base a escalas pronósticas. Entre ellas, se encuentra la escala publicada por la Clínica Mayo, basada en 3 factores pronósticos sencillos de evaluar como son: GMSI de tipo no IgG (IgA o IgM), tener >15 g/L de componente monoclonal o tener una ratio de cadenas ligeras libres Kappa/Lambda alterado (FLCr).

De esta manera, tiene sentido realizar únicamente un AMO a aquellos pacientes con un riesgo moderado-alto de poder estar en una fase temprana de la enfermedad como es el mieloma múltiple quiescente (MMQ), evitando así realizar una prueba invasiva a pacientes con GMSI que tienen un riesgo ultrabajo de progresar a MM.

Objetivo: Nuestro objetivo es valorar la eficiencia de esta escala pronóstica para identificar a pacientes con MM en nuestra población de pacientes con GMSI.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en el Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca entre Enero de 2011 y Abril de 2022. Se incluyeron pacientes encontrados en nuestra base de datos con GMSI a los que se les realizó un AMO. Se analizaron variables clínico-biológicas, escala pronóstica de la Clínica Mayo, resultados del AMO así como resultados de FISH.

Resultados: Fueron incluidos 49 pacientes con una mediana de edad de 61 años (rango 33-84), de los cuales 27 eran varones (55%). Treinta pacientes (61,2%) presentaban el subtipo IgG, 13 pacientes subtipo IgA (26,6%) y 6 subtipo IgM (12,2%). Veinticinco pacientes (51%) presentaron = 15 g/L de CM. Treinta y tres pacientes (67%) tenían unaFLCr alterada. De acuerdo con los criterios de Mayo Clinic se diferencian cuatro subgrupos en nuestra serie de casos: 8 pacientes (16%) con 0 puntos, 11 pacientes (22%) con 1 punto, 24 pacientes (49%) con 2 puntos y 6 pacientes (13%) con 3 puntos. El diagnóstico definitivo fue de diecisiete pacientes (35%) con GMSI, veintitrés de ellos con MMQ (47%) y nueve pacientes (18%) con MM.



En el subgrupo de pacientes con 0 puntos, 5 (63 %) se diagnosticaron de GMSI y 3 (37%) de MMQ. Del segundo subgrupo con 1 punto, 5 pacientes (45 %) se diagnosticaron de GMSI y 6 (55%) de MMQ. En el tercer subgrupo con 2 puntos, 6 pacientes (25 %) con diagnóstico de GMSI, 11 (46%) con MMQ y 7 (29%) con MM. Por último, el subgrupo de 3 puntos, 1 paciente (17 %) con GMSI, 3 (50 %) con MMQ y 2 (33%) con MM.

En 14 pacientes (29%) se obtuvo un resultado anómalo en el análisis FISH con una mediana de dos mutaciones (extremos 1 y 3) y con los siguientes resultados: hiperdiploide, del 6q, del 13q, +1q, +6q y t(11;14). En ocho de estos catorce pacientes (57%) el diagnóstico definitivo fue MMQ o MM. Los 35 pacientes restantes presentaron normalidad en resultados o falta de muestra genética.

Conclusiones: -En los pacientes de bajo riesgo (0 puntos), es recomendable hacer únicamente un seguimiento analítico, evitando la realización del AMO.

- En pacientes con riesgo intermedio-alto y alto riesgo (2-3 puntos), vale la pena realizar un AMO, dado que entre el 75 y 88% se encuentran en fase de MMQ o MM, pudiendo realizar así un diagnóstico precoz.

PO-111

INCIDENCIA DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL EN UN ÚNICO CENTRO: ¿UNA PATOLOGÍA INFRADIAGNOSTICADA?

Landete Elena¹, Roldán Cortés David¹, González-Gascón y Marín Isabel¹, Procaccini Fabio¹, Infante María Stefania¹, Muñoz-Novas Carolina¹, Foncillas María Ángeles¹, Marín Karen¹, Churruca Juan¹, Ramos de Ascanio Victoria¹, Sánchez-Paz Laura¹, Hernández-Rivas José Ángel¹

¹Hospital Universitario Infanta Leonor

Introducción: La definición actual de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) incluye la afectación renal por inmunoglobulinas producidas por una población B clonal, no cumpliendo la hemopatía de base otros criterios de tratamiento. El objetivo de este estudio fue conocer la incidencia de GMSR en nuestro centro, describir la presentación clínica e histológica, analizar el tratamiento recibido y la respuesta al mismo.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 257 biopsias renales llevadas a cabo entre mayo de 2010 y abril de 2022 en nuestro centro. Se seleccionaron los casos con diagnóstico histológico de GMSR y aquellos con otros diagnósticos en los que coexistía un componente monoclonal (CM) en suero y/o en orina, identificando un total de 18 pacientes.

Resultados: Las características basales de la población se muestran en la Tabla 1. De las 257 biopsias, 7 se diagnosticaron de GMSR (3%). De los 18 casos seleccionados, en el 67% había sospecha clínica de GMSR previa a la biopsia, confirmándose en 7/18 (39%). La forma más frecuente de GMSR fue la amiloidosis AL (n=5), seguida de la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL, n=1) y de la tubulopatía proximal por cadenas ligeras con inclusiones cristalinas (TP-CL, n=1). Los 7 pacientes con GMSR iniciaron tratamiento, con una mediana de líneas de tratamiento de 1 (1-5) -ver Tabla 2-

Pronóstico según Mayo Clinic

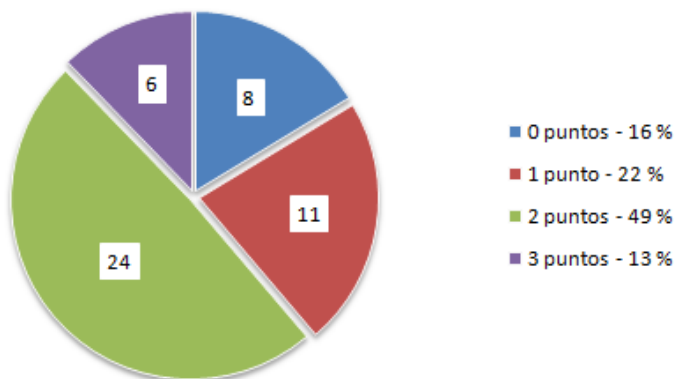


Tabla 1

	GMSR n:7	No-GMSR n:11	P
Edad, mediana (RIC)	70 (63,7-73,5)	69 (55,7-78,7)	0,8
Sexo, n (%):			
Varón	3 (42,9)	6 (54,5)	1
Mujer	4 (57,1)	5 (45,5)	
HTA, n (%)	6 (85,7)	8 (72,7)	1
DM2, n (%)	0 (0%)	4 (36,4)	0,1
Hemopatía de base, n (%):			
GMSI	0 (0)	8 (72,7)	0,002
Amiloidosis AL	5 (71,4)	0 (0)	
MM	1 (14,3)	3 (27,3)	
MW	1 (14,3)	0 (0)	
Tipo CM, n (%)			
IgG	4 (57,1)	7 (63,6)	0,3
IgA	0 (0)	2 (18,2)	
IgG +IgA	0 (0)	1 (9,1)	
IgM	1 (14,3)	0 (0)	
Lambda	2 (28,6)	1 (9,1)	
Kappa	0 (0)	0 (0)	
Cadena ligera, n (%):			
Kappa/lambda	3 (42,9)/4 (57,1)	7 (63,6)/4 (36,4)	0,7
Ratio de CL alterado, n (%) *	4 (80)	5 (62,5)	1
Creatinina (mg/dL), mediana (RIC)	0,95 (0,84-2,81)	1,57 (1,07-3,13)	0,4
Proteinuria (g/24h), mediana RIC	4,49 (0,86-6,16)	0,8 (0,28-3,21)	0,2
Bence-jones (g/24h), mediana (RIC)**	0,23 (0-0,31)	0,005 (0,002-0,2)	0,6
BMO realizada n (%)	7 (100)	5 (45,5)	0,03
Sospecha clínica de GMSR	5 (71,4)	7 (63,6)	1

RIC: Rango Intercuartílico. GMSI: Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto. MM: Mieloma Múltiple. MW: Macroglobulinemia de Waldenström. CM: Componente Monoclonal. BMO: Biopsia de Médula Ósea. *Dato disponible en 13/18 pacientes. **Dato disponible en 14/18 pacientes

Llamativamente, todos los pacientes alcanzaron respuesta hematológica con esquemas basados en bortezomib: 6 casos en 1º línea (5 respuestas completas -RC- y 1 muy buena respuesta parcial -MBRP-) y otro caso en 2º línea (respuesta parcial -RP-). Todos los pacientes presentaron respuesta renal tras alcanzar al menos RP hematológica salvo un paciente en RC que mantuvo función renal estable. 2 pacientes con GMSR precisaron hemodiálisis: uno de forma temporal y el otro, con diagnóstico de amiloidosis AL, está actualmente en espera de trasplante renal tras alcanzar RC hematológica. En los casos no-GMSR la histología más común fue la nefroangioesclerosis (4/11), seguida de la nefropatía diabética (2/11). La biopsia renal se mostró como un procedimiento seguro, con una mediana de días de ingreso de 2 (2-30). Únicamente 4 pacientes presentaron complicaciones leves: 2 hematomas de pequeño tamaño, una infección urinaria y hematuria. Ningún paciente con amiloidosis AL tuvo complicaciones hemorrágicas. El 71% de los pacientes con GMSR están vivos con una mediana de seguimiento de 44 meses (RI: 17,6-75,7): un paciente falleció por una infección asociada a catéter venoso central a los 2 meses del trasplante autólogo y otro por una segunda neoplasia.

Conclusión: La GMSR es una patología infrecuente e infradiagnosticada. Conocer su incidencia real requiere una mayor sospecha clínica y del trabajo interdisciplinar con Nefrología. La biopsia renal es un procedimiento seguro y necesario. El diagnóstico de GMSR es criterio de inicio de tratamiento, siendo los esquemas basados en bortezomib una buena opción. La eliminación del clon B suele asociarse con mejoría de la función renal en la mayoría de los casos.

Tabla 2

Paciente	Edad	Sexo	Clasificación de células plasmáticas	Tipo CM	Fecha diagnóstico hematológico	Fecha biopsia renal	Histología	Manifestación clínica renal	Nº líneas de tratamiento	Tipo de tratamiento	Mejor respuesta hematológica	Respuesta renal	Situación actual
1	72	Varón	MM aséptico	IgG-A	12/06/2017	15/06/2017	BCCL	ERC	1	Vd-VId-VId	RC	No	Vivo, en RC
2	66	Mujer	Amiloidosis AL	IgG-A	22/12/2017	13/01/2018	Amiloidosis AL	Sd nefrótico	1	VGd-VdRP	RP	SI	Fallece en RP
3	63	Varón	Amiloidosis AL	Lambda	23/07/2020	02/07/2020	Amiloidosis AL	Sd nefrótico	1	D-VId-VdRP	RC	SI	Vivo, en RC
4	59	Mujer	MM	IgM-A	19/09/2018	29/04/2021	TP-CL	Sd faneconi incompleto	2	2L1-Vd	2L1-EE	SI	Vivo, en RP
5	70	Varón	Amiloidosis AL	IgG-A	23/02/2017	15/07/2021	Amiloidosis AL	Sd nefrótico + ERC	1	D-VId	RC	SI	Vivo, en RC. Pendiente de trasplante renal
6	75	Mujer	Amiloidosis AL	IgG-A	28/09/2012	26/09/2012	Amiloidosis AL	IR subaguda	5	3L1-Vd 2L1-VGd 3L1-Rd 4L1-Rd 5L1-Daratumumab	3L1-MBRP 2L1-RP 3L1-RP 4L1-RC 5L1-RC	SI	Vivo, en RC
7	74	Varón	Amiloidosis AL	Lambda	27/11/2013	27/11/2013	Amiloidosis AL	Sd nefrótico	4	1L1-Vd 2L1-VGd 3L1-Lenalidomida-Cd 4L1-Vd	1L1-RC 2L1-RP 3L1-EE 4L1-MBRP	SI	Fallece en MBRP

MM: Mieloma Múltiple. MM: Macroglobulinemia de Waldenström. BCCL: Enfermedad por Depósito de Células Plasmáticas. TP-CL: Neoplasia Plasmocítica por Células Plasmáticas. ERC: Enfermedad Renal Crónica. V: Bortezomib. D: Doxorubicina. Vd: Vincristina. VId: Ifosfárida. Rd: Rituximab. EE: Etoposido. MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial. SI: Supervivencia. RC: Respuesta Completa. RP: Respuesta Parcial. EE: Enfermedad Estable. MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial.

PO-112

EPIDEMIOLOGIA DE LA PARAPROTEINA IGM EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Arrufat Bel Anna¹, López Pardo Jordi¹, Moga Naranjo Esther¹, Pascual Goni Elba¹, Sierra i Gil Jorge¹, Moreno Atanasio Carol¹, Briones Mejide Javier¹, Novelli Canales Silvana¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La gammapatía monoclonal de tipo IgM (GM-IgM) se caracteriza por la proliferación clonal de células linfoides B en los últimos estadios madurativos que producen una inmunoglobulina (Ig) de carácter monoclonal (CM), en este caso tipo IgM. Habitualmente dicha proliferación carece de manifestación clínica. No obstante, la GM-IgM puede formar parte o asociarse a síndromes linfoproliferativos, trastornos inmunes, o neurológicos, entre otros.

Objetivo: Caracterizar la GM-IgM en un hospital terciario, los motivos de solicitud del estudio y el diagnóstico final al que se asoció la paraproteína.

Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva durante un periodo de 2 años (Septiembre 2019 – Septiembre 2021) todas las determinaciones de estudios con detección CM-IgM aumentado. Se describen las variables demográficas, motivo de solicitud y diagnóstico final, así como la asociación a trastornos clínicamente relevantes.

Resultados: Se registraron 170 casos de pacientes con un CM-IgM en el periodo analizado. Las características de la población se resumen en la tabla 1.

El principal motivo de solicitud de la prueba de electroforesis fue por estudio analítico amplio sin diagnóstico de presunción previo (hallazgo casual) 52% (n=88), seguido de anemia 11% (n=18), estudio de síndrome linfoproliferativo (8%) (n=14) y estudio de neuropatía (8%) (n=14). El diagnóstico final más frecuente asociado al CM-IgM fue gammapatía monoclonal de significado incierto 73% (n=124), Linfoma linfoplasmocítico/Waldenström 9% (n=16) y mieloma múltiple 5% (n=8). Se detectaron 9% (n=15) de casos asociados a clínica establecida de polineuropatía y 7% de nefropatía (n=13).

Tabla 1. Características de la población

	Frecuencia (%)	mediana	min	max
Género				
Hombres	96 (56)			
Mujeres	74 (44)			
Edad (años)		74	34	97
Motivo de estudio				
Sin orientación diagnóstica	88 (52)			
Anemia	18 (11)			
Estudio SLP	14 (8)			
Neuropatía	14 (8)			
Otra sospecha clínica	11 (6)			
Alteración renal	7 (4)			
Linfocitosis	5 (3)			
Cardiopatía	3 (2)			
Osteoporosis o fractura patológica	3 (2)			
Plaquetopenia	3 (2)			
Fiebre sin foco	2 (1)			
Linfopenia	1 (<1)			
Trombocitosis	1 (<1)			
Tipo CM				
IgM Kappa	97 (57)			
IgM Lambda	54 (32)			
IgM Kappa más IgM Lambda	8 (5)			
IgM Kappa de baja intensidad	4 (2)			
Doble IgM Kappa	4 (2)			
Doble IgM Lambda	2 (1)			
Doble IgG Lambda más IgM Kappa	1 (<1)			
Diagnóstico final				
GMSI	124(73)			
MW	16 (9)			
MM	8 (5)			
Otros trastornos hematológicos*	6 (3)			
Otros LNHi	5 (3)			
LLC	4 (2)			
LZM	3 (2)			
Crioglobulinemia mixta	2 (1)			
Amiloidosis	2 (1)			
Tratamiento				
Si	36 (21)			
No	134(79)			

Acrónimos: GMSI = gamapatía monoclonal de significado incierto, MW=Macroglobulinemia de Waldenström, MM=mieloma múltiple, LNHi= linfoma no Hodgkin indolentes, LLC=leucemia linfática crónica, LZM=linfoma de la zona marginal.

*Trombopenia autoinmuno, anemia megaloblástica.

Conclusión: La mayoría de las solicitudes de estudio de paraproteínas con CM-IgM se realizan sin orientación diagnóstica y conllevan al diagnóstico de una GMSI en el 73% de los casos. Cabe destacar la asociación con una polineuropatía o nefropatía clínicamente relevante en un 9% y 7% de los casos, respectivamente.

PO-113

GAMMAPATIAS MONOCLONALES: DETECCIÓN AÑO 2021

Chavéz, María Paula¹, Dávalos, Carlos Alberto¹, Torres Juan¹, Alberdi Cristina¹, Andres Noelia¹, Cepeda Javier¹, Serrano Laura Milena¹, Carballo David², Chamorro Pablo¹, Fernández Ruben¹, Hernando, Adriana¹, Escorcio Dianis¹, Robles Verónica¹, Enguita Maribel¹, Moreira Vanessa¹, Fernández Carmen¹, González, Esther¹

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²Fundación e innovación Biosanitaria del Principado de Asturias

Introducción: La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) es una entidad frecuente en la población general. La tasa de incidencia del descubrimiento fortuito de un componente monoclonal en pacientes asintomáticos está aumentando en la actualidad, debido a la utilización de métodos más sensibles, aunque se presupone que la pandemia COVID-19 ha impactado negativamente, dada la menor frecuentación de pacientes en las consultas de primaria. La mayoría de las GMSI se dirigen en un primer momento al médico hematólogo para su diagnóstico o seguimiento por parte de sus médicos generalistas. Es importante conocer la incidencia real de gammapatías malignas en nuestro entorno.

Objetivos: Determinar durante el año 2021, en un área de 300.000 habitantes, la incidencia de gammapatías monoclonales de significado clínico y en concreto el número de casos nuevos de mieloma múltiple (MM)

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, a partir de la base de datos del laboratorio (servolab) y del archivo de pacientes de la consulta de mieloma del servicio de hematología / SELENE

La electroforesis capilar y la inmunofijación/inmunotipado se realizaron en capillaris 2 (sebia).

Resultados: En el año 2021 se detectaron 160 pacientes nuevos con gammapatía monoclonal, con una incidencia en nuestra población de **64 casos nuevos por 100.000 habitantes al año** (87mujeres/73 hombres) edad media de 75 ± 11 años, rango (46-92)).

Presentaron isotipo IgM 31 pacientes, no IgM 122 y 7 cadena ligera.

La procedencia fue de especializada (80%) y primaria (20%).

Con diagnóstico final de mieloma múltiple se detectaron 33 pacientes (20,6% del total), con una incidencia de **13 casos nuevos por 100.000 habitantes al año. Como características:** 14 mujeres/19 hombres, 17 de isotipo IgG, 9 IgA y 7 de cadena ligera, 21% R-ISS-3, 79% R-ISS1 y 2.

El componente monoclonal fue mayor de 15 g/L en 22 pacientes (14%) y presentó migración en la fracción beta del proteinograma el 13%, en alfa2 el 0,6% y el resto en la fracción gamma. En 5 pacientes se detectó proteína biclonal y en 12 fue no cuantificable en la electroforesis

Conclusiones: La incidencia de gammapatías monoclonales en nuestro área sanitaria fue muy elevada en el año 2021, independientemente de la pandemia COVI-19, detectándose 64 casos nuevos por 100.000 habitantes al año, el 20,6% fueron mielomas múltiples, cifras superiores a las publicadas en la bibliografía.

PO-114

MIELITIS TRANSVERSA CERVICAL LONGITUDINALMENTE EXTENSA CON COMPONENTE MONOCLONAL ASOCIADO

Ortega Nadal P¹, Guedes Mesa S¹, Peri, VL¹, Morales Ruiz, Y¹, Losada Castillo MC¹, Morales Espino E¹, González San Miguel JD¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: Aunque la afectación del SNP en forma de polineuropatía desmielinizante asociada a componente monoclonal(CM), habitualmente de tipo IgM, ha sido ampliamente documentada, su implicación a nivel del SNC es infrecuente. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) secundaria a CM IgG Kappa (K).

Caso: Paciente mujer de 41 años con lumbociatalgia crónica y pérdida progresiva de fuerza y sensibilidad en hemicuerpo derecho de 2 años de evolución con dolor en MID y marcha parética. Exploración con hemiparesia derecha global, hipoestesia táctil derecha con nivel C3-C4 e hiperreflexia global con clonus rotuliano y aquileo agotable de predominio derecho y RCP flexor bilateral. Artrocinética afectada en MSD. Hemograma con anemia normocítica leve y bioquímica normal, incluidos calcio, albúmina, creatinina y beta 2 microglobulina. Déficit de vitB12 que se suplementa. Ac. anti-acuaporina (antiAQP4),

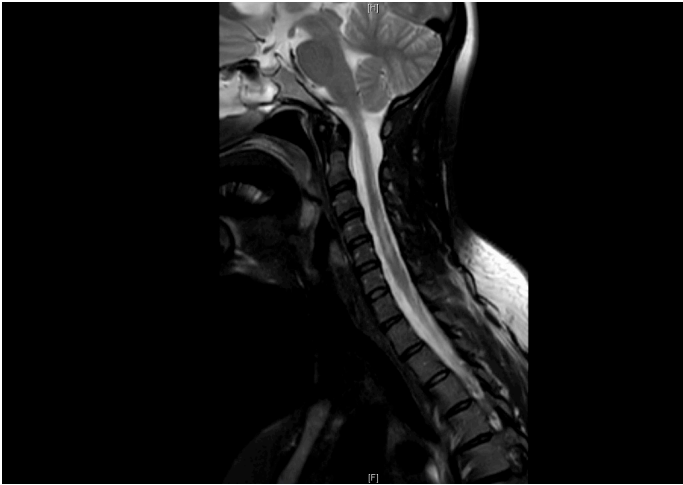


Figura 1. RMN cervicodorsal. Mielitis extensa C3-C6.

anti-MOG séricos y anti-GAD y onconeuronales en LCR negativos. ANA+ 1/640 con patrón granular fino, resto de autoinmunidad negativa. Serología negativa. IF con CM IgG K de 0.39 g/dL, cadenas ligeras libres K 24.9 mg/L, relación K/L libres 2.01%, bence jones negativo, Igs séricas normales. LCR con banda idéntica al suero compatible con GMSI (Patrón 5. Monoclonal). Bioquímica del LCR normal, sin bandas oligoclonales, ni infiltración por células plasmáticas. AMO con 4% de células plasmáticas patológicas sin criterio de mieloma múltiple (MM). PET/TAC sin lesiones óseas, RMN cerebralnormal y RMN cervical y dorsal con afectación bilateral compatible con mielitis en C3-C6, con componente central y difuso, sin expansión de cordón ni alteraciones de señal en la médula dorsal. Se diagnosticó MTLE (3 o más segmentos vertebrales afectados) 2ª a CM IgG K, tras descartarse LES se decidió quimioterapia con bortezomib y dexametasona x 6 ciclos a dosis estándar para MM. Durante el tratamiento, descenso progresivo del CM (0.17g/dL), y las cadenas ligeras, hasta su desaparición en suero y LCR. Al finalizarlo, RMN sin cambios respecto al debut, con afectación cordonal de C3-C6. Clínicamente estable, con mejoría del dolor en MID y persistencia del resto de la clínica. Tras lograrse el objetivo

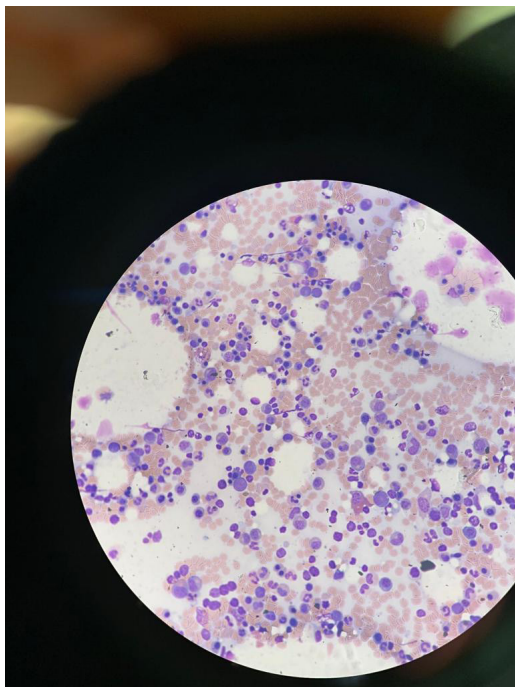


Figura 2. AMO. Células plasmáticas patológicas.

analítico y controlarse la progresión clínica, continúa un año después en seguimiento.

Discusión: La detección de la misma banda monoclonal de Ig en suero y LCR es infrecuente y no traduce síntesis intratecal, sino traslado pasivo del CM de la sangre al LCR en contexto de una GMSI/MM. La MTLE es una patología medular desmielinizante adquirida 2ª a diversas etiologías (infecciosa, autoinmune, tóxica) y asociada al espectro de la neuromielitis óptica, descartada en nuestro caso (Criterios NMO 2015 negativos, Ac anti AQP4 y anti MOG negativos). La asociación MTLE-GMSI se ha descrito excepcionalmente y se desconoce si son fenómenos biológicamente relacionados o representan una asociación casual. Sin embargo, la desaparición del CM en suero y LCR, la normalización de las cadenas ligeras libres kappa, y la estabilización de la clínica, respaldan la propuesta del daño medular secundario a la IgG.

PO-115

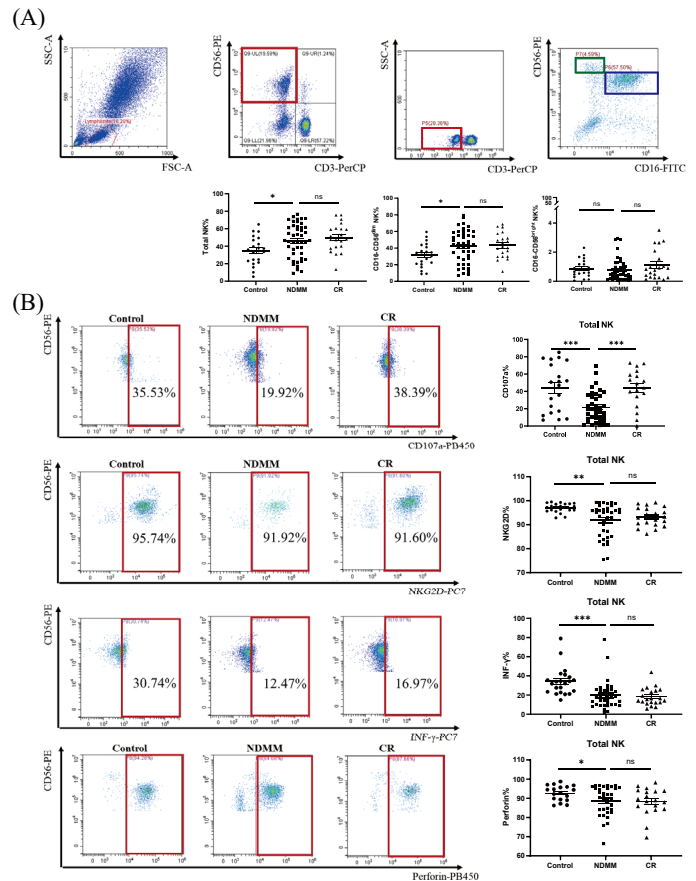
BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS REGULATE THE FUNCTION OF NK CELLS VIA TIM-3/GAL-9 IN MULTIPLE MYELOMA

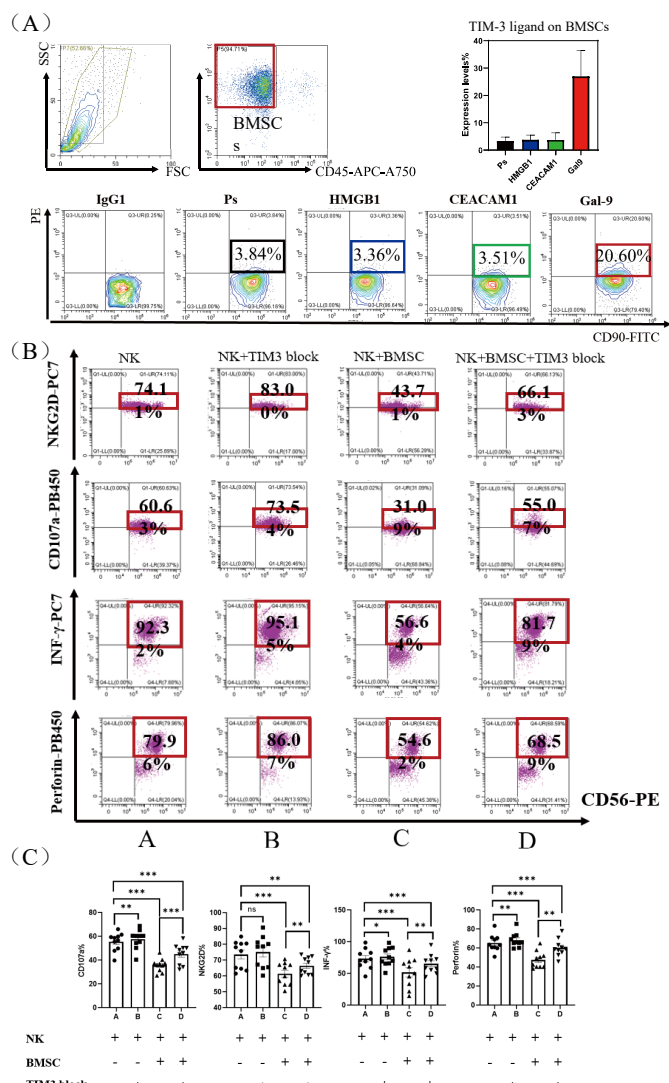
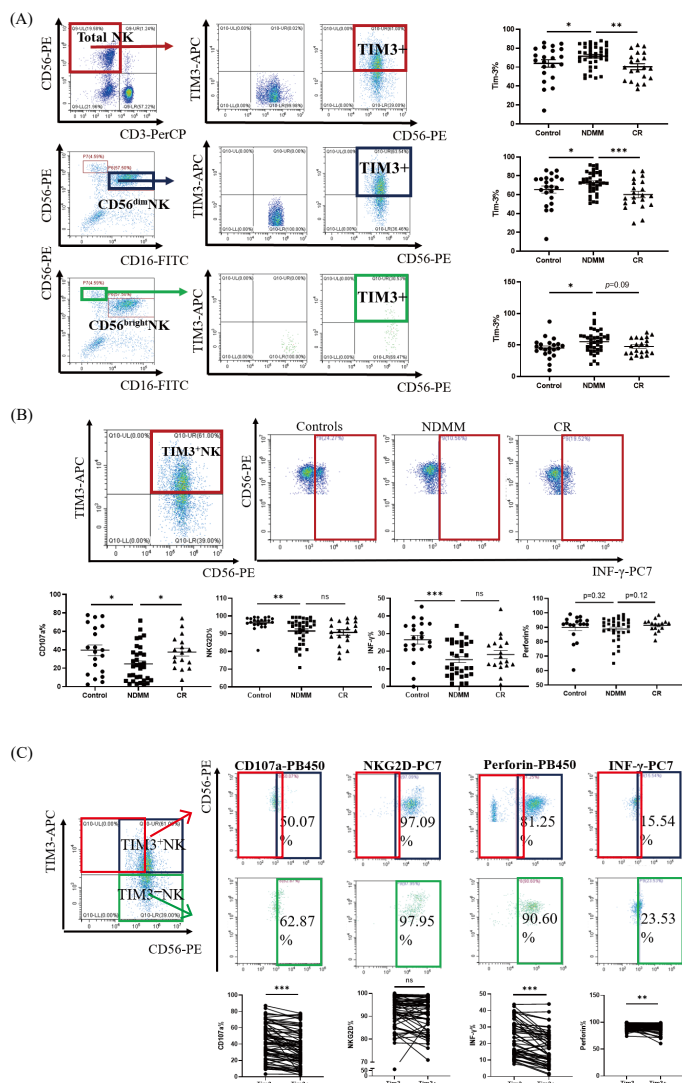
Meng Nanhao¹, Liu Zhaoyun¹, Fu Rong¹

¹Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital

Introduction: Multiple myeloma (MM) is malignant tumor with abnormal proliferation of bone marrow plasma cells. MM cells are focally distributed in the bone marrow cavity and interact with other cells in their surroundings and the bone marrow stroma to form a complex pathogenesis. It is currently believed that genetic abnormalities are intrinsic to the development of MM. Furthermore, the changes of immune microenvironment are important extrinsic factors in the development and progression in MM patients. To explore the regulation effect of BMSCs on NK cells in MM patients, which will provide basis for further searching for new immunotherapy targets for MM.

Methods: Flow cytometry (FCM) was applied to detect the number and function of NK cells in the bone marrow. The expression of TIM-3 on bone marrow NK was also detected via FCM. Then, the vitro co-culture system of BMSCs and NK was induced and divided





into 4 groups (A: NK cells; B: NK cells + TIM-3 inhibitor; C: NK cells co-cultured with BMSCs; D: NK cells co-cultured with BMSCs + TIM-3 inhibitor). The function of NK cells in the 4 groups was compared after co-culturing 6d.

Results: 1. The quantities of total NK cells were increased in NDMM compared with normal control [(46.27±1.99) %, (34.90±1.42) %] ($p=0.0194$) as well as CD56^{dim}NK cells [(42.00±1.90) %, (31.35±1.69) %] ($p=0.0244$). For the function of NK cells, the expressions of CD107a, NKG2D, INF- ζ and perforin in NK cells were significantly decreased in NDMM compared with normal control ($p<0.05$).

2. The expression of TIM-3 of total NK cells was increased in NDMM [(71.58±1.62) %] compared with normal control [(63.93±3.42) %] ($p=0.05$) as well as CD56^{dim}NK cells [(72.77±1.62) %, (65.39±3.45) %] ($p=0.05$). The expression of TIM-3 ligand Gal-9 (26.98±9.401%) was higher than Ps [(3.364±1.428) %], HMGB1 [(3.771±1.752) %], and CEACAM-1 [(3.717±2.622) %] on BMSCs ($p<0.0001$).

3. The expression of CD107a on the surface of NK cells was significantly reduced after co-cultured with BMSCs (55.46±2.25 vs. 33.56±1.35%), while in TIM-3 inhibitor group, CD107a, NKG2D, INF- ζ and perforin were restored in BMSCs and NK cells co-culture system.

Conclusions: The quantities of bone marrow NK cells were increased but the functions were significantly reduced in NDMM patients. The negative immune checkpoint TIM-3 on NK cells were increased in NDMM patients but decreased in CR patients. The ligand of TIM-3 Gal-9 was significantly increased than Ps, HMGB1, and CEACAM-1 on BMSCs. Mechanismly, BMSCs in MM patients can regulate NK cell immune depletion via TIM-3/Gal-9 and promote the development of MM.

PO-116

PACIENTES CON MM: RESPUESTA A LA VACUNACIÓN DE ARNM PARA COVID-19 EN PRÁCTICA DIARIA

Carballo, David¹, Dávalos Carlos Alberto², Chávez Paula², Andrés Noelia², Torres Juan², Serrano Laura², Escorcio Dianis², Méndez Graciela², García Pilar², Alberdi Cristina², Fernández Rubén², Chamorro Pablo², Robles Verónica², Cepeda Francisco Javier², Fernández Almudena², Hernando Adriana², Fernández Carmen², González Esther²
¹Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA); ²Hospital Universitario de Cabueñes-Gijón (HUCAB)

Introducción: Los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) son susceptibles a enfermedades virales y bacterianas con un riesgo de infección ~ 7 a 10 veces mayor que la población sana; Sus tratamientos conducen a inmunodeficiencia humoral, hipogammaglobulinemia y respuestas deficientes de las células B al SARS-CoV-2. Lo que enfatiza la importancia de proteger a los pacientes mediante distintas estrategias de vacunación e identificar los que presentan una peor respuesta porque podrían ser candidatos a terapias para prevenir el desarrollo de una infección grave. Se considera respuesta inadecuada a la vacunación, si tiene un título de anticuerpos frente a la proteína S menor de 260 BAU/mlc

Objetivo y métodos Describir y analizar los valores de serología post-vacunal recogidos de pacientes con MM y la relación de estos valores con el tratamiento de la enfermedad. Se incluyeron de manera consecutiva os pacientes con MM en seguimiento y/ o tratamiento que acudieron a la consulta desde 10 abril al 10 mayo del 2022. Se utilizó la información de la historia clínica informatizada "SELENE". Se cuantificaron los anticuerpos post vacunales Ig G anti-SARS-Cov2, específicos

contra la subunidad S1 en el laboratorio de Microbiología. Se consideran negativos por debajo de 50 UA/ml.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un 52% (108/210) pacientes de la consulta de mieloma, de estos 31 presentaban serología anormal. 45% de ellos los resultados de serología fueron negativos. Media global de serologías por debajo del umbral mínimo de normalidad fue 144 UA/ml. Edad media del grupo de estudio 71 años. 77% del total muestral recibieron 3 dosis de vacuna frente COVID, 8 pacientes 1 o 2 dosis, y 9 pacientes presentaron ya las dos dosis extra de recuerdo de la vacuna (siempre se prescribe 2-3 semanas de la terapia activa, excepto con lenalidomida que se pauta simultáneamente y 3 meses postTPH). Los que recibieron pautas de vacunación de 3 o más dosis nos reflejan un porcentaje de valores serológicos inadecuados por debajo del 27%. La totalidad de aquellos que han recibido la pauta de 4 dosis han presentado unos resultados dentro de la normalidad. La mitad de estos pacientes reciben o recibieron durante este periodo un tratamiento anti-BCMA o anti-CD38. En términos generales, de la población con una inmunidad post-vacunal adecuada, el 40% recibe o recibió un anti-CD38 frente a un 50 % del grupo de pacientes con una cuantificación subóptima.

Finalmente se determinó la frecuencia de infección por covid. Se registró, tanto en la población con resultados serológicos normales como en el conjunto de estudio, 30 de cada 100 pacientes pasaron al menos una vez la infección por COVID19.

Conclusiones: Los pacientes con Mieloma Múltiple son un grupo de riesgo ante infecciones, entre las que se encuentra el ampliamente distribuido a nivel global, COVID19. Nuestros resultados reflejan una situación bastante óptima, el 77 % de los pacientes han presentado unos valores normales de la serología realizada, probablemente relacionado con el momento de vacunación (ausencia de enfermedad activa o enfermedad controlada). Podemos concluir, respecto a los datos recogidos, que el aumento en el número de dosis mejora la calidad inmunológica. No obstante, los datos muestran una gran variación en la cuantificación de anticuerpos dentro de la normalidad. Según esto los tratamientos anti-BCMA o anti-CD38 podrían influenciar negativamente en esta cuantificación.

PO-117

SUPERVIVENCIA DE MIELOMA MÚLTIPLE EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS: EXPERIENCIA EN VIDA REAL

Lopez-Muñoz Nieves¹, Hernandez-Ibarburu Gema², Sáñchez Pina Jose Maria¹, Alonso Rafael¹, Calbacho Maria¹, Ayala Rosa¹, Iñiguez Rodrigo¹, Garcí¹, a Barrio Noelia¹, Pérez-Rey David⁴, Meloni Laura⁵, Pedrera-Jimé⁵, nez Miguel¹, Serrano-Balazote Pablo¹, De la Cruz Javier¹, Vera Guerrero Elena; Martínez-López Joaquín

¹Hospital 12 de Octubre; ²Biomedical Informatics Group, Universidad Politécnica de Madrid; ⁴Trinetx, LLC, Cambridge, United States of America; ⁵Data Science Group, Research Institute imas^{1,2}

Introducción: El mieloma múltiple (MM) constituye aproximadamente el 10% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de diagnóstico de 65 años. La supervivencia de los pacientes ha mejorado considerablemente en los últimos 20 años con la introducción de nuevos fármacos. En 1999 se aprobó el primer fármaco inmunomodulador, la talidomida, seguido de la lenalidomida en 2005. En 2003, se introdujeron los inhibidores del proteosoma como el bortezomib y, en 2015, los anticuerpos monoclonales anti-CD38 como el daratumumab.

Objetivos: Hemos analizado el impacto en el resultado de la introducción de nuevos fármacos para el MM en los últimos 20 años en nuestra institución. Además, hemos analizado estos datos a nivel europeo y de USA apoyándonos en la plataforma TriNetx, una plataforma de investigación sanitaria global.

Métodos: Seleccionamos retrospectivamente a los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple sintomático entre 1999 y 2019 (se excluyó el año 2020 por el impacto de la pandemia) en un hospital de tercer nivel de España, el Hospital 12 de Octubre (H12O) de Madrid, la red europea EMEA y la red de USA. Se comparó el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de MM en cuatro periodos de tiempo y por grupos de edad. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia global (SG) y se comprobó la significación estadística de las diferencias entre grupos mediante la prueba de log-rank.

Resultados: Un total de 705 pacientes fueron incluidos en el estudio. Había 410 mujeres (58%) y la mediana de edad en el momento del diagnóstico era de 70 años (24-94).

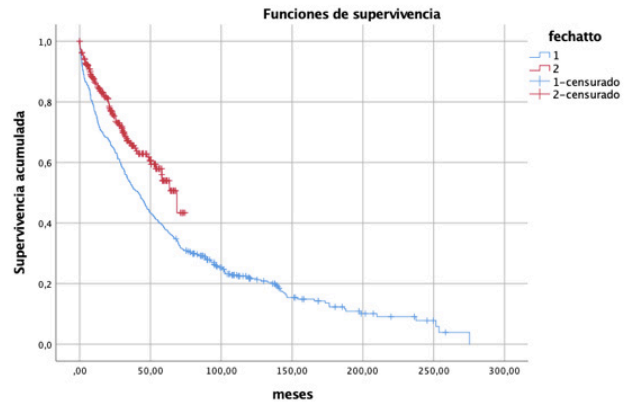


Figura 1. Supervivencia global en H12O (1: 1999-2004; 2: 2005-2019)

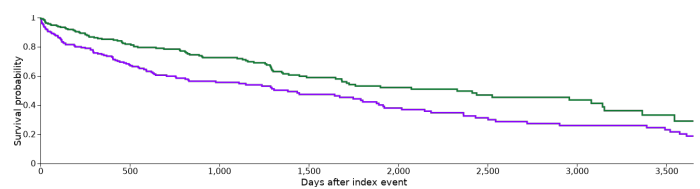


Figura 2. Supervivencia global en EMEA

La mediana de la SG fue de 41,4 meses (34,98 - 47,81; 95%) entre los pacientes diagnosticados en el periodo 1999-2004 y de 68,7 meses (55,1 - 82,2; 95%) (p=0,001). (figura 1)

Se encontraron resultados similares en la cohorte de la EMEA, que incluía aproximadamente 560 pacientes, entre los años 1999-2004 vs 2005 - 2019 (18,82% vs 29,07%, p=0,001, HR 1,60 (1,213- 2,114) (figura 2 y 3)

Entre el grupo de pacientes menores de 65 años, la mediana de la SG fue de 64 meses (47,5-81,4; 95%) entre los pacientes diagnosticados en el periodo 1999-2009; 80 meses (36,1-124; 95%) en 2010-2014; y la mediana no se alcanzó para el periodo 2014-2019 (p<0,001). Se encontraron resultados similares en una cohorte de EE.UU., que incluía aproximadamente 7.000 pacientes, entre los años 2010-2014 vs 2014-2019 (59,71% vs 64,20%, p<0,0001, HR 1,154 (1,074- 1,241) (figura 1). Los mismos resultados se observaron para la cohorte de 65-75 años, la mediana de la SG fue de 62,6 meses (50,9-74,3; 95%) para el periodo 1999-2009, 70,6 meses (33,1-108,1; 95%) entre 2010 y 2014, y no se alcanzó para el periodo 2014-2019 (p<0,001). Lo mismo ocurre entre más de 3.000 pacientes de la base de EE.UU. entre los años 2010-2014 vs 2014-2019 (53,96% vs 57,73%, p=0,016, HR 1,099 (1,018 - 1,187) (figura 2). Por otra parte, los pacientes mayores de 75 años tienen una mediana de SG de 31,1 meses y no muestran una diferencia estadísticamente significativa independientemente del año de diagnóstico del MM (p=0,18). Tampoco se obtuvieron resultados clínicamente significativos entre las cohortes de la EMEA y de EE.UU.

Conclusión: La introducción de nuevos agentes en el tratamiento del MM ha transformado la historia natural de la enfermedad, consiguiendo largos tiempos de supervivencia en los últimos 15 años. Por ello, es fundamental seguir avanzando y desarrollando nuevas terapias

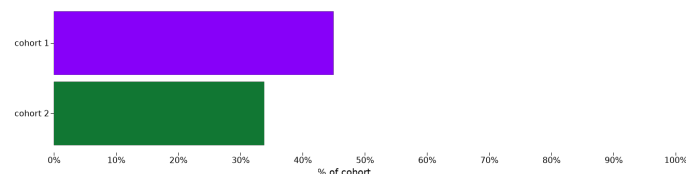


Figura 3. Supervivencia global en EMEA

PO-118

ESTUDIO DESCRIPTIVO, SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD PRECOZ DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN VIDA REAL. EXPERIENCIA DE 22 AÑOS.

Suarez-Varela Pineda Sara¹, Hoyos Brea Ana², Sanchez Ramirez Martha B², Sevillano Ruiz-Mateos Concepcion¹, Navas Arauz Eduardo¹, Alba Garcia Pedro M¹, Paz Coll Antonio¹

¹hospital Cu Puerto Real, Cadiz; ²hospital Cu Puerto Real. Cadiz

Introducción: El Mieloma Múltiple constituye una patología de alto consumo de recursos tanto asistenciales como farmacológicos habiendo presentado una importante evolución en sus líneas terapéuticas y en el manejo. Se plantea una revisión de los 22 últimos años con características descriptivas de la población estudiada, supervivencia global, por sexos y comparada así como la valoración de la mortalidad precoz

Método: Se analiza la población de Mieloma Múltiple diagnosticada en el periodo 1 enero 2000 a 31 diciembre 2021 en una población de referencia de 330.203 h (año 2016). Se han evaluado datos descriptivos de la población: Incidencia media y por décadas, distribución por sexo y edad; Se ha calculado la supervivencia global, comparada por sexo, comparativa por tratamiento (intensificación Mel200 vs tratamiento conservador) y comparada en las dos décadas para evaluar mejoras con el acceso a los nuevos tratamientos. Así mismo se ha evaluado la mortalidad precoz a 6 meses como dato de alarma en el diagnóstico y medidas iniciales. El estudio ha sido realizado con el paquete estadístico R-Commander

Resultados: Se han evaluado 170 pacientes, 91 Mujeres y 79 hombres (Relación mujer/hombre: 1.15/1). Edad media global: 67,0 a (33 – 93 a) sin diferencia entre mujeres y hombres. La Frecuencia anual (media en los últimos 22 años) ha sido de 7,45 casos / año, con una Incidencia media 2000 – 2011 de 5,4 casos/año y en 2012-2021 de 10,5 casos/año presentando una Media/100.000h últimos 10 años: 3,2 casos con incremento progresivo en últimos 3 años.

La mediana de supervivencia global del total de casos en el periodo estudiado es de 56 meses (42-71 desviaciones sobre la media) sin diferencias en sexo (p=04) pero con tendencia a favor de las mujeres (54 vs 50 meses). La comparativa de supervivencia según tratamiento muestra una clara ventaja en los pacientes intensificados con una mediana de 99 meses sobre 40 meses para tratamiento conservador (p=00003). De igual modo, la comparativa de la primera década con la segunda (avances terapéuticos) muestra una mediana de supervivencia de 38 meses (primera década) vs 68 meses (2ª década) con diferencia estadística (p=01).

La evaluación de la mortalidad precoz a los 6 meses muestra un total de 26 muertes sobre 170 casos: 15,29%; con una media de edad de 73,7 años (53-85). 5 pacientes (19,2%) eran posibles candidatos a tratamiento de intensificación.

Conclusiones: El Mieloma Múltiple presenta un incremento significativo en la última década, duplicando su incidencia anual. La edad y leve tendencia al sexo son similares a los publicados. Considerando que la supervivencia ha sido calculada a partir del global de pacientes sin ningún sesgo, la mediana de edad en la última década se ha duplicado y, especialmente para los pacientes que acceden a la intensificación, similar a los datos publicados. La leve tendencia a mejor supervivencia para mujeres se plantea como debida a que un mayor número de mujeres acceden a la intensificación. La mortalidad precoz es similar a la publicada en estudios recientes y no cambia en el tiempo. Pacientes con gran impacto, edad y refractariedad, difícil de corregir.

PO-119

MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE Y PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN ESPAÑA. ¿QUÉ SABEMOS? ESTUDIO CARINAE

De Arriba de la Fuente, F¹, Hernandez Garcia, MT², Soler Campos, JA³, Herráez Rodriguez, S⁴, Moreno Belmonte, MJ⁵, González-Pardo, M⁶, Gironella Mesa, M⁷, Casanova Espinosa, M⁸

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ²Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.; ³Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell; ⁴Hospital Universitario Basurto, Bizcaia; ⁵Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ⁶Departamento Médico Janssen-Cilag SA, España; ⁷Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ⁸Hospital Costa del Sol, Málaga

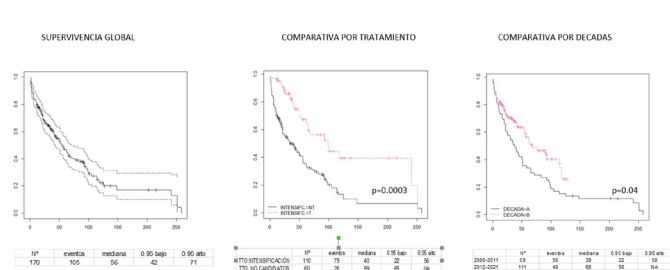
Mieloma Múltiple De Nuevo Diagnóstico No Candidatos A Trasplante Y Práctica Clínica Real En España. ¿Qué Sabemos? Estudio Carinae.

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es el segundo cáncer hematológico más frecuente, con una prevalencia estimada a 5 años de 230.000 casos en la población mundial.¹ En los últimos años, se han aprobado nuevos tratamientos que han representado alternativas eficaces de tratamiento y la esperanza de lograr una mejor calidad de vida para los pacientes. Sin embargo, es necesario valorar en práctica clínica real (PCR) la eficacia, tolerabilidad y cumplimiento de estos regímenes, poniendo a disposición de los médicos información que permita optimizar los enfoques de tratamiento.

Métodos: Estudio observacional, ambispectivo, descriptivo y actualmente en marcha, en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante (MMND-NC) tratados en PCR. Grupo A: inició tratamiento con una combinación de =2 fármacos, 1 año antes de la financiación en España de daratumumab para el tratamiento de MM-ND-NC. Grupo B: inició tratamiento con daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (DVMP) en los 15 meses posteriores a la financiación de esta indicación en España. Se presenta un análisis intermedio realizado tras la visita a los 6 meses de su entrada en el estudio.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes al diagnóstico de MM

Características	Total	Grupo A	Grupo B
N	110	53	57
Edad			
Mediana [rango]	75 [65-88]	77 [66-86]	75 [65-88]
Sexo n (%)			
Hombre	58 (52,7%)	29 (54,7%)	29 (50,9%)
Mujer	52 (47,3%)	24 (45,3%)	28 (49,1%)
Comorbilidades n (%)			
Cardiopatía	32 (29,1%)	18 (34,0%)	14 (24,6%)
Enfermedad pulmonar obstructiva	10 (9,1%)	3 (5,7%)	7 (12,3%)
Neuropatía periférica	3 (2,7%)	3 (5,7%)	0 (0,0%)
Insuficiencia renal	27 (24,5%)	16 (30,2%)	11 (19,3%)
Estado funcional ECOG n (%)			
0	21 (19,1%)	8 (15,1%)	13 (22,8%)
1	37 (33,6%)	20 (37,7%)	17 (29,8%)
2	19 (17,3%)	6 (11,3%)	13 (22,8%)
3	9 (8,2%)	5 (9,4%)	4 (7,0%)
4	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)
Aclaramiento creatinina (mL/min) n (%)			
<30	14 (12,7%)	9 (17,0%)	5 (8,8%)
30-60	33 (30,0%)	18 (34,0%)	15 (26,3%)
>60	53 (48,2%)	23 (43,4%)	30 (52,6%)
ND	10 (9,1%)	3 (5,7%)	7 (12,3%)



Tipo de mieloma n (%)			
IgG	55 (51,9%)	26 (52,0%)	29 (51,8%)
IgA	35 (33,0%)	16 (32,0%)	19 (33,9%)
ND	17 (16,0%)	8 (16,0%)	9 (16,1%)
Oligosecretor	3 (2,7%)	2 (3,8%)	1 (1,8%)
Alto riesgo citogenético (FISH) n (%)			
t(4;14) (p16;q32)	8 (15,7%)	5 (18,5%)	3 (12,5%)
t(14;16) (q32;q23)	2 (3,9%)	1 (3,7%)	1 (4,2%)
Del(17p)	4 (7,8%)	2 (7,4%)	2 (8,3%)
ND	15 (13,6%)	5 (9,4%)	10 (17,5%)
Lesiones óseas líticas ¹ n (%)			
Sí	63 (57,8%)	29 (55,8%)	34 (59,6%)
No	46 (42,2%)	23 (44,2%)	23 (40,4%)
Plasmocitomas n (%)			
Sí	23 (21,3%)	11 (21,2%)	12 (21,4%)
No	85 (78,7%)	41 (78,8%)	44 (78,6%)
Estadio ISS			
I	25 (22,7%)	9 (17,0%)	16 (28,1%)
II	39 (35,5%)	19 (35,8%)	20 (35,1%)
III	40 (36,4%)	21 (39,6%)	19 (33,3%)
ND	6 (5,5%)	4 (7,5%)	2 (3,5%)
Estadio ISS revisado (ISS-R)			
I	16 (14,5%)	5 (9,4%)	11 (19,3%)
II	54 (49,1%)	29 (54,7%)	25 (43,9%)
III	16 (14,5%)	10 (18,9%)	6 (10,5%)
ND	24 (21,8%)	9 (17,0%)	15 (26,3%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Hibridación in situ fluorescente; Ig: inmunoglobulina; ISS: International Staging System; ND: no disponible; ISS-R: International Staging System revisado.

¹n=1 paciente sin información acerca de las lesiones óseas líticas especificada.

Tabla 2. Tratamientos en primera línea

Tratamiento de primera línea ¹	Grupo A	Grupo B
N	53/110	57/110
Esquemas basados en bortezomib	31 (58,5%)	-
Bortezomib-Melfalán-Prednisona	18 (34,0%)	-
Esquemas basados en lenalidomida	14 (26,4%)	-
Lenalidomida-Dexametasona	14 (26,4%)	-
Esquemas basados en bortezomib + lenalidomida	4 (7,5%)	-
Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona	3 (5,7%)	-
Esquemas basados en alquilantes	4 (7,5%)	-
Melfalán-Prednisona	2 (3,8%)	-
D-VMP	-	57 (100,0%)

D-VMP: daratumumab + bortezomib + melfalán + prednisona.

¹Esquemas agrupados por grupo terapéutico, se muestra el régimen terapéutico más frecuente dentro de cada grupo

Conclusiones: En los últimos años se han incorporado múltiples tratamientos al escenario terapéutico para pacientes con MMND-NC. Por primera vez se describe su incorporación al panorama terapéutico en España a través de un estudio de estas dimensiones en PCR. Este análisis intermedio avanza unos resultados prometedores sobre los estándares de tratamiento con anticuerpos monoclonales como DVMP para pacientes con MMND-NC en práctica clínica real en España.

Tabla 3. Respuesta al tratamiento por grupo

	Total	Grupo A	Grupo B
N	110	53	57
Tm transcurrido hasta la =RP objetivada (días) ¹ [rango]	43 [11;693]	52 [14;693]	42 [11; 392]
Tipo de respuesta ² n (%)			
RCE	11 (11,2%)	9 (19,6%)	2 (3,8%)
RC	14 (14,3%)	6 (13,0%)	8 (15,4%)
MBRP	43 (43,9%)	14 (30,4%)	29 (55,8%)
RP	19 (19,4%)	11 (23,9%)	8 (15,4%)
RM	3 (3,1%)	2 (4,3%)	1 (1,9%)
EE	6 (6,1%)	4 (8,7%)	2 (3,8%)
EP	2 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)

EE: enfermedad estable; EP: enfermedad en progresión; MBRP: muy buena respuesta parcial; RCE: Respuesta completa estricta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RM: respuesta mínima; Tm: mediana de tiempo.

Nota: n=9 pacientes sin respuesta clínica especificada y n=3 pacientes con datos inconsistentes que no se han tenido en cuenta para este análisis.

¹ Días transcurridos hasta la objetivación de la respuesta parcial tras el inicio del tratamiento: Fecha RP- Fecha inicio tratamiento 1ª línea. Basado en n=87 pacientes con RP o mejor.

² Mejor respuesta tras el inicio del tratamiento.

Referencias

- Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016 Dec;43(6):676-681.

PO-120

MORTALIDAD PRECOZ Y DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA (VRD) EN PRIMERA LÍNEA.

Canelo-Vilaseca Marta¹, Sánchez Carla¹, Abril Laura¹, Ibarra Gladys¹, Senín Alicia¹, Granada Isabel¹, Sureda Anna², Cabezedo Elena³, Abella Eugenia⁴, Motlló Cristina⁵, Sarrà Josep⁶, Gonzalez Yolanda⁷, Mostacedo Silvia⁷, Jurado Rebeca¹, De Jaureguizar Alejandro¹, Ribera Josep-Maria¹, Sancho Juan-Manuel¹, Oriol Albert¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol; ²Hospital Durán i Reynals; ³Hospital Moisès Broggi/ICO-Hospitalet; ⁴Hospital Del Mar; ⁵Fundació Althaia; ⁶Hospital Joan XXIII; ⁷Hospital Josep Trueta

Introducción: VRD es un estándar de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND). Los factores pronósticos definidos en los ensayos clínicos son poco informativos del riesgo de discontinuación temprana del tratamiento (DTT) o de mortalidad precoz (MP) asociado al VRD en pacientes de vida real. El objetivo del presente estudio es la identificación de los determinantes de MP y DTT en una cohorte de pacientes no seleccionados con MMND.

Método: Ensayo fase IV, prospectivo y multicéntrico para pacientes con MMND y criterios IMWG de tratamiento. Fueron tratados con ciclos de 28 días de VRD, bortezomib 1.3 mg/m² D1,4, 8,11; lenalidomida 25mg/día por 21 días [ajustado en insuficiencia renal (IR)], dexametasona 40mg (20 mg si >70 años) D1,2,4,5,8,9,11 y 12, hasta un máximo de 8 ciclos, TAPSE (Mel200) entre el sexto y séptimo ciclo en candidatos. Se analizaron las variables clínico-biológicas al diagnóstico y los factores asociados a MP (supervivencia menor al año des del diagnóstico) y DTT (durante el primer año).

Resultados: Entre 2019 y 2022, se incluyeron 204 pacientes cuyas características se resumen en la Tabla 1. En el momento del análisis, con un seguimiento mediano de 18 meses (rango 3-28), la mortalidad global fue del 7%, siendo la MP del 6%, 11/13 casos (85%) durante los tres primeros ciclos. La causa de muerte más frecuente fue la infección (85%), el 72% de las cuales de foco respiratorio. La progresión fue la principal causa de mortalidad no precoz. En el análisis univariante, los pacientes con MP presentaron mayor edad (mediana 78 años frente a 65, p<0,00001) y frecuencia de plasmocitomas (22% frente a 4%, p<0,0003). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a tipo de mieloma, citogenética, ISS o

Tabla 1. Características de los pacientes con MM al diagnóstico en la cohorte global.

Variable	Mediana (extremos)
Edad en años	65 (40-86)
Filtrado glomerular mL/min	68 (4-113)
N (%)	
Género femenino	85/204 (42)
ISS III	49/145 (34)
R-ISS III	24/117 (20)
Hemodiálisis	8/204 (4)
Enfermedad ósea con plasmocitomas	22/204 (11)
Tipo de mieloma	IgG 120/204 (59)
	IgA 45/204 (22)
	Bence Jones 31/204 (15)
	Cadena ligera Kappa 129/204 (70)
Citogenética	Alto riesgo del(17)p y/o t(4;14) y/o t(14;16) 26/163 (16)
	Adición 1q 18/163 (11)
	t(11;14) 15/163 (9)

Abreviaciones: ISS (International Staging System), R-ISS (Revised-International Staging System)

R-ISS o función renal basal. La DTT por causas diferentes a la progresión fue del 10%. Infección 12/21 casos (57%), comorbilidades 5/21 (24%) y toxicidad relacionada con el tratamiento 4/21 (19%). El 83% de las discontinuaciones por infección ocurrieron durante los tres primeros meses. La DTT por toxicidad ocurrió durante el primer ciclo en 3/4 casos. La edad avanzada y la presencia de plasmocitomas al diagnóstico fueron los únicos factores asociados a DTT [mediana de edad en la discontinuación por infección de 76 años frente a 64 (p<0,0001) y 33% de plasmocitomas al diagnóstico frente a un 11% (p<0,009)].

Conclusiones: La principal causa de MP y DTT en nuestra serie de pacientes no seleccionados con MMND tratados con VRD fue infecciosa. La edad y la presencia de plasmocitomas al diagnóstico fueron factores de riesgo tanto para MP como para DTT.

PO-121

PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TPH AUTÓLOGO EN 1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO. RESPUESTA OBTENIDA TRAS PROCEDIMIENTO COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

Marín Saucedo Alejandro¹, Busnego Barreto María Teresa¹, Marrero Santos Carmen¹, Tenorio Feixas Pablo¹, Uribe Morales Lucía¹, Sánchez Quintana Ana¹, Oliva Hernández Ana¹, Ríos Rull Pablo¹, Lorenzo Yaxiraxi¹, Hernández Pérez Patricia¹, Cabello Ana Isabel¹, Moreno Peña Tomás¹, Breña Atienza Joaquín¹, Notario McDonell Cristina¹, Figueroa Alexander¹, Alberich María del Pilar¹, González Héctor¹, Hernanz Nuria¹, De Ramos Jorge¹, Mesa Lorenzo María del Carmen¹

¹Hunsc

Introducción: La realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) tras un tratamiento de inducción, supone hoy en día la terapia estándar de los pacientes jóvenes diagnosticados de Mieloma Múltiple (MM). La primera línea de tratamiento para pacientes candidatos a TASPE más tratamientos de consolidación y mantenimiento, ha demostrado mayores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). El seguimiento de los pacientes con sucesivas reevaluaciones permite valorar si la terapia ha sido efectiva, lo que se traduce en que una mejor respuesta pos TASPE se asocia a mejor SLP.

Métodos: Objetivo: Analizar la SLP en una cohorte de pacientes fit en primera línea candidatos a TASPE, en función de la respuesta obtenida tras realización de este, con o sin consolidación.

SE trata de un estudio descriptivo retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de MM con criterios de tratamiento

llevados a TASPE en el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2021.

Se realizó reevaluación de la respuesta siguiendo los criterios establecidos por el Myeloma Working Group (MWG), clasificando así a los pacientes en respuesta completa estricta (RCe), respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP) y respuesta parcial (RP).

La SLP se determinó a partir del inicio de esquema de tratamiento y fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier (Análisis estadístico: IBM SPSS Statistics).

Resultados: En el periodo de estudio se realizaron 95 TASPE en pacientes con MM de reciente diagnóstico tras tratamiento de inducción. La mediana de seguimiento fue de 52 meses desde el momento del diagnóstico (rango 5-103). La mediana de edad al momento de trasplante fue de 60 años (38-72).

Los datos demográficos de la población de estudio se encuentran reflejados en la **Tabla 1**.

El esquema de tratamiento de inducción más utilizado fue el compuesto por Bortezomib – Talidomida- Dexametasona (VTD) en el 63% de los casos.

Edad al TASPE		
Mediana	60	
Rango	38-72	
Sexo		
Masculino	51	54%
Femenino	44	46%
ISS-R		
1	32	34%
2	31	33%
3	32	34%
Plasmocitoma al diagnóstico		
Si	22	23%
No	73	77%
Tipo de Mieloma		
Kappa	52	58%
Lambda	38	42%
IgG	40	42%
IgA	21	22%
Bence-Jones	26	27%
Oligosecretor	3	3%
No secretor	3	3%
Plasmocitoma	2	2%
Tratamiento de inducción		
VTD	60	63%
VD + VTD	7	7%
VTD + VCyD	4	4%
VRD	15	16%
VRD + Rd	2	2%
Otros	7	7%
Radioterapia		
Si	34	36%
No	61	64%
Mantenimiento		
No	27	30%
Si	68	72%
Lenalidomida	60	88%
Lenalidomida-Bortezomib	6	9%
DRd	2	3%
Recaída		
Si	24	26%
No	69	74%
Éxito		
No	77	81%
Si	18	19%
TASPE	2	11%
Progresión	8	44%
Otras	8	44%

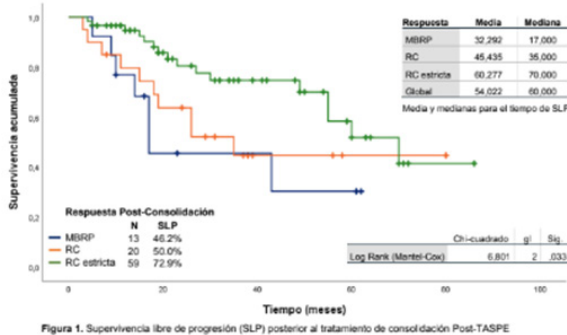


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) posterior al tratamiento de consolidación Post-TASPE

El 72% de los pacientes recibió tratamiento de mantenimiento, siendo en su mayoría (88%) lenalidomida en monoterapia.

Los datos referentes a la reevaluación tras TASPE +/- consolidación se encuentran en gráfico 1.

La mediana de SLP global fue de 60 meses, siendo de 70 meses en aquellos que habían alcanzado RC estricta tras TASPE +/- consolidación, de 35 meses en los que alcanzaron RC y de 17 meses en aquellos que habían alcanzado MBRP, de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (figura 1).

Conclusiones: En nuestra aplicación en vida real partimos de una población bastante heterogénea respecto al tratamiento de inducción recibido. Debido en gran medida al cambio del paradigma a la hora de tratar al paciente joven candidato a TASPE (cambio en el tratamiento de inducción, instauración del mantenimiento, TASPE en tándem), que hace a nuestra población si cabe aún más heterogénea.

Pese a todo ello, utilizar unos criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento, unificados en todos los pacientes y en distintos momentos de la enfermedad nos permitió encontrar que la mejor respuesta obtenida tras la realización del TASPE +/- consolidación puede ser factor predictivo de mayor SLP.

Sería necesario estudiar nuestra población con mayor perspectiva temporal y con un tratamiento recibido con mayor homogeneidad para poder extraer conclusiones más consistentes.

PO-122

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE: EXPERIENCIA EN VIDA REAL.

Ramos Cillan Sergio¹, Domingo-Gonzalez Amalia¹, Velasco Valdazo Alberto², Menendez Cuevas Marina², Prieto Pareja Elena¹, Hormigo Sanchez Ana Isabel¹, Capellan Garcia Raquel¹, Llamas Sillero Pilar¹, Askari Askari Elham¹

¹fundacion Jimenez Diaz; ²hospital Universitario Rey Juan Carlos

Introducción: El mieloma múltiple(MM)es la segunda neoplasia hematológica más frecuente,con mediana edad al diagnóstico 70 años.

Hasta dos tercios de los pacientes no son candidatos a trasplante autólogo(TAPH) por edad o comorbilidades.Los recientes avances terapéuticos han mejorado el pronóstico de este subgrupo de pacientes.

El objetivo de este trabajo es comunicar la experiencia en primera línea y vida real con los esquemas terapéuticos bortezomib-lenalidomida-dexametasona(VRD)y daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona(D-VMP)en dos centros madrileños.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo multicéntrico.Se incluyeron pacientes con nuevo diagnóstico de MM no candidatos a TAPH que recibieron el esquema VRD oD-VMP como primera línea de tratamiento entre septiembre de 2019y marzo de2022 en 2hospitales deMadrid.Se recogieron datos demográficos de los pacientes, la enfermedad y el tratamiento.El objetivo principal fue conocer la supervivencia libre de progresión(SLP)y los objetivos secundarios describir la tasa respuestas,el tiempo hasta respuesta,el perfil de seguridad y la supervivencia global(SG).Se utilizaron las pruebas estadísticas de Fisher o U-MannWhitney para el análisis de asociación y el test de Kaplan-Meier para el estudio de supervivencia.El software empleado fue IBM-SPSS-Statisticsv.23.

Resultados: Se analizaron 41 pacientes con MM, 22(53,7%)recibieron VRD y 19(46,3%)D-VMP.Las características clínicas y biológicas de la enfermedad al diagnóstico se muestran en la **Tabla 1**.La mediana de seguimiento fue de 16,7 meses. La mediana de edad fue similar en ambos grupos y sólo un tercio de los pacientes era menor de 75 años. El grupo de D-VMP presentó un mayor porcentaje de pacientes con ECOG=2 al diagnóstico(58,8% vs. 18,2%, $p=0,03$), mientras que en el grupo de VRD se observó mayor grado de fragilidad según los criterios de la Sociedad Internacional de Oncogeriatría (SIOG) de 2010(fragilidad III 18,2% vs 11,8%, $p=0,7$).

La tasa global de respuesta fue 94,7% en el grupo de D-VMP y 95,5% en el de VRD ($p=0,19$).La tasa de respuesta profunda(=MBRP)fue 57,9% en el grupo de D-VMP frente a 59,1% en el de VRD ($p=0,94$).

La mediana de tiempo hasta respuesta mínima del grupo deD-VMP fue de 20,7 días frente a 24 en el de VRD($p=0,68$).La mediana de tiempo hasta mejor respuesta fue de 300días vs.117respectivamente($p=0,02$).

En cuanto al perfil de seguridad, el bortezomib se ajustó en el 31,7% del global de pacientes (27,3% del grupo de VRD y 36,8% de D-VMP). La lenalidomida se ajustó en el 80% de los pacientes con VRD.Daratumumab no requirió ajuste en ningún paciente. La información relativa al tratamiento se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 1.- Descripción de la población. Características clínicas y de la enfermedad.

Grupo de tratamiento	VRD	dara-VMP
Número pacientes, n (%)	22 (53,7%)	19 (46,3%)
Edad al dx, mediana [intercuartílico] (años)	77 [72,8 – 82,3]	78 [73 – 81]
% ≥ 75 años	68,2%	68,4%
Sexo, n (%)		
Varón	11 (50%)	8 (42,1%)
Mujer	11 (50%)	11 (57,9%)
ECOG al diagnóstico, n (%)		
0 - 1	18 (81,8%)	7 (41,2%)
2 - 3	4 (18,2%)	10 (58,8%)
Fragilidad (tipo), n (%)		
I	10 (45,5%)	8 (47,1%)
II	7 (31,8%)	7 (41,2%)
III	4 (18,2%)	2 (11,8%)
Características clínicas al diagnóstico		
Hb (g/dL) (mediana, rango IC)	11,6 (6,6 – 16)	11,6 (6,4-16,2)
Creatinina (mg/dL) (mediana, rango IC)	0,98 (0,7 – 3,7)	1,1 (0,4-8,7)
Hemodilísis, n(%)	0 (0%)	2 (10,6%)
Temporal	0 (0%)	1 (5,3%)
Indefinida	0 (0%)	1 (5,3%)
Prueba de imagen, n(%)		
PET-TC	11 (50%)	7 (36,8%)
TAC	1 (4,5%)	4 (21,1%)
RM	8 (36,4%)	7 (36,8%)
Serie ósea	1 (4,5%)	1 (5,3%)
Lesiones óseas, n (%)	14 (66,7%)	15 (78,9%)
Lesiones líticas	6 (28,6%)	12 (63,2%)
Lesiones focales en RM	5 (23,8%)	2 (10,6%)
Focos de captación en PET-TC	2 (9,5%)	1 (5,3%)
Afectación extramedular (ósea), n(%)	1 (4,5%)	7 (36,8%)
Ratio CL ≥ 100, n (%)	8 (36,4%)	7 (36,8%)
% CP en m.o. ≥ 60%, n(%)	6 (27,3%)	5 (26,3%)
Índice pronóstico, n (%)		
R - ISS (I, 2, 3)	3, 11, 5 [15,8 / 57,9 / 26,3]	2, 10, 6 [11,1 / 55,5 / 33,3]
MASS (I, II, III)	12, 3, 4 [63,2 / 15,8 / 21,1]	8, 5, 6 [42,1 / 26,3 / 31,6]

VRD, bortezomib-lenalidomida-dexametasona; dara-VMP, daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; dx, diagnóstico; r., rango; Hb, hemoglobina; IC, intercuartílico; PET-TC, tomografía por emisión de positrones; TAC, tomografía computarizada; RM, resonancia magnética; CL, cadenas ligeras; CP, células plasmáticas; m.o., médula ósea.

Tabla 2.- Esquemas de tratamiento aplicados y resultados.

Grupo de tratamiento	VRD	dara-VMP
Número ciclos inducción, mediana (rango IC)	7 (6-8)	8 (6-8)
Ajuste de dosis global (n.%) // Ajuste desde inicio (n.%)		
Bortezomib	6 (27,3%) // 2 (9,1%)	7 (36,8%) // 1 (5,3%)
Lenalidomida	15 (79%) // 5 (26,3%)	NA
Melfalán	NA	6 (31,6%) // 1 (5,3%)
Daratumumab	NA	0 (0%) // 0 (0%)
Corticoide	0 (0%) // 0 (=%)	0 (0%) // 0 (0%)
Respuesta al tratamiento		
Respuesta global, n (%)	22 (100%)	19 (100%)
Mejor respuesta alcanzada, n (%)		
Respuesta mínima (RM)	1 (4,5%)	1 (5,3%)
Respuesta parcial (RP)	8 (36,4%)	7 (36,8%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	10 (45,5%)	3 (15,8%)
Respuesta completa (RC)	3 (13,6%)	8 (42,1%)
Tiempo hasta respuesta mínima, mediana (días)	24 (14 – 28)	20,7 (14 – 55)
Tiempo hasta mejor respuesta, mediana (días)	117 (50 – 195)	300 (82 – 372)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Mediana, n (meses)	no alcanzada	23,2
Mediana pacientes con CG alto riesgo, n (días)	no alcanzada	no alcanzada
A los 18 meses (%)	73%	63%
Supervivencia global (SG)		
Mediana, n(meses)	24	no alcanzada
A los 18 meses (%)	85,7%	91,7%
Exitus, n (%)	3 (13,6%)	1 (5,3%)
Progresión	1 (33,3%)	1 (100%)
Otros	2 (66,6%)	0 (0%)

VRD, bortezomib-lenalidomida-dexametasona; dara-VMP, daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; IC, intercuartil; NA, no aplica.

Introducción: A pesar de los avances en el tratamiento, la mayoría de los pacientes con MM eventualmente progresarán tras recibir un agente inmunomodulador (IMiD), un inhibidor del proteosoma (IP) y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (anti-CD38), teniendo escasas alternativas terapéuticas y una supervivencia global de alrededor de 1 año^{1,2,3}.

El estudio LocoMMotion es el primer estudio prospectivo y observacional en evaluar los diferentes tratamientos y sus resultados en pacientes con MM en recaída y/o refractarios que habían recibido un IP, un IMiD y un anti-CD38³. Es un estudio internacional y, debido a que no existe un estándar de tratamiento en esta población y a las diferencias de acceso entre los distintos países, resulta de interés hacer un subanálisis de la población española incluida en este estudio de práctica clínica y su comparativa con los resultados del resto de los pacientes del estudio.

Material y métodos: En este estudio prospectivo no intervencionista, se analizaron y describieron las características basales de la población global procedente de 9 países europeos y de Estados Unidos (N=248) y de los pacientes españoles reclutados en 12 centros de España (N=24). A su vez, se analizó la eficacia de los tratamientos usados en práctica clínica habitual de las dos cohortes en términos de respuestas, según los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMGW). También se analizó y comparó la eficacia en términos de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) entre ambas cohortes usando la prueba *log-rank* y el HR se estimó mediante regresión de riesgos proporcionales.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes en la cohorte española, con una mediana de seguimiento de 18,43 meses (rango: 1,2-22,2), la mediana de edad fue de 70 años (rango: 45-85), 17 pacientes fueron varones (70,8%), 6 pacientes (25%) presentaron un ECOG de 0 y 18 pacientes (75%) presentaron un ECOG de 1. La mediana de líneas previas recibidas fue de 4 (rango: 2-7) y 9 pacientes (37,5%) habían recibido = 5 líneas previas; 15 pacientes (62,5%) fueron triples refractarios a IP, IMiD y anti-CD 38 (tabla 1). Además, 15 pacientes (62,5%) habían recibido un trasplante autólogo previo. Los 24 pacientes españoles recibieron 14 esquemas de tratamiento distintos durante el estudio en base a las combinaciones de mecanismos de acción recogidas en la tabla 2.

En el análisis de eficacia, la tasa global de respuestas fue del 25% (95% IC: 9,8%-46,7%) y únicamente se alcanzó una muy buena respuesta parcial o mejor en un 8,3% (95% IC: 1%-27%) de los pacientes españoles. En la población total la tasa global de respuestas fue del 31,5% (95% IC: 25,7%-37,6%) y únicamente se alcanzó una muy buena respuesta parcial o mejor en un 13,3% (95% CI: 9%-19,9%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLP (*log-rank*; HR: 1,1 [0,66-1,83]; *p-value*=0,7192) y SG (*log-rank*; HR: 0,98 [0,52-0,83]; *p-value*=0,9435) entre la población española y el resto de la población (figura 1).

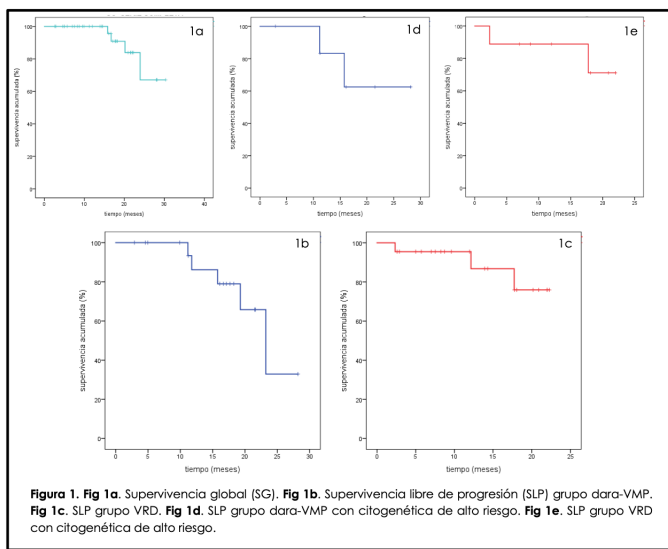


Figura 1. Fig 1a. Supervivencia global (SG). Fig 1b. Supervivencia libre de progresión (SLP) grupo dara-VMP. Fig 1c. SLP grupo VRD. Fig 1d. SLP grupo dara-VMP con citogenética de alto riesgo. Fig 1e. SLP grupo VRD con citogenética de alto riesgo.

La supervivencia global (SG) del total de la muestra a los 18 meses fue 90,9% (Fig 1a); 91,7% en el grupo de D-VMP y 85,7% en el de VRD. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 18 meses fue 73% en el grupo de VRD frente a 63% en el de D-VMP. En este último grupo se alcanzó la mediana de SLP, siendo de 24 meses (Fig 1b y 1c). La SLP en el subgrupo de pacientes con al menos una alteración citogenética de mal pronóstico a los 18 meses fue 71% en el grupo de VRD y 62,5% en el de DVMP (Fig 1d y 1e).

Conclusiones: La supervivencia de los pacientes mayores diagnosticados de mieloma múltiple ha ido mejorando de forma significativa en los últimos años. Actualmente disponemos de diferentes combinaciones terapéuticas con diferentes perfiles de seguridad. Ante la limitación de los estudios comparativos, los resultados de vida real, nos ayudan a optimizar la elección de terapia en este grupo de pacientes.

PO-123

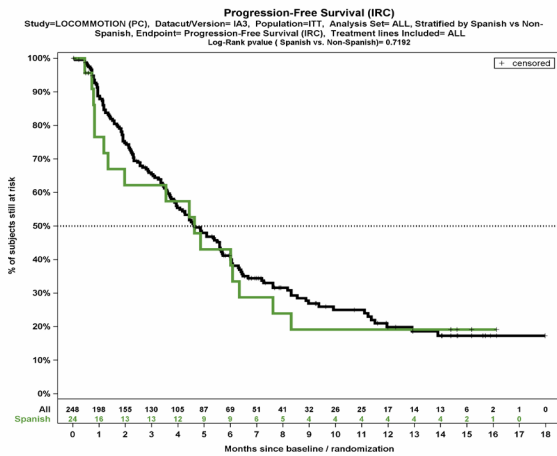
CARACTERIZACIÓN Y RESULTADOS DE LA COHORTE ESPAÑOLA DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) EN RECAÍDA O REFRACTARIOS TRAS 3 O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO, INCLUIDOS EN EL ESTUDIO PROSPECTIVO LOCOMMOTION

Mateos María Victoria¹, Moreau Philippe², Weisel Katja³, Diels Joris⁴, Arribas Alberto⁴, Tamayo María⁴

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ²Clinical Hematology, University Hospital Hotel-Dieu, Nantes, France; ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁴Janssen-Cilag

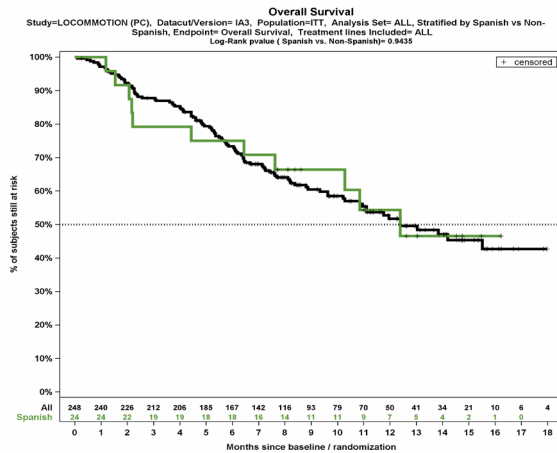
Tabla 1. Características basales

Características	Población española (N=24)	Población total (N=248)
Sexo (N, %)		
Varón	17 (70,8%)	135 (54,4%)
Mujer	7 (29,2%)	113 (45,6%)
Edad		
mediana	70 (45-85)	68 (41-89)
< 65 años	10 (41,7%)	88 (35,5%)
≥ 65 Años	14 (58,3%)	160 (64,5%)
ECOG (N, %)		
0	6 (25%)	65 (26,2%)
1	18 (75%)	179 (72,2%)
≥2	0 (0%)	4 (1,6%)
Número de líneas previas para el MM		
mediana	4 (2-7)	4 (2-13)
2	4 (16,7%)	16 (6,5%)
3	7 (29,2%)	49 (19,8%)
4	4 (16,7%)	61 (24,6%)
≥5	9 (37,5%)	122 (49,2%)
Trasplante previo		
Autólogo	15 (62,5%)	160 (64,5%)
Alogénico	1 (4,2%)	11 (4,4%)
Refractariedad previa		
IP+IMiD+anti-CD38	15 (62,5%)	182 (73,4%)
2 PIs + 2 IMiDs + 1 anti-CD38	1 (4,2%)	43 (17,3%)



Hazards Ratio [95% CI]: Spanish vs. Non-Spanish: 1.10 [0.66, 1.83] p=0.7192

Supervivencia Libre de Progresión (SLP)



Hazards Ratio [95% CI]: Spanish vs. Non-Spanish: 0.88 [0.52, 1.53] p=0.6440

Supervivencia Global (SG)

Figura 1. Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global

Tabla 2. Tratamientos para el mieloma recibidos durante el estudio

Combinaciones de tratamiento	Población española (N=24)	Población total (N=248)
IP	5 (20.8%)	40 (16.1%)
IMiD	2 (8.3)	38 (15.3%)
Quimio	3 (12.5%)	34 (13.7%)
CD38	0 (0%)	3 (1.2%)
CD38+IMiD	3 (12.5%)	8 (3.2%)
CD38+IP	1 (4,2%)	16 (6.5%)
CD38+IP+IMiD	0 (0%)	2 (0.8%)
IP+IMiD	1 (4.2%)	34 (13.7%)
IP+Quimio	2 (8.3%)	35 (14.1%)
IMiD+Quimio	8 (33.3%)	40 (16.1%)
IP+BLC2	1 (4.2%)	4 (1.6%)
IP+IMiD+Quimio	0 (0%)	6 (2.4%)
HDAC	0 (0%)	12 (4.8%)
SLAMF7	0 (0%)	9 (3.6%)
BCMA	0 (0%)	7 (2.8%)
Otros	0 (0%)	6 (2.4%)

Conclusiones: Las características basales, así como los resultados en práctica clínica de la población española con mieloma múltiple que recibió un IP, IMiD y anti-CD38 fueron consistentes con los observados en el resto de la población del estudio LocoMMotion y, por tanto, dada la ausencia de un estándar de tratamiento consensuado para estos pacientes, son necesarios nuevos tratamientos con un nuevo mecanismo de acción.

PO-124

MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO Y ALTO RIESGO CITOGENÉTICO (MMND HRC): EXPERIENCIA DURANTE 12 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN UN CENTRO TERCIARIO.

Nuevo López I¹, Merchán Muñoz B¹, Mora Argumanez M¹, Pérez Alonso R¹, Gil Pérez A¹, Guillén García H¹, Vazquez Ramo A¹, Santos Montero A B¹, Golbano López N¹, Morales Sanz M^a D¹, Herrero Martín S¹, Arbeteta Juanis J¹, De Miguel Llorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología

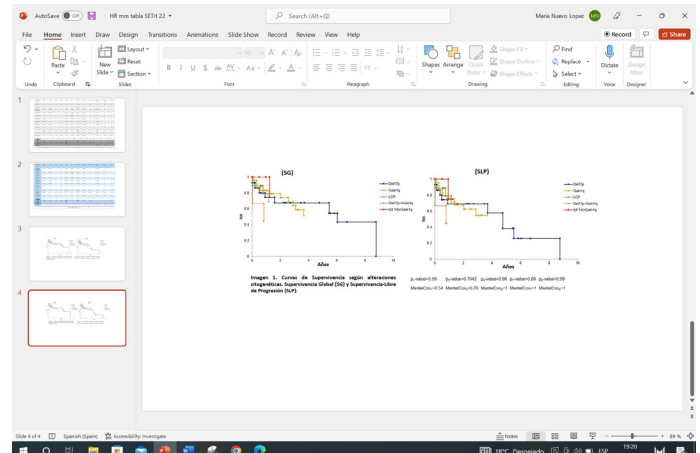
Introducción: El MM presenta gran heterogeneidad interpaciente e intracolonia. Optimizar los sistemas de clasificación pronóstica, desde S. Durie & Salmon al actual R-ISS, permite una mejor estratificación del riesgo. En la literatura se identifica un subgrupo MMND HRC (<20%). Son un desafío clínico, con mal pronóstico y evolución agresiva. Estudios recientes sobre genética/molecular buscan perfilar MMND HRC para adecuar la orientación terapéutica. Según IMWG tienen SLP y SG a 4 años (a) de 12% y de 35% respectivamente. Objetivo: 1. Describir experiencia clínico-terapéutica desde el diagnóstico (dg) en una cohorte heterogénea de MMND HRC. 2. Curvas de supervivencia según HRC.

Métodos: Análisis descriptivo y retrospectivo, se estudian parámetros clínicos, terapéuticos y analíticos de pts MMND HRC de 2009 a 2022 en el Hospital Universitario de Guadalajara. Se define HRC mediante técnica FISH si t(4;14), t(14;16), mutaciones cromosoma 1, t(14;20), leucemia plasmablastica y/o del(17p13). Resultados de FISH no aplicables en 20-30 % de MMND. Se escogen 61 MM HRC de 201 pts dg de MMND. Se utilizaron curvas de supervivencia y correlación de Pearson (P). Significación estadística p<0,05.

Resultados: Mediana edad 70a RI: 55-79, ratio mujer/hombre: 1:0,9. Dg previo GMSI en 21 de 61 pts (34,5%), mediana GMSI a MMND 4a (RI 2-10), mayor % GMSI previa; ganancia 1q (47,6%), del17p (38%), del17p + ganancia1q (9,5%) y t(14;16) (4,7%). Tabla 1, características clínicas al dg según HRC.

1ra línea tratamiento (tto) en 100% pts, 90,2% reciben bortezomib (V) en combinación con agentes alquilantes 29%, con inmunomoduladores (IMiDs) 49% y 18% sólo dexametasona (d), 2% 3xVCyd + 3xVPd y 2% dara-VRd. 40,98% candidatos a trasplante (TPH 1^L). 2^aL, 52,5%: VTD-PACE 9,3%, daratumumab 18,7% (1 solo dar y 5 combinación (3 lena, 1 V, 1 K)), 3% Kdexa, 3% Pocydex y 28,5% V (2 solos o en combinación (3 IMiD, 2 alquilantes, 2 P)) y 37,5% IMiD y alquilantes en combinación. Sólo 8,2% TPH (1 pts TPH allogenico). 3^aL, 26,2%: solo 3 pts TPH. 4^aL, 11,4%: 1 pts TPH. 5^aL, 6,5%. 6^aL, 3,3%. Últimas líneas tripletes con poma, K o QT intensiva.

Mediana seguimiento de 3a (RI 1,6-6,2). 60,6% Pts habían recaído al menos 1 vez y >3 veces 11,5%. 40,9% habían fallecido, 16 de ellos



FISH/Clonética % (n)	Del(11) n (%)	14q32 n (%)	11q13 n (%)	17p11 n (%)	Gain 7 n (%)	LOP n (%)	Del(17) + gain 7 n (%)	14q32 + gain 7 n (%)	11q13 + gain 7 n (%)	Del(17) + 14q32 + gain 7 n (%)	14q32 + 11q13 + gain 7 n (%)	LOP + gain 7 n (%)
Mediana p2 monoclonales n (%)	3 (2,8)	5 (5,0)	4 (4,0)	6 (6,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Mediana Hb g/dl (%)	11 (9,8-13)	10 (9,0-11)	10 (9,0-11)	11 (10,0-12)	12 (11,0-13)	12 (11,0-13)	12 (11,0-13)	12 (11,0-13)	12 (11,0-13)	12 (11,0-13)	12 (11,0-13)	12 (11,0-13)
Mediana Cr. mg/dl (%)	1,0 (0,7-1,3)	1,1 (0,7-1,5)	0,9	1,1	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)
Mediana Ca. mg/dl (%)	9,8 (9,0-10,7)	10,0 (9,2-10,8)	9,6	10,0	10,0 (9,2-10,8)	10,0 (9,2-10,8)	10,0 (9,2-10,8)	10,0 (9,2-10,8)	10,0 (9,2-10,8)	10,0 (9,2-10,8)	10,0 (9,2-10,8)	10,0 (9,2-10,8)
Mediana alb. g/dl (%)	3,3 (3,1-3,5)	3,3 (3,1-3,5)	3,3	3,4	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,6)	3,4 (3,2-3,6)
Mediana LDH U/L (%)	194 (141-271)	190 (135-300)	240	234	200 (140-220)	187 (141-271)	227 (140-250)	244 (200-290)	140	307 (200-540)	290	190
Leucos Lx/m. n (%)	10 (7)	1 (0)	0	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
ISS, ISS-R n (%)	5 (20)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	0 (0)/0 (0)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)	5 (20)/10 (40)
ISS-R, ISS-R n (%)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	0 (0)/0 (0)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)	9 (36)/10 (40)
Immunopnea n (%)	0 (0)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Tipos CM (%)	7 (28)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Tipos IgG n (%)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Tipos IgA n (%)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Tipos IgE n (%)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Tipos IgM n (%)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)

por infecciones (14 bacteriemias, 2 COVID), 5 parada cardiorrespiratoria y 3 progresión. Figura 1, SLP y SG con datos representativos en solo 5 alteraciones citogenéticas (AC). Correlación entre ISS y ISS-R sólo en MMND HRC ganancia1q. Coeficiente P de 0,568399 o 56,83% (p<0,00578, IC 95%).

Conclusiones: Del 2009 al 2015, resultados FISH no aplicable en 20-30% pts por falta de solicitud y/o metafases. Curva supervivencia prolongadas en comparación con otros estudios MMND HRC. Según Kumar et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018, % representación similar de AC (t(4;14), t(14;16), t(14;20) y ganancia1q), excepto del(17p), 23% vs 10% publicado en la literatura. La probabilidad de recibir una nueva línea tto, duración y el intervalo sin tto disminuyeron según avanza enfermedad. Combinaciones terapéuticas heterogéneas y agresivas en últimas líneas. Es necesario seguimiento más prolongado y mayor reclutamiento pts MMND HRC para adecuar regímenes tto basados en grupos AC individuales.

PO-125

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TPHA EN ESPAÑA: ACTUALIZACIÓN DEL ESTUDIO QOLMMBUS

Javier de la Rubia,¹ Antonio García,² Olga Delgado,³ Abel Domingo ⁴, Aurelio López,⁵ Cristina Motlló,⁶ Anna Sureda,⁷ Gonzalo Caballero,⁸ Antonia Sampol,³ Xabier Gutiérrez,⁹ Susana Herráez,¹⁰ Sebastián Garzón,¹¹ Paz Ribas,¹² Magdalena Alcalá,¹³ Hugo Luzardo Henríquez,¹⁴ Miguel Hernández¹⁵, María Stefania Infante,¹⁶ Marta Duran,¹⁷ David Vilanova,¹⁷ María-Victoria Mateos¹⁸

¹Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain; ²Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, Spain; ³Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain; ⁴Hospital General de Granollers, Granollers, Spain; ⁵Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, Valencia, Spain; ⁶Fundació Althaia, Manresa, Spain; ⁷ICO Durán i Reynals, Hospitalet de Llobregat, Spain; ⁸Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ⁹Hospital Universitario de Araba (Txagorritxu), Vitoria, Spain; ¹⁰Hospital de Basurto, Bilbao, Spain; ¹¹Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Spain; ¹²Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain; ¹³Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain; ¹⁴Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas, Spain; ¹⁵Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; ¹⁶Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain; ¹⁷Bristol-Myers Squibb Company, Madrid, Spain; ¹⁸Hospital Universitario Salamanca, Salamanca, Spain

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad incurable que afecta principalmente a pacientes (pts) en edad avanzada, cuya sintomatología y toxicidad de los tratamientos impacta de manera significativa en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pts. El manejo clínico óptimo tiene como objetivo la mejora en la CVRS y en la supervivencia. QoLMMBUS pretende evaluar el impacto de la patología en la CVRS de los pts con MM de nuevo diagnóstico (MMND) no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPHA) en España.

Métodos: Pts adultos de MMND no candidatos a TPHA participan en este estudio observacional, multicéntrico, prospectivo y actualmente activo (NCT02946333) llevado a cabo en 53 centros en España. El objetivo principal incluye la evaluación de la CVRS (EuroQol EQ-5D y EORTC QLQ-C30/QLQ-MY20). Los objetivos secundarios incluyen

la descripción de las características demográficas y clínicas y la clasificación de los pts de acuerdo con la Evaluación Geriátrica en Hematología (GAH, por sus siglas en inglés). Los datos analizados fueron recogidos hasta marzo 2022.

Resultados: Entre noviembre 2016 y marzo 2022, 351 pts evaluables fueron reclutados con una mediana de edad de 78,1 años, 53,6% fueron mujeres, 47,6% ECOG0/1, 47,6% estadio II (R-ISS) y 59,8% subtipo de MM IgG. Las comorbilidades más frecuentes fueron las cardiovasculares (74,6%).

La mediana de duración de la primera línea de tratamiento (PLT) fue 8,4 meses, usándose terapias basadas en lenalidomida (LEN) en el 33,3% de los sujetos y basadas en bortezomid (BOR) en el 56,1%. La mediana de SLP desde la primera línea de tratamiento fue de 25,6 meses (Figura 1). La respuesta completa (RC) estricta fue 7,7%, RC 20,6%, respuesta parcial (RP) muy buena 28,9%, RP 29,4%, enfermedad estable 10,3% y progresión 3,1%. 138 (39,3%) pts recibieron segunda línea de tratamiento (SLT), de los cuales el 60,9% y el 29,7% recibieron terapias basadas en LEN y BOR, respectivamente. La mediana de SLP desde el inicio de la SLT fue 16,8 meses, mientras que la mediana de SG desde la primera línea de tratamiento no se alcanzó (Figura 1 y 2). La mediana de la GAH fue 59 en 134 pts con datos en todas las dimensiones, teniendo el 71,6% una puntuación >42 puntos lo que predice alta probabilidad de desarrollar toxicidad. La CVRS de los pts mejoró significativamente durante los 12 primeros meses de tratamiento de acuerdo con el cuestionario EQ-5D (58,3 vs 64,4; p =,004), 6 dimensiones del QLQ-C30

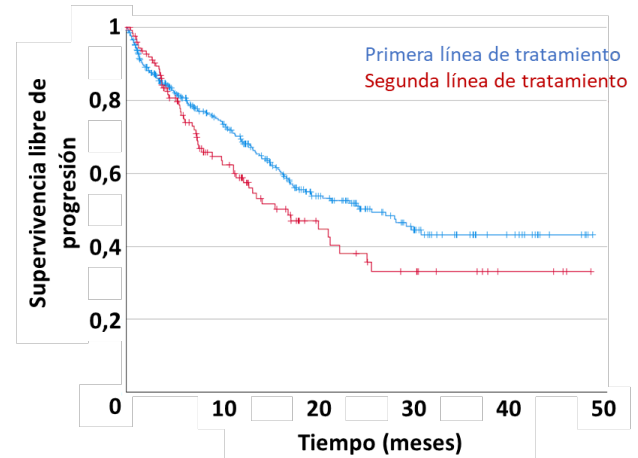


Figura 1. Supervivencia libre de progresión desde el inicio de la primera y de la segunda línea de tratamiento.

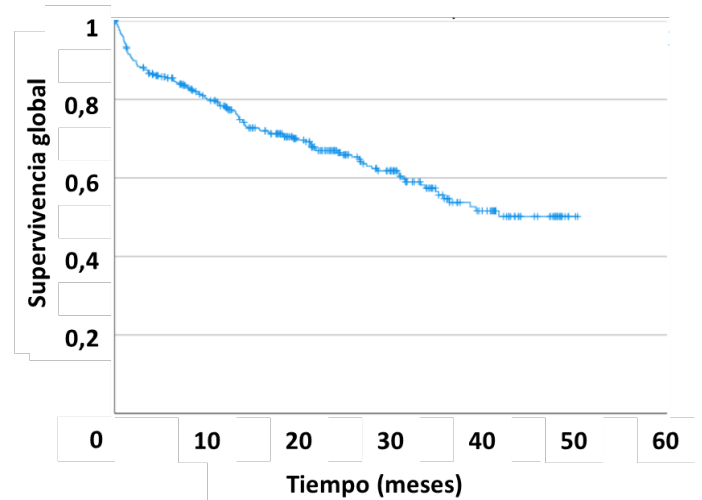


Figura 2. Supervivencia global desde el inicio de la primera línea de tratamiento.

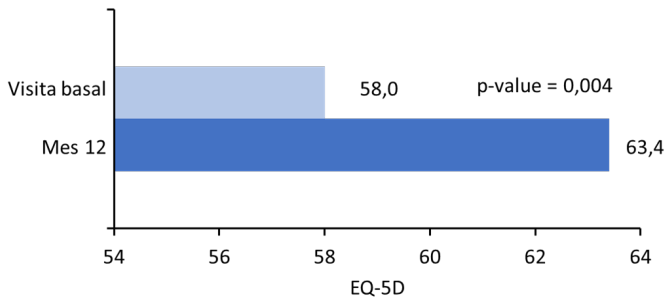


Figura 3. Mejora en CVRS según EQ-5D tras 12 meses desde la visita basal.

(estado de salud global, función emocional y de rol, fatiga, dolor e insomnio) y 2 dimensiones del QLQ-MY20 (síntomas de la enfermedad y perspectivas futuras) (Figura 3). La puntuación de la dimensión diarrea del QLQ-C30 empeoró de forma no significativa (9,8 vs 14,6). El 76,9% de los pts sufrieron =1 acontecimientos adversos (AA), 49,6% AA de grado =3 y 7,1% AA de grado =3 relacionados con el tratamiento. 122 (34,8%) pts murieron, 6 de ellos por AA relacionados con el tratamiento.

Conclusiones: El estudio QoLMMBuS corrobora los beneficios de la PLT, basada mayoritariamente en LEN y BOR, en pts MMND no candidatos a TPHA en la práctica clínica real en España. Esta actualización confirma la mejora general, significativa y prolongada en el tiempo en CVRS. Los resultados de eficacia y seguridad fueron consistentes con estudios previos.

PO-126

MPV CON VELCADE SUBCUTANEO EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TASPE: EXPERIENCIA EN UN CENTRO CON 73 PACIENTES Y LARGO SEGUIMIENTO.

Morales Espino, Eduardo¹, González San Miguel, José David¹, Guedes Mesa, Susej¹, Losada Castillo María del Carmen¹, Santos Morín, Leonor², Fernández Martín, Rosa¹, Caballero Gómez, Mar¹, Lemes Quintana, Cristina¹, Pérez Ortiz, Leonor¹, Ortega Nadal Paula¹, Peri, Valeria Luciana¹, Morales Ruiz, Ylenia¹, Tapia Martín, Manuel¹, Fernández Fuertes, Fernando¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; ²Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: En 2008 se publicaron los resultados del ensayo VIS-TA. A partir de entonces MPV se convirtió en el gold standard en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM) no candidatos a TASPE. Posteriormente este esquema sufrió modificaciones siendo la más importante el empleo subcutáneo de Velcade.

Objetivos: Describir nuestra experiencia en pacientes tratados con MPV utilizando Velcade subcutáneo con un seguimiento a largo plazo.

Pacientes y métodos: Desde el 1 de agosto de 2011 al 30 de enero de 2021, 73 pacientes con MM recibieron tratamiento de primera línea con MPV utilizando Velcade subcutáneo. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de Velcade, el número de ciclos semanales o bisemanales, así como las dosis de melfalán y prednisona fueron variables. Dado que eran pacientes mayores, la dosis total de melfalán osciló entre 12 y 16 mg/día y la de prednisona fue de 60mg/día, ambos durante 4 días. Lo más frecuente fue el esquema 2+7, seguido del 4+5. No recibieron ningún tratamiento de mantenimiento. Las características demográfica y analíticas se resumen en la tabla 1 y 2.

Resultados y discusión: La respuesta global del grupo total fue de un 63 por ciento (61% VGPR o mejor, 25 % en RP y un 14 % estable o progresión). Si excluimos a 17 pacientes en los que no fue valorable para respuesta por exitus precoz o rechazo del tratamiento tras recibir al menos una dosis, la respuesta global fue del 86 por ciento. La mediana de supervivencia libre de evento (progresión o muerte) para todo el grupo fue de 38,8 meses, si excluimos a los 17 pacientes que no obteníamos respuesta fue de 49 meses. La supervivencia global fue de 53,6 meses (rango entre 15 días- 109,8 meses). Ha fallecido un total de 50 pacientes, 17 de los cuales (34%) por MM o causa relacionada. Quedan vivos 23 pacientes con una mediana de seguimiento libre de evento

Tabla I: Características demográficas y clínicas

Magnitud	n/Total	%
Edad (Mediana; rango)	76/ 64-85	-
Sexo (V/M)	41/32	56,2/43,8
ECOG		
0	12/73	16,4
1	28/73	38,4
2	12/73	16,4
3	11/73	15
4	10/73	13,7
Tipo de aparición		
De novo	63/73	86,3
Quiescente	10/73	13,7
Tipo de mieloma		
IgG	45/73	62
IgA	18/73	25
Cadenas ligeras	10/73	14
ISS		
I	9/73	12,3
II	31/73	42,5
III	34/73	45,2

Tabla II: Características analíticas

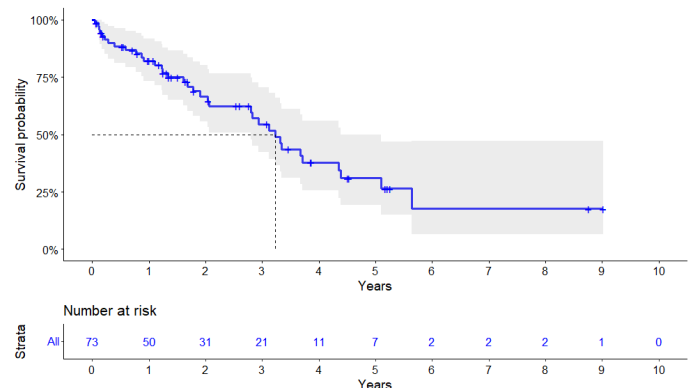
Magnitud	Mediana	
Hemoglobina g/dL	10,4	7,10-15,4
Plaquetas/uL	192,000	7900-656000
< 50.000/uL	3%	-
Peso Kg	71	37-140
Calcio mg/dl	9,6	7,5-13,5
Ca >11 mg/dl %	10	-
Aclaramiento de creatinina %		
<30 ml/min	17	-
30-60 ml/min	48	-
>60 ml/min	35	-

Tabla III: Respuesta al tratamiento

TIPO DE RESPUESTA	n/Total	%
	56/73	77%
R. Completa	9/56	16
R. Parcial muy buena (VGPR)	25/56	45
R. Parcial (PR)	14/56	25
Enfermedad progresiva o estable	8/56	14
No obtenemos repuesta	17/73	23%
Fallece	11/17	-
<1 mes	8/11	-
1-3 mes	1/11	-
3 mes- 6 meses	2/11	-
Rechaza tratamiento o ingreso en paliativo	2/17	-
No tolera, se ofrece otras líneas de tratamiento	5/17	-

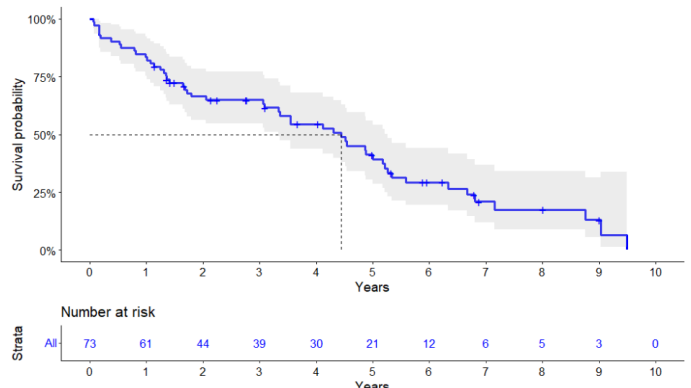
Tabla IV: Evolución tras tratamiento

Tiempo hasta evento	n/Total	Tiempo en meses mediana+rango
Fallece	50/73	Fallece debido a MM 17/50=34%
Pérdida de seguimiento	2/73	-
Supervivencia global	-	41 (24 días-115 m)
Supervivencia libre de progresión	-	38,8 (15 días- 109,8 m)
Mediana de seguimiento	-	-



Grupo	N	Eventos	Mediana	Probabilidad de Supervivencia					
				1 año	2 años	4 años	6 años	8 años	9 años
Todos los pacientes	73	35	3.23	0.821	0.668	0.378	0.177	0.177	0.177

Gráfica 1: Supervivencia libre de progresión



Grupo	N	Eventos	Mediana	Probabilidad de Supervivencia					
				1 año	2 años	4 años	6 años	8 años	9 años
Todos los pacientes	73	51	4.44	0.836	0.664	0.546	0.293	0.175	0.131

Gráfica 2: Supervivencia global

de 41 meses. Ha habido dos pérdidas de seguimiento en el estudio. Pensamos que estos datos son relevantes, teniendo en cuenta la elevada mediana de edad de 76 años y la elevada proporción de pacientes con ECOG de 3-4 que es un 28 por ciento.

Conclusiones: MPV con Velcade subcutáneo ha sido un estándar en el tratamiento del MM en no candidatos a TASPE. En nuestra experiencia, muchos pacientes se han beneficiado de esta combinación hasta

el punto de que muchos de ellos han convivido con su enfermedad durante años, sin tratamiento tras el MPV y no siendo el MM la causa de la muerte.

PO-127

VRD EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA TANTO EN CANDIDATOS COMO EN PACIENTES INELEGIBLES PARA TPH.

De Miguel Llorente Dunia¹, Golbano Lopez Nuria¹, Gil Perez Angela¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Santos Montero Ana Belen¹, Guillen Garcia Helga¹, Merchan Muñoz Beatriz¹, Mora Argumanez Marta¹, Perez Alonso Rocio¹, Nuevo Lopez Irene¹, Subira Perez Dolores¹, Arbeteta Juanis Jaime¹

¹hospital Universitario De Guadalajara

Introducción: Las guías internacionales (NCCN, ESMO), así como estudios realizados por distintos grupos cooperativos (GEM, IFM) han validado el esquema Velcade, Revlimid, Dexametasona (VRD) en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) en primera línea de tratamiento candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Las respuestas > MBRP fueron del 70.4% (RC 33%) tras la inducción. La EMR (mediana 3 x 10⁻⁶) fue de 28.8%.

Distintas versiones (SWOG S0777, VRD lite) de este régimen se han empleado en pacientes no candidatos a TPH, arrojando resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLP) y supervivencia global (SG) no alcanzados hasta ahora (43 mese, 75 meses respectivamente) (Durie B, et al. *Lancet*. 2017;389:519-527.)

Material: Para conocer la eficacia y seguridad del régimen VRD en pacientes en primera línea de tratamiento, tanto candidatos como no candidatos a TPH en nuestro servicio según el esquema del GEM2012, se revisaron desde septiembre de 2015 hasta abril de 2022, 38 pacientes (12 varones) que habían recibido VRD (Bortezomib 1.3 mg/m² S.C. D1, 4, 8, 11; Lenalidomida 25 mg/d v.o. x 21 días, Dexametasona 40 mg v.o. D1-4, 8-11, cada 28 días, o 20 mg si edad >70 años) hasta un máximo de 6 ciclos o mejor respuesta. Realizaron profilaxis de ETV con HBPM y antiviral con aciclovir. La EMR fue analizada tras la inducción usando CMF de nueva generación según los protocolos de EuroFlow. Una paciente candidata a TPH fue diagnosticada de un MM Ig D, con una duplicación por FISH del gen CKS1B (1q21).

	N= 38	Seguimiento mediana 20 m (12-76 meses)
Edad		66 años (39-86) >70 años: 15 (39%) > 75 años: 12 (32%)
AR citogenético*		11 (39%)
Nº ciclos (mediana)		4 (3-6)
RG		100%
Tipo Respuesta		RC (67%) MBRP (33%)
		EMR - ^ (45 %) (tras inducción)
SLP		20 meses (AR) (11-59 m), resto NA
Reducción de dosis		5% ciclos (NP G3, Neuropania G4, Diarrea) 25% pacientes EA

*EMR: 0,01-0,001%: 6 pacientes; 0,001-0,0001%: 3 pacientes.

	VRD EN NO CANDIDATOS A TPH N= 15	Seguimiento mediana 20 m (12-76 meses)
Edad		79 años (70-86) >70 años: 15 (39%) > 75 años: 12 (32%)
AR citogenético*		5 (30%)
Nº ciclos (mediana)		3 (2-6)
RG		100%
Tipo Respuesta		RC (54%) MBRP (46%)
		EMR - ^ (66 %) (tras inducción)
SLP		25 meses (AR) (12-38 m), resto NA
Toxicidad		15% IRVB, 7% Diarrea, 7% Rash, 7% NP

*EMR: 0,001-0,0001%: 2 pacientes.

N= 38		Seguimiento mediana 20 m (12-76 meses)
Edad	66 años (39-86) >70 años: 15 (39%) > 75 años: 12 (32%)	
AR citogenético*	11 (39%)	
Nº ciclos (mediana)	4 (3-6)	
RG	100%	
Tipo Respuesta	RC (67%) MBRP (33%)	
	EMR – ^ (45 %) (tras inducción)	
SLP	20 meses (AR) (11-59 m), resto NA	
Reducción de dosis	5% ciclos (NP 6S, Neutropenia G4, Diarrea) 25% pacientes EA	
*EMR: 0,01-0,001%: 6 pacientes; 0,001-0,0001%: 3 pacientes.		

VRD EN NO CANDIDATOS A TPH N= 15		Seguimiento mediana 20 m (12-76 meses)
Edad	79 años (70-86) >70 años: 15 (39%) > 75 años: 12 (32%)	
AR citogenético*	5 (30%)	
Nº ciclos (mediana)	3 (2-6)	
RG	100%	
Tipo Respuesta	RC (54%) MBRP (46%) EMR – ^ (66 %) (tras inducción)	
SLP	25 meses (AR) (12-38 m), resto NA	
Toxicidad	15% IRVB, 7% Diarrea, 7% Rash, 7% NP	
*EMR: 0,001-0,0001%: 2 pacientes.		

Resultados: Tabla 1.-Características de los pacientes tratados con VRD en 1ª línea. La citogenética de alto riesgo fue definida como t(4;14), t(14;16), ganancia 1p, y/o del(17p) (p53 deleción). Los pacientes no candidatas a TPH recibieron una mediana de 3 ciclos (3-6), y posteriormente han seguido tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida, permaneciendo vivos. En estos pacientes no se observaron toxicidades grado 3-4, ni hubo reducciones de dosis en el esquema terapéutico. Los pacientes que fueron sometidos a TPH llegaron tras una mediana de 4 ciclos (4-6). Tres pacientes p53 positivos progresaron.

Conclusiones: 1) El esquema VRD trasladado a la vida real reproduce los resultados de eficacia y seguridad descritos en estudios previos. 2) Es un esquema coste-efectivo ya la mayoría de los pacientes alcanzan la RC precozmente (3-4 ciclos) y no precisan completar los 6 ciclos previstos. 3) La tolerancia en pacientes mayores de 75 años es excelente, ajustando los corticoides, y la lenalidomida a la función renal, consiguientes respuestas de calidad (>MBRP) con un perfil de seguridad extraordinario.

PO-128

MIELOMA MÚLTIPLE: EFICACIA DE LA INCORPORACIÓN DEL DARATUMUMAB EN PRÁCTICA CLÍNICA ASISTENCIAL

Serrano Gomez Laura¹, Carballo Beltrán David¹, Pampin Sánchez Rubén¹, Forneas Sangil Andrea¹, Dávalos Cedillo Carlos¹, Fernández González Almudena¹, Chávez Collazos Paula¹, Andrés Hernández Noelia¹, Escorcio Faria Dianis¹, Fernández Álvarez Ruben¹, Chamorro Chamorro Pablo¹, Robles Marinas Verónica¹, Fernández Ana¹, Hernando Megido Adriana¹, Terroba Paloma¹, Fernández Álvarez Carmen¹, González García Esther¹

¹hospital Universitario De Cabueñes

Introducción: Daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal antiCD38³⁸ utilizado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM), que actúa a través de diversos mecanismos inmunomediados (citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos) y apoptosis directa con entrecruzamiento¹. Su eficacia ha sido demostrada tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de nuevo diagnóstico o en casos de refractariedad o recaída.

Actualmente está indicado: A) Pacientes con MM de nuevo diagnóstico combinado con: a) VMP (bortezomib-melfalan-prednisona) no candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) (2). b) VTd (bortezomib, talidomida y dexametasona) candidatos a un TPH (3). B) Pacientes en recaída que han recibido al menos un tratamiento previo en monoterapia o combinado: a) Rd (lenalidomida-dexametasona) (4). b) Vd (bortezomib-dexametasona) (5)

Objetivo: Reportar nuestra experiencia de administración en vida real daratumumab en pacientes con MM según las indicaciones aprobadas

Pacientes y Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes con MM de nuestro Centro que hayan iniciado tratamiento con daratumumab (en las indicaciones aprobadas en ficha técnica de marzo 2021) desde enero 2019 hasta diciembre de 2021. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y de respuesta. Los datos continuos se expresaron como media, mediana, desviación estándar (DE). Las variables categóricas como frecuencias y porcentajes (n, %). Todos los datos fueron tratados con la máxima confidencialidad según la legislación vigente

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes que habían recibido algún esquema, distribuidos: Primera línea Dara-VPM 25.49% y Dara-VTD 15.69%; Segunda y/o posteriores líneas: Dara-Bortezomib 31.37%, Dara-Rd 25.49% y Dara en monoterapia 2%. Eventos adversos: 10% complicaciones infecciosas leves, 2% reacciones infusionales y 1% elevación de pruebas de función hepática. El 74% de los pacientes continúan con este tratamiento. Características de cada grupo: 1)Dara-VPM edad media 77+/-7.1; hombres 69.23%; R-ISS2 84.6%; media número de dosis de Dara 16; %RC EMR- 5.4%; RC EMR+ 17.7%; MBRP 38.5%; RP 30.8%; PD 7.7%; 2) Dara-VTD edad media 60+/- 10; mujeres 50%; R-ISS2 87.5%; media número de dosis de Dara 13; %RC EMR- 40%; RC EMR+ 12.5%; MBRP 37%; RP 0%; PD 10.5%; 3) Dara-Bortezomib edad media 76+/-9.2; mujeres 56.25%; asociación con AL 12.5%; R-ISS2 62.5%; media número de dosis de Dara 17; %RC EMR- 12.5%; RC EMR+ 12.5%; MBRP 25%; RP 37.5%; PD 12.5%; 4) Dara-RD edad media 73+/-6.6; hombres 58.3%; R-ISS2 83.3%; media número de dosis de Dara 35; %RC EMR- 10.4%; RC EMR+ 8.3%; MBRP 56.3%; RP 16.7%; PD 8.3%; 5) Dara edad media 74; mujeres 100%; R-ISS2 100%; media número de dosis de Dara 17; RP 100%.

Conclusiones: El desarrollo de anticuerpos monoclonales eficaces para el tratamiento del MM ha sido un gran avance clínico y farmacológico. El daratumumab es un fármaco incluido en la práctica asistencial habitual de nuestros pacientes con MM, con un elevado perfil de seguridad, siendo utilizado en todas las indicaciones aprobadas (2-6). Permite globalmente alcanzar buenas respuestas, con mejores resultados en los pacientes jóvenes candidatas a TPH con elevada tasa de EMR negativa y con respuestas mantenidas en el tiempo en el esquema Dara-Rd en pacientes con MMRR. Se debe señalar que muchos de los pacientes continúan aún con tratamiento.

PO-129

LA PROTEÍNA INHIBIDORA DEL COMPLEMENTO CLUSTERINA COMO MOLÉCULA IMPLICADA EN LA RESISTENCIA ADQUIRIDA A DARATUMUMAB EN MIELOMA MÚLTIPLE

¹Díaz-Tejedor Andrea², Corchete Luis A.³, Lorenzo-Mohamed Mauro; González-Rodríguez Marta; Cruz-Hernández, Maritza; Sánchez-Blázquez María; González-Méndez Lorena; Hernández-Carabias Patricia; Martín-Sánchez Montserrat; San-Segundo Laura; Gutiérrez, Norma C.⁴, Mateos M⁵ Victoria⁵, Ocio Enrique M⁶, Garayoa;Mercedes⁷, Paño Teresa

¹Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (CSIC-Universidad de Salamanca), Complejo Asistencial Univ.; ²Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, ³Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC); ⁴Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (CSIC-Universidad de Salamanca), Complejo Asistencial Unia; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC); ⁶Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC); ⁷Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDI); ⁸Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC), Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca,

Antecedentes: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que ha supuesto un avance en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) y ejerce su actividad anti-mieloma a través de diferentes mecanismos de acción entre los que se encuentra la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). La regulación de la CDC ocurre

principalmente en dos etapas: antes del comienzo de la cascada de señalización intracelular y después de este evento. En concreto, la clusterina es una proteína soluble multifuncional que participa en el control de la actividad lítica del complejo de ataque a la membrana (complejo MAC) uniéndose al complejo C5b-7, impidiendo la adición de C8 y C9 y, por tanto, haciendo que el complejo MAC sea hidrosoluble y líticamente inactivo.

Objetivo: Estudiar el papel de clusterina en la resistencia adquirida a la CDC mediada por daratumumab.

Metodología: La CDC mediada por daratumumab se evaluó mediante citometría de flujo (CMF) mediante marcaje de anexina y 7AAD tras haber tratado las células con daratumumab en presencia de 10% de suero humano durante cuatro horas. La expresión de clusterina se analizó mediante qPCR y/o Western blot (WB). Tanto el silenciamiento de clusterina empleando *short hairpin RNA* (shRNA) en las células RMOLP-8 como la sobreexpresión de clusterina en las células MOLP-8 se hizo mediante transducción lentiviral estable de estas células de mieloma.

Resultados: Las células RMOLP-8 son más resistentes que la línea parental MOLP-8, a la CDC mediada por daratumumab (citotoxicidad: $7.76\% \pm 7.76$ vs $82.75\% \pm 7.05$; $p < 0.01$). Asimismo, estas células también son resistentes a la CDC mediada por otro anti-CD38 de uso clínico en mieloma (citotoxicidad: $3\% \pm 1.11$ vs $62.04\% \pm 9.87$; $p < 0.05$).

La caracterización de las células RMOLP-8 mostró que sobreexpresan *CLU* (clusterina), proteína inhibidora del complejo C5b-9 de la cascada del complemento, tanto a nivel transcripcional (*Fold change*: 2.19; *q-value*: 1.45) como a nivel proteico determinado por WB. Además, el tratamiento de la línea sensible MOLP-8 con daratumumab incrementó de manera dependiente de la dosis la expresión de clusterina. Puesto que ambos resultados sugirieron que el incremento de clusterina podía representar una vía de escape al efecto de daratumumab, se realizaron estudios de infra y sobreexpresión para confirmar esta hipótesis.

Por un lado, se silenció clusterina en las células RMOLP-8 con shRNAs. Así, las células RMOLP-8 transducidas con el shRNA frente a clusterina presentaron una mayor sensibilidad a la CDC mediada por daratumumab en comparación con las células RMOLP-8 sin transducir ($34.84\% \pm 0.91$ vs $10.27\% \pm 1.09$; $p < 0.001$).

Por otro lado, la sobreexpresión estable de clusterina en las células sensibles MOLP-8 (MOLP8-Clu), mostró que las células MOLP8-Clu eran significativamente más resistentes a la CDC mediada por daratumumab en comparación con las células transducidas con el vector vacío ($33.23\% \pm 13.38$ vs $76.79\% \pm 4.93$; $p < 0.05$). Asimismo, se observaron resultados similares al evaluar la CDC mediada por otro anti-CD38 de uso clínico en mieloma ($29.99\% \pm 5.82$ vs $74.32\% \pm 11.46$).

Conclusiones: Las células con resistencia adquirida a daratumumab presentan una mayor expresión de clusterina, proteína inhibidora del complejo C5b-9 del complemento. Además, los estudios de sobreexpresión y silenciamiento de clusterina confirman su implicación en el mecanismo de resistencia a daratumumab, por lo que la inhibición terapéutica de clusterina podría representar una nueva estrategia para revertir la resistencia adquirida a daratumumab.

Palabras clave: Mieloma múltiple, inmunoterapia, resistencia, daratumumab, clusterina

Financiación: Instituto de Salud Carlos III y fondos FEDER (PI18/01600 y PI19/01384); Fundación Ramón Areces (FRA16/003); AECC (PROYE-20047GUTI y INVES18043PAIN); Gerencia Regional de Salud (GRS 2066/A/19) y Gerencia Regional de Educación de la Junta de Castilla y León cofinanciado por el Fondo Social Europeo.

PO-130

La vitamina D incrementa la expresión de CD38 en células de Mieloma Múltiple y aumenta la eficacia de Daratumumab

Siero Martínez Belén¹, Guijarro Albaladejo Beatriz¹, García Calderón Clara Beatriz¹, Rojas Martínez Javier¹, Escamilla Gómez Virginia¹, Pérez Ortega Laura¹, Lara Chica María Isabel¹, Hernández Díaz, Paola¹, De la Rosa Garrido María Dolores¹, Reguera Ortega Juan Luis¹, Delgado Serrano Javier¹, Carrillo Cruz Estrella¹, Pérez Simón Jose Antonio¹, García Guerrero, Estefanía^{1*}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, UGC de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío and Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) and Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Universidad de Sevilla.

Introducción: El mieloma múltiple (MM) consiste en la proliferación anormal de células plasmáticas y representa el 10% de las hemopatías

malignas totales. A pesar de que su tratamiento ha mejorado en la última década con el descubrimiento de inhibidores de proteasoma e inmunomoduladores, sigue considerándose una enfermedad incurable. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que se utiliza en el tratamiento del MM debido a los elevados niveles de expresión de esta proteína en células plasmáticas. El aumento de expresión de CD38 en células plasmáticas aumenta la capacidad citotóxica de Daratumumab. En el presente estudio hemos evaluado EB1089, un análogo sintético de la forma biológicamente activa de la vitamina D, como posible agente modulador de la expresión de CD38 en células de MM y su combinación con Daratumumab para aumentar su efecto anti-tumoral.

Métodos: Líneas tumorales y muestras de médula ósea de 6 pacientes de MM fueron tratadas con EB1089 (0,1 y 1 nM). Se estudiaron los niveles de expresión de CD38 mediante citometría de flujo. Se realizaron ensayos de citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) frente a células de mieloma tratadas con EB1089 en presencia de células mononucleadas y Daratumumab (1, 10, 50 ug/mL) o isotipo control.

Resultados: En primer lugar, tratamos líneas de mieloma con vitamina D. Se observó un aumento significativo en la expresión de CD38 de 4,4 veces (0,1 nM) y 5,7 veces (1 nM) a 72H de tratamiento (MM1.S, n=13) (Figura 1A). La retirada de vitamina D produjo una reducción de la expresión de CD38 a sus niveles basales que aumentó de nuevo tras 48H de reexposición al tratamiento (n=3). El aumento en la expresión de CD38 se confirmó en otras líneas de mieloma (OPM-2, n=7 y H929, n=6) y células plasmáticas de pacientes con MM (n=6, p=0,04) (Figura 1B).

Se estudió la especificidad del tratamiento con vitamina D en líneas tumorales de diferentes hemopatías malignas (Raji, Jeko-1, Daudi y Jurkat) (n=3) sin ver diferencias significativas excepto en Jurkat, donde aumentaba la expresión de CD38 (p=0,0031). Se trataron linfocitos T CD4+ y CD8+ procedentes de sangre periférica de donantes sanos en condición de activación o reposo con vitamina D y se observó un aumento en la expresión de CD38 en linfocitos T activados. Además, se

Figura 1

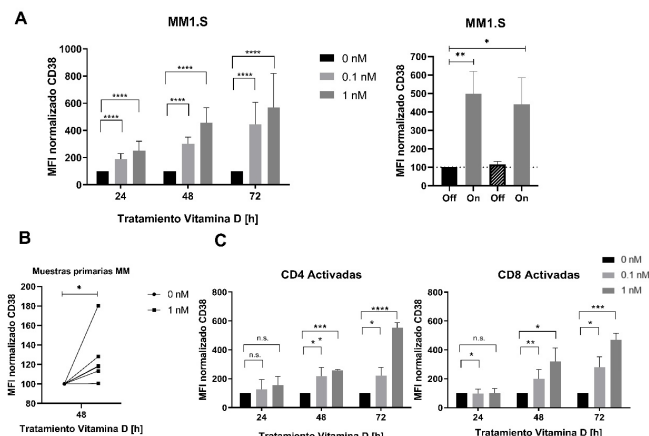
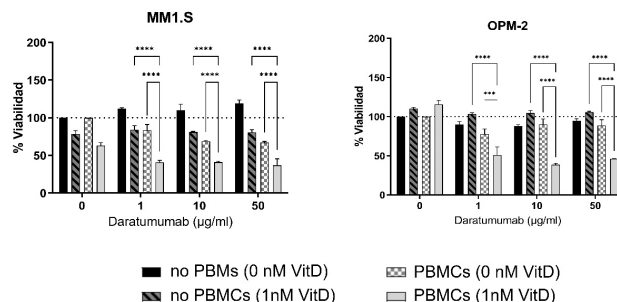


Figura 2



analizó el efecto sobre células NK sin ver diferencias significativas en la expresión de CD38 (Figura 1C).

A continuación se evaluó el efecto de la vitamina D sobre la capacidad anti-mieloma de Daratumumab. Observamos un efecto sinérgico de la combinación de vitamina D y Daratumumab en líneas tumorales de mieloma (MM1.S y OPM2, $p < 0,0001$) (Figura 2). Finalmente, se observó una disminución de la expresión de proteínas inhibidoras del complemento CD55 y CD59 en la línea MM1.S, lo que podría sensibilizar estas células a muerte mediada por complemento (CDC). Estos últimos hallazgos están pendientes de confirmación en otras líneas de MM y muestras de células plasmáticas de pacientes.

Actualmente estamos investigando el mecanismo de acción por el que la vitamina D produce este efecto.

Conclusiones: La vitamina D aumenta los niveles de expresión de CD38 en mieloma múltiple y tiene un efecto sinérgico con Daratumumab en ensayos de citotoxicidad mediada por anticuerpo.

PO-131

DETECCIÓN DE DARATUMUMAB EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE Y AFECTACIÓN LEPTOMENÍNGEA

Delgado Español Izarbe¹, Cumplido Portillo, Alejandro¹, Chavez Parada, Carlos Eduardo¹, Pimentel Feliciano, Ana Isabel¹, Garcia Guiñon, Antonio¹, Sopena Murillo Ana¹, Teixidó Amorós, Montserrat¹, Picó Fornés, Silvia¹, Tugues Peiro, Albert¹, Marzo Alonso, Cristina¹, Vicente Pascual, Eva Puy¹, Rivero Arango, Eugenia¹, Ferrero Campos, Ainara¹, Luña Galán, Armando¹, Ruiz Vegas, Anaís¹, Santoja Rubio, Raquel¹, Amu Hernández, Liz Alejandra¹, Garcia Cerecedo Tomas¹

¹Hospital Universitari Arnau de Vilanova

Introducción: La enfermedad extramedular en el mieloma múltiple (MM) ocurre en aproximadamente un 5% de los pacientes. La infiltración de sistema nervioso central (SNC) es una forma rara de enfermedad extramedular, de mal pronóstico, que afecta a menos del 1% de los pacientes. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG-Kappa antiCD38 aprobado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Los datos publicados hasta el momento, muestran una alta tasa de respuestas, tanto en primera línea como en recaída, sin embargo, apenas existen datos disponibles sobre su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE).

Método: Se analizó el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con MM IgD lambda estadio IIIA en tratamiento de 2ª línea con Daratumumab, Carfilzomib y Dexametasona (KdD), que presentó recaída con afectación leptomeníngea tras el 6º ciclo. Se realizó estudio citológico e inmunofenotípico, electroforesis en soporte sólido (agarosa) e inmunofijación sobre gel de agarosa para la detección de cadenas pesadas (IgG, IgA, IgM e IgD) y cadenas ligeras (κ y λ) totales y libres en sangre periférica y en LCR.

Resultados: En la inmunofijación de sangre periférica se objetivo un componente monoclonal (CM) IgD-Lambda correspondiente a su mieloma múltiple, y la presencia de una paraproteína IgG-kappa, compatible con Daratumumab. De forma paralela, en el LCR se observó el CM IgD lambda, y de forma más discreta que en sangre periférica, una banda IgG-Kappa, lo que sugiere que Daratumumab es capaz de atravesar la BHE (Figura 1). El estudio citológico e inmunofenotípico del LCR

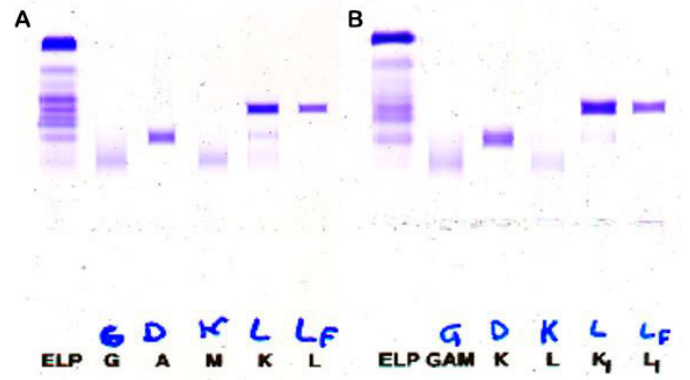


Figura 1. (A) Inmunofijación en sangre periférica. (B) Inmunofijación en líquido cefalorraquídeo.

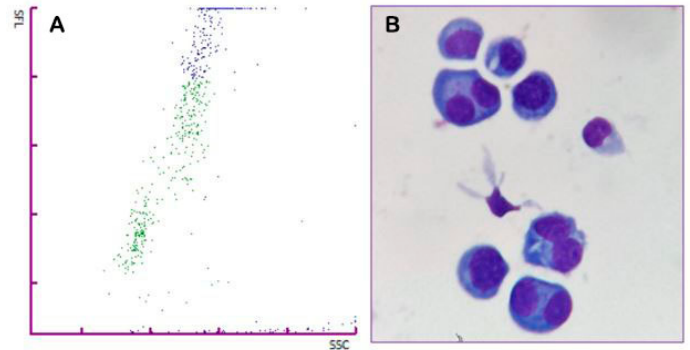


Figura 2. (A) En la parte superior de la gráfica podemos observar la presencia de células plasmáticas. (B) Citología de líquido cefalorraquídeo con células plasmáticas con atipias morfológicas.

mostró una infiltración por células plasmáticas con fenotipo aberrante y con pérdida de expresión de CD38 (Figura 2). La ausencia de hemáties y leucocitos en el LCR, así como la ausencia de células plasmáticas en sangre periférica, descartan de forma indirecta la contaminación del LCR por sangre periférica.

Conclusiones: El análisis realizado del LCR sugiere que Daratumumab administrado de forma sistémica (subcutánea) es capaz de atravesar la BHE. La pérdida de expresión de CD38 en las células plasmáticas tanto en sangre periférica y LCR podrían justificar la pérdida de respuesta a dicho tratamiento. La presencia de Daratumumab en el LCR justificaría la realización de nuevos estudios dirigidos a analizar su potencial efecto terapéutico en pacientes con afectación leptomeníngea.

PO-132

D-VTD (DARATUMUMAB, VELCADE, TALIDOMIDA, DEXAMETASONA) COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) DE NUEVO DIAGNÓSTICO CANDIDATOS A TRASPLANTE: EXPERIENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA DE NUESTRO CENTRO

Martínez Chamorro Carmen¹, Aláez Usón Concepción², Alonso Alonso Aranzázu³, Nistal Gil Sara², Martí Ballesteros Eva¹, Sánchez Ramírez José Manuel¹, Delgado Parra Irene¹, Pradillo Fernández Virginia¹, Tercero Mora Mariana¹, Corrochano Fatulé Mariana², Segado Torres Alejandra³, Regalado Artamendi Isabel¹, Alegre Amor Adrián¹, Benzo Callejo Gonzalo¹, Escudero Soto Antonio¹, Fernández-Rañada José María¹

¹Hospital Universitario Quirónsalud Madrid; ²Hospital HLA Universitario Moncloa; ³Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo

Introducción: D-VTd está recomendado por la Guía Terapéutica Europea ESMO (evidencia IA) y aprobado por la EMA como terapia estándar de inducción y consolidación en pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) candidatos a trasplante, según los resultados del ensayo clínico Cassiopeia, que demostró una mejora significativa en las respuestas y en la supervivencia libre de progresión en comparación con VTd (HR: 0,47) (Moreau P et al, Lancet 2019; 394: 29-38).

El esquema consiste en 4 ciclos de inducción con D-VTd, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) acondicionado con melfalán 200 mg/m² y 2 ciclos de consolidación con D-VTd.

Métodos: Analizamos nuestra experiencia en la práctica clínica real de D-VTd previo a TASPE en pacientes con MM sintomático de nuevo diagnóstico.

Resultados: Desde julio/20 se han tratado 26 pacientes con MMND tratados con inducción con D-VTd previo a TASPE.

Características principales:

Hombres: 16 pacientes (62%) / **Mujeres:** 10 pacientes (38%).

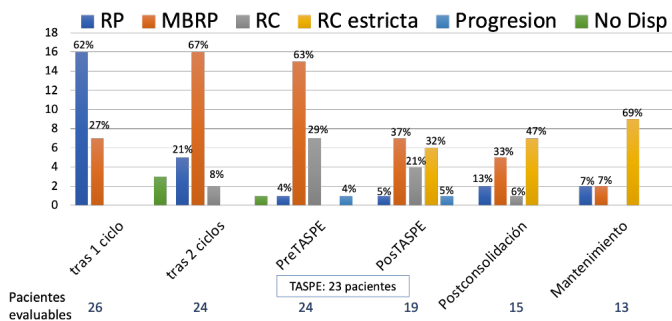
Mediana de edad: 59 años (33-68).

Presentación del MM:

Afectación ósea: 17 pacientes (65%), Progresión de la GMSI / MM quiescente: 7 (27%), Hipercalcemia: 7 pacientes (27%), Anemia: 6 pacientes (23%), Infección: 2 pacientes (8%), Insuficiencia renal: 3 pacientes (12%), Trombosis: 1 paciente (4%), Compresión medular: 1 paciente (4%).

Tipo de MM: IgG: 16 pacientes (62%), IgA: 5 pacientes (19%), Bence Jones (BJ): 5 pacientes (19%), IgD: 1 paciente (4%).

Respuestas con DVTd



ISS: I: 10 pacientes (38%), II: 10 pacientes (38%), III: 6 pacientes (23%)
ISS-R: I: 6 pacientes (23%), II: 17 pacientes (65%), III: 2 pacientes (8%), desconocido: 1 paciente (4%).

Alto riesgo citogenético (t(4;14), t(14;16), TP53): 6 pacientes (19%).

Respuestas: Se resumen en la tabla adjunta.

Ningún paciente ha requerido una segunda línea de tratamiento.

Los resultados se actualizarán con el seguimiento disponible.

Toxicidad: La toxicidad más significativa ha sido la Neuropatía Periférica: grado 1 en 8 pacientes (30%) y grado 2 en 2 pacientes (8%), siendo reversible en todos los casos con reducción de dosis de talidomida y/o velcade. Dos pacientes no recibieron consolidación ni con velcade ni con talidomida debido a la polineuropatía.

Doce pacientes (46%) recibieron talidomida a una dosis de 50 mg/día desde el inicio para minimizar la toxicidad neurológica.

Movilización y recogida de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica (PHSP): Se realizó con G-CSF (10 ug/kg/12 horas x 4 días) en todos los pacientes, precisando la asociación de Plerixafor en 6 pacientes (23%).

El número de aféresis fue: 1 en 10 pacientes (38%), 2 en 11 pacientes (42%), 3 en 3 pacientes (12%).

La mediana de células CD34+ recogidas fue de $3,6 \times 10^6$ /kg (2,1-8,74).

Conclusión: El tratamiento de inducción con D-VTd en pacientes con MM sintomático de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante es factible en la práctica clínica habitual con resultados concordantes con los del ensayo clínico Cassiopeia, destacando la rapidez respuesta y la elevada tasa de enfermedad mínima residual (EMR) negativa.

Los síntomas neurológicos deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento para ajustar la dosis de talidomida y/o velcade. El uso precoz de Plerixafor permite optimizar la movilización y recogida de PHSP.

PO-133

DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, MELFALÁN Y PREDNISONA (D-VMP) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Pardo Vela AM¹, García Tejero L¹, Masana Flores E¹, Clavero Fernández ME¹
¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: Los pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos históricamente han recibido combinaciones de tratamiento quimioterápico como bortezomib, melfalán y prednisona. Recientemente, la adición del daratumumab al estándar de tratamiento, un anticuerpo monoclonal anti-CD38 con efecto directo anti-tumor y mecanismo de acción inmunomodulador, ha demostrado en el ensayo clínico en fase 3 ALCYONE una disminución del riesgo de progresión o muerte de hasta un 44% con un aumento en la supervivencia libre de progresión, además se duplicó la tasa de RC en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y también en recaída en comparación con el estándar de tratamiento sin daratumumab, sin un aumento considerable en la toxicidad.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo sobre pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos que inician D-VMP en los años 2020-2022. Experiencia en nuestro centro.

Resultados: Se incluyó un total de 11 pacientes, con una mediana de edad de 73 años (65-80). 9 de ellos (81.8%) fueron pacientes de nuevo diagnóstico mientras que 2 de ellos habían recibido tratamien-

	N (%)
SEXO	
HOMBRE	5 (45.5%)
MUJER	6 (54.5%)
CADENAS LIGERAS	
KAPPA	8 (80%)
LAMBDA	2 (20%)
CADENA PESADA	
IG G	8 (88.9%)
IG A	1 (11.1%)
IPSS	
I	2 (22.2%)
II	4 (44.4%)
III	3 (33.3%)
TRATAMIENTOS PREVIOS	
NO	9 (81.8%)
VRD	2 (18.2)
LÍNEA DE TRATAMIENTO	
PRIMERA	9 (81.8%)
SEGUNDA	2 (18.2%)
RESISTENTE A LENALIDOMIDA	
NO	10 (90.9%)
SÍ	1 (9.1%)
MÁXIMA RESPUESTA ALCANZADA	
RC	4 (40%)
MBRP	2 (20%)
RP	2 (20%)
EE	1 (10%)
PROGRESIÓN	1 (10%)
ESTADO ACTUAL	
VIVO RC	4 (44.4%)
MBRP	2 (22.2%)
ÉXITUS	3 (33.3%)
EFFECTOS SECUNDARIOS	
MIELOTOXICIDAD	2 (13.4%)
ASTENIA	2 (13.4%)
PARESTESIAS EN MIEMBROS INFERIORES	2 (13.4%)
CEFALEAS	1 (6.7%)
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	2 (13.4%)

Figura 1. Características de los pacientes.

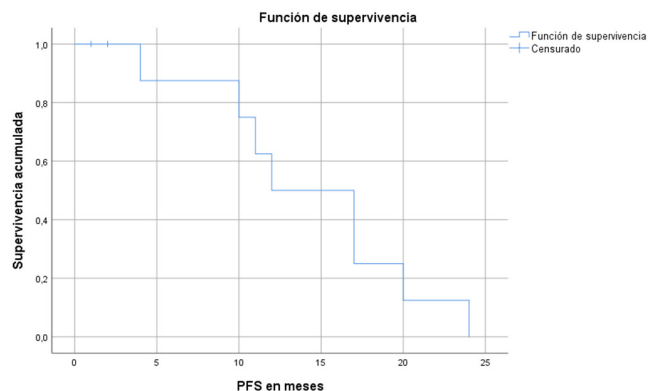


Figura 2. Curva de Kaplan Meier. Supervivencia libre de progresión o muerte en meses en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con D-VMP.

to de primera línea con bortezomib, lenalidomida y dexametasona. La máxima respuesta alcanzada durante el tratamiento fue RC en 4 pacientes (36.3%), en su mayoría tras el 2º ciclo de tratamiento, 2 pacientes (18.2%) alcanzaron muy buena respuesta parcial (MBRP), otros 2 respuesta parcial (RP), mientras que la enfermedad se mantuvo estable en 1 paciente y progresó en otro. En el momento del análisis, la mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses, y 6 (54,5%) de los pacientes se encontraba en tratamiento activo. La supervivencia libre de progresión fue de 12 meses. Actualmente, 6 de ellos (54,5%) mantienen la respuesta, RC y MBRP, aunque 3 de ellos fueron exitus. Los efectos secundarios más frecuentes fueron de origen infeccioso, mielotoxicidad en 1 paciente y toxicidad leve al bortezomib y melfalán, que requirió disminución de la dosis en 2 pacientes.

Conclusiones: Los hallazgos de nuestra serie son consistentes con la evidencia actual, el tratamiento con D-VMP supone un beneficio en los pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante, ya sea de nuevo diagnóstico o en recaída, la mayoría alcanzan buenas respuestas y las mantienen en el tiempo, con una mejora en la supervivencia libre de progresión o muerte, lo que sugiere la necesidad de estudios adicionales con combinaciones basadas en daratumumab y el beneficio de continuar su uso en estos pacientes. Sin embargo, es necesario un seguimiento mayor para comprobar estos resultados a largo plazo.

PO-134

DARATUMUMAB-VTD VS VTD. EVALUACIÓN PERITRASPLANTE

Ballina Martin Belen¹, Vidan Estevez Julia¹, Rondon Garcia Filomeno¹, De Las Heras Rodriguez Natalia¹, Padilla Conejo Irene¹, Ahmadi Sabbagh Abdolah¹, Gilabert Gutierrez Carmen¹, Almela Gallego Agata¹, Rodriguez García Jose Antonio¹, Escalante Barrigon Fernando¹

¹ complejo Asistencial Universitario De León

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la principal indicación de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica (TASPE) a nivel mundial. La combinación de Daratumumab, Velcade, Talidomida, Dexametasona (DVTD) ha sido aprobada para el tratamiento de inducción en pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) candidatos a TASPE. El Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k que se une a la proteína CD38 que se expresa en un alto nivel en la superficie de las células plasmáticas inhibiendo su crecimiento mediante diversos mecanismos de acción

Objetivo: Evaluar si DVTD aumenta el riesgo de: toxicidad hematológica, la necesidad de hemoderivados y complicaciones derivadas de esta mielotoxicidad (sangrado, mucositis, neutropenia febril)

Material y Métodos: Se trata de una serie de 38 pacientes tratados en nuestro hospital desde 2013 hasta Marzo de 2022.

29 recibieron VTD y 9 pacientes el esquema DVTd

Régimen de acondicionamiento con MEL200 [MEL140 en pacientes con insuficiencia renal]

Resultados: Las características clínico biológicas fueron similares, con una media de edad de 57.22 en la rama de Daratumumab frente a 62.21 en la rama sin Daratumumab y con una distribución por sexos también muy similar: Mujeres 44.8% (rama de Daratumumab) y 55.5% (rama sin Daratumumab) y Varones 55.2% (rama de Daratumumab) y 44.5% (rama sin Daratumumab)

Toxicidad hematológica: no hemos encontrado diferencias en la recuperación de las citopenias, en la toxicidad clínica derivada, en las necesidades de transfusionales ni en el nº de días hasta el alta.

Como hemos descrito en otro trabajo enviado a este congreso, la recogida de progenitores en sangre periférica es adecuada, con un nº de aféresis sin diferencias significativas, pero sí en el uso de plerixafor, que es estadísticamente significativo

Conclusiones: Se observa una mayor dificultad en la recogida de progenitores hematopoyéticos en los pacientes que reciben tratamiento con Daratumumab, precisando una mayor administración de plerixafor. Sin embargo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la toxicidad. Por tanto podemos concluir que el tratamiento con DVTd es eficaz y bien tolerado.

Tabla 1

		Min	P25	Mediana	Media	DT	P75	Max	P
EDAD	No dara	52	59	62	62.21	5.36	67	70	0.08
	dara	40	56	60	57.22	7.15	62	63	
RECU-PERACION neutrofilos	No dara	9	10	11	11.41	1.76	12	18	0.088
	dara	11	11	12	13.11	2.52	15	18	
R. PLAQUETAS	No dara	10	12	12	13.10	1.9	14	18	0.29
	dara	10	13	14	14	2.17	15	18	
DIAS ALTA	No dara	11	14	14	16.96	5.21	18	34	0.819
	dara	13	15	17	16.67	2.59	18	21	
NECEDIDAD TX (CH)	No dara	0	0	0	1.62	2.37	2	10	0.427
	dara	0	1	3	2.22	1.79	3	5	
NECESIDADES TX (CP)	No dara	0	1	2	2.103	1.65	2	7	0.423
	dara	0	1	1	3	3.08	6	8	

Tabla 2

		NO DARA (N=29)	DARA (N=9)	P
SEXO	Mujer	13	5	0.8564
	Varón	16	4	
PROCEDIMIENTOS AFERESIS	No	25	7	0.9342
	Sí	4	2	
PLERIXAFOR	No	20	2	0.0361
	Sí	9	7	
MUCOSITIS (Oral; grado)	0	1	1	0.387
	1	16	7	
	2	7	0	
	3	3	1	
MUCOSITIS (intestinal; grado)	0	8	2	0.4842
	1	4	3	
	2	14	4	
	3	3	0	
MUCOSITIS (esofágica; grado)	0	28	8	0.1674
	1	1	0	
	2	0	1	
NEUTROPENIA FEBRIL	No	5	1	1
	Sí	24	8	

PO-135

DARATUMUMAB, ¿UNA OPCIÓN EN EL TRATAMIENTO POST TRASPLANTE AUTOLOGO?

Lerma Verdejo A.¹, Cardos Gomez V.¹, Luts Khoroz I.¹, Moreno Paredes ND.¹, García Vela, M.J.¹, Galán J.¹, Carmona I.¹, Martínez Moya M.D.², Solano Ramos F.¹

¹H General Nuestra Señora del Prado; ²H. Universitario de Albacete

Introducción: El mantenimiento en el mieloma múltiple (MM), después del trasplante autólogo (TASPE), ha sido una de las medidas más eficaces para la mejoría de las tasas de respuesta en el MM. La Lenalidomida principalmente así como el Bortezomib son los fármacos con indicación para ello. Sin embargo, ambos, tienen importantes efectos secundarios.

Existen alternativas ya planteadas en la literatura con Daratumumab, ejemplo de ello es el mantenimiento en el ensayo clínico CASSIOPEIA, que incluye el mismo después de TASPE en pacientes tras inducción con D-VTD (Daratumumab, Velcade, Talidomida, Dexametasona) o el realizado en pacientes no candidatos a trasplante que contempla el ensayo ALCYONE que utiliza como inducción el esquema D-VMP (Daratumumab, Bortezomib, Melfalan, Dexametasona).

Es por ello que con este trabajo describimos la experiencia en nuestro centro del uso de Daratumumab como alternativa en el mantenimiento a pacientes con contraindicaciones al uso de Lenalidomida y Bortezomib.

Método: Estudio observacional retrospectivo.

Búsqueda de datos mediante el programa Farmatools, desde la comercialización de Daratumumab hasta la fecha actual en el uso de mantenimiento después de TASPE.

Análisis: Se observan cuatro casos. De ellos tres hombres y una mujer. Con una media de edad de 67 años. Tres casos eran MM de novo, mientras que uno de ellos era recaída de un mieloma previo.

Dos casos era MM IgG kappa, otro de ellos era MM IgA lambda y otro IgA kappa. El ISS e ISS-R de tres de ellos fue 2 y solo un caso de 1. Ninguno de los pacientes presentaba alteraciones de alto riesgo genético.

Sólo uno de los casos presenta plasmocitoma en 4º arco costal.

En tres de ellos la inducción se realizó con un esquema VTD (Velcade, Talidomida, Dexametasona). En estos el denominador común fue la discontinuación de la Talidomida por neuropatía severa. En un caso se

CASOS	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	RESPUESTA	TASPE	MANTENIMIENTO	SI TIENE CONSULTA	RESPUESTA
1	Femenino	70	06/2019 MM IgG kappa ISS1, ISSA, FISH no realizado. Plasmocitoma en el arco costal.	VTD. Se Suspende. Tratamiento por neuropatía. VD 1-3-4. DRG de causa neuropatía en 1º ciclo en Bortezomib por neuropatía intensa.	PR	24/02/21 Melfalan200. Taspe TASPE VGPR	Combinada Lenalidomida por neuropatía. Daratumumab en monoterapia. 24 ciclos.	27/05/2022	PET 02/2022 RC. AMO 02/2022 EMR negativa
2	Masculino	68	06/2019 Mieloma IgA. ISSA. ISS 2. ISSR 2.	VTD al Neoplasia mixta. Incurable DRG de causa neuropatía. VD 1-3-4. DRG de causa neuropatía. suspendido desde el 1º	VGPR	28/10/2018 Melfalan200. Taspe TASPE VGPR	2 ciclos de combinación DRG ajustado. Incurable de nuevo a Lenalidomida.	17/09/2022	AMO 11/2021 EMR negativa.
3	Masculino	70	06/2018 MM IgG kappa ISS 2. ISSR 2.	VTD. reacción alérgica grave a Bortezomib. Se suspende en primer ciclo. DRG 4 ciclos.	VGPR	28/11/2018 Melfalan200. Taspe TASPE VGPR	8 ciclos de combinación DRG ajustado. Lenalidomida primera línea. Se suspende por dolor a retarda y estudio mejor. Se decide otra patología hematológica.	05/09/2022	AMO 11/2021 EMR negativa.
4	Masculino	60	MM IgA Kappa ISS2 ISSA. En 05/2021 VTD a 8 RC. TASPE S05/1/2021. Aceptación con BLMF. Comenzó tratamiento con Lenalidomida. PET negativa hasta 2016. Recaída en 01/2020.	Dvd x 8	RC	7/7/2020 Melfalan 200. Tas TASPE RC con EMR.	Mantenimiento. Daratumumab en monoterapia 25 ciclos.	17/05/2022	AMO 11/2021 EMR negativa.

MM: Mieloma. VTD (Bortezomib). Talidomida. Daratumumab. Dvd (Daratumumab). Bortezomib. Dexametasona. DRG (Daratumumab. Lenalidomida. Dexametasona). TASPE (Tratamiento autólogo). PR (Respuesta parcial). VGPR (Muy buena respuesta parcial). RC (Respuesta completa). AMO (Aprobado de nuevo caso). EMR (Enfermedad mínima residual).

optó por cambio de línea con esquemas DVd (Daratumumab, Bortezomib, Dexametasona), mientras que en los otros dos el cambio fue a DRd (Daratumumab, Lenalidomida, Dexametasona).

El otro caso era un paciente en recaída, con un primer tratamiento con VTD, TASPE y mantenimiento con Lenalidomida, que tras objetivar recaída se decide administrar Dvd.

Todos los pacientes reciben acondicionamiento con Melfalan 200. Y en todos ellos bien por los efectos secundarios de la Lenalidomida (citopenias y/o neuropatía) o refractariedad previa, no pueden recibir tratamiento de mantenimiento con la misma por lo que se opta por tratamiento con Daratumumab. La media de ciclos de mantenimiento es 22,75 ciclos. Todos los pacientes alcanzan respuesta completa con EMR (Enfermedad mínima residual) negativa. La paciente con Plasmocitoma también negativiza el PET. (Tabla adjunta)

Conclusión: Pese a que el Daratumumab no tiene dicha indicación en la escasa experiencia de nuestro centro obtenemos respuestas duraderas y profundas ya que todos los pacientes presentan RC con EMR-, además pocos efectos secundarios y excelente tolerancia por lo que puede suponer una alternativa a los tratamientos actuales en pacientes con contraindicación o refractariedad a Lenalidomida y Bortezomib. No obstante estudios futuros con mayor número de pacientes serán necesarios.

PO-136

TRATAMIENTO CON BELANTAMAB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRIPLE REFRACTARIO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Masana Flores E¹, Fernández Sánchez, MM¹, Pardo Vela AM¹, Suárez Marcos N¹, Clavero Sánchez ME¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: Los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) en recaída o refractariedad (R/R) suponen un reto terapéutico al presentar una reducción de la duración y profundidad de la respuesta en las siguientes líneas. Los fármacos inhibidores del proteosoma (IP) e inmunomoduladores (IMiD) son el tratamiento de elección, lo que supone su agotamiento en líneas precoces. La refractariedad a tratamientos antiCD38 añade peor pronóstico. Belantamab Mafodotina (BLMF) se aprueba en agosto 2020 a partir del EC DREAMM-2 para pacientes refractarios a

Tabla 2. DISCONTINUACIONES Y REDUCCIÓN DE DOSIS

Paciente	REDUCCIÓN DE DOSIS	CAUSA	DISCONTINUACIÓN	CAUSA	DURACIÓN
1	3º ciclo (reinicio)	Queratopatía G2	2º-3º ciclo	Queratopatía G2-3	8 semanas
2	NO				
3	3º ciclo	Queratopatía G2	2º ciclo	Infección SARS-COV2	4 semanas
4	2º, 3º y 8º ciclo 12º ciclo (reinicio)	Queratopatía G2 Queratopatía G4 (úlceras corneal)	NO	Queratopatía G2-3 Queratopatía G4 (úlceras corneal)	2 semanas 8 semanas
5	4º ciclo (reinicio). 7-8º ciclo	Microquistes epiteliales G3 Trombopenia G2	4º ciclo	Microquistes epiteliales G3	2 semanas 8 semanas
6	NO				

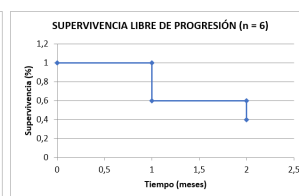
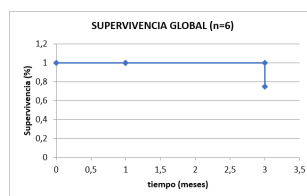
Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (n=6)

EDAD, mediana (rango)	64,5	(55-66)
SEXO		
Hombres, n (%)	4	66,6
Mujeres, n (%)	2	33,3
LÍNEA DE TRATAMIENTO mediana (rango)	4,5	(3-6)
TRIPLE REFRACTARIOS (IMiD, IP, antiCD38), n (%)	6	100,0
CADENA PESADA, n (%)		
IgG	3	50,0
IgA	2	33,3
Cadenas ligeras libres	1	16,7
CADENA LIGERA, n (%)		
Kappa	2	33,3
Lambda	4	66,7
ISS AL DIAGNÓSTICO, n (%)		
Estadio 1	0	0,0
Estadio 2	4	66,7
Estadio 3	2	33,3
CITOGENÉTICA		
No disponible	4	66,7
del(17p)	1	16,7
ganancia 1q21	1	16,7
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	1	16,7

más de 3 líneas de tratamiento. El objetivo de nuestro trabajo es presentar la experiencia en nuestro centro del tratamiento con BLMF en pacientes con MM triple refractario.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con MM R/R a >3 líneas del Hospital Virgen de las Nieves que inician BLMF desde 2021, solicitado como uso compasivo, y seguidos hasta el 15/05/2022. Análisis de datos mediante el software Excel 2016 de Microsoft Office.

Resultados: 6 pacientes fueron incluidos. La mediana de líneas previas fue del 4,5 y el 100% recibieron tratamiento con IP, IMiDS y antiCD38. (Características basales:Tabla 1). Según criterios del IMWG, la máxima respuesta alcanzada para un paciente es respuesta completa (RC), mientras 4 permanecen en enfermedad estable; un paciente presenta progresión tras primer ciclo (paciente con afectación extramedular) La mediana de duración de tratamiento fue 3 meses; actualmente 2 pacientes mantienen tratamiento activo, a más de 12 meses del inicio. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) para nuestra serie es de 2meses y la mediana de supervivencia global (SG) tras una



mediana de seguimiento de 11,5 meses no se ha alcanzado (Imagen 1). DREAMM-2 presentó medianas de SLP 2.8 y SG de 11 meses. Entre los efectos adversos, existe afectación oftalmológica en 2/3 de los pacientes con necesidad de discontinuación y/o reducción de dosis transitoria, sin precisar suspensión definitiva, ni progresión o pérdidas de respuesta en las discontinuaciones. Un paciente presenta trombopenia >grado 2, con ajuste de dosis y soporte transfusional. Un paciente suspende temporalmente por infección SARSCOV2, resuelta sin incidencias (Tabla 2). Un paciente precisó ingreso por neumonía y bacteriemia por *K.pneumoniae* con evolución favorable.

Conclusiones: Los pacientes con MM triple refractario que reciben BLMF en nuestro centro presentan resultados de SG y SLP similares al EC DREAMM-2 con respuestas prolongadas en pacientes respondedores. Su tolerabilidad adecuada, con apoyo de la unidad de oftalmología, lo hacen una alternativa terapéutica útil en pacientes triple refractarios.

PO-137

BELANTAMAB: APRENDIENDO A MANEJAR LOS EVENTOS OCULARES

Escorcio Faria Dianis¹, Carvalho Beltrán David², Alfaya Muñoz Laura Blanca¹, Corzo Fernandez Carmen Rocío¹, Fernandez Alvaréz Ruben¹, Chavez Collazos María Paula¹, Davalos Cedillo Carlos Alberto¹, Serrano Gómez Laura Milena¹, Diaz Aguirre Diego Armando¹, Robles Marinas Verónica¹, Hernando Megido Adriana¹, Andrés Hernández Noelia¹, Torres Varona Juan¹, Chamorro Pablo¹, Fernández González Almudena¹, Fernandez Canal María Cristina¹, Ordoñez Beatriz¹, Fernández Álvarez Carmen¹, González García María Esther³

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²Instituto de Investigación sanitaria del principado de Asturias; ³Hospital Universitario de Cabueñes, Instituto de Investigación sanitaria del principado de Asturias

Introducción: Belantamb mofadotina es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para BCMA, conjugado con maleimidocaproil monometil auristatina F indicado para el tratamiento de MMRR (mieloma múltiple refractario-recada) después de 4 líneas de tratamiento o más. Su utilización lleva asociado el manejo de sus eventos adversos más frecuentes, los oculares: queratopatía, visión borrosa, ojo seco e incluso y con menor frecuencia úlceras corneales. Por lo que se debe hacer examen oftalmológico al inicio, antes de cada ciclo y cuando sea necesario. Para el manejo de dichos EAs se recomienda reducción de dosis, retraso o suspensión de tratamiento y el uso de lágrimas artificiales.

Objetivos y Métodos: Describir y analizar los eventos adversos oculares y el comportamiento de los mismo en nuestra serie de nueve pacientes con MMRR en tratamiento con Belantamb en el Hospital de Cabueñes entre octubre de 2020 y abril de 2022 y la respuesta hematológica en los casos de reducción de dosis y retraso del tratamiento.

Se trata de un estudio descriptivo observacional, para la recogida de datos se utilizó la información recogida la historia clínica informatizada "SELENE". La escala que utilizamos para clasificar los EAs oculares es la escala AVK descrita en el ensayo DREAM2 en leve o grado 1, moderado o grado 2 y grave o grado 3-4.

Resultados: 9 paciente MMRR: 5 tenían un RISS-II y 4 un RISS-I. De ellos 6 tenían antecedente de ojo seco antes de iniciar el tratamiento.

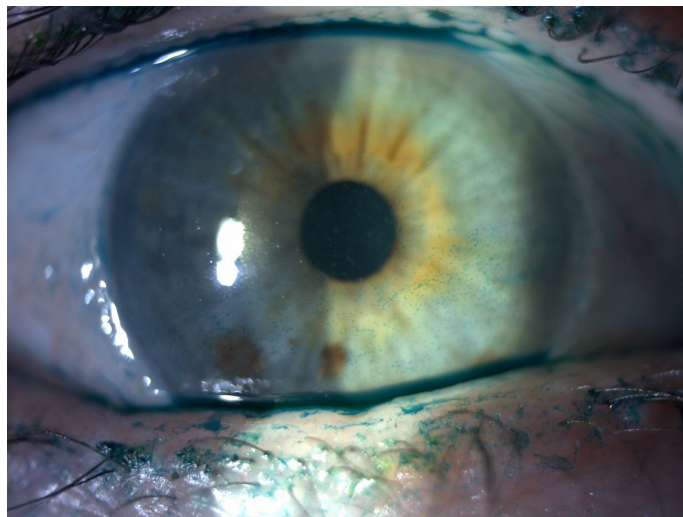
Los EA fueron: 100% queratopatía asociada a micro quistes corneales, 77% disminución de la agudeza visual y 55% ojo seco. De todos ellos se catalogó como afectación grave (grado 3-4) a 4 pacientes y no hubo reporte de úlceras corneales.

Debido a dichos EAs se retrasó la administración del siguiente ciclo en 5 pacientes y en 2 de estos se retrasó 2 ciclos consecutivos hasta la resolución a grado 1 o menor y el posterior reinició se hizo a dosis reducida de 1.9mg/kg. De estos pacientes todos mantuvieron la respuesta hematológica por una media de 3.4 meses y solo 1 tuvo progresión después 6 meses.

La recuperación ocular a grado 1 o menor se observó en 7 pacientes en una media de 62 días y 2 pacientes están pendiente de revaloración.

Como intervención se administraron lágrimas artificiales en todos los pacientes antes de iniciar y durante todo el tratamiento, en 3 pacientes se utilizó además pomada de vitamina A y en otros 3 pacientes se utilizó colirio de insulina por evidenciarse una afectación más prolongada y precoz.

Conclusiones: Con estos resultados concluimos que los EAs oculares tuvieron una frecuencia del 100% en nuestra serie, de grado 3-4 (grave) en 44.4% de los pacientes. Sin embargo, con recuperación a su estado basal en la mayoría de los pacientes y sin secuelas oculares en



ninguno. Así mismo la necesidad de retraso o reducción de dosis fueron medidas efectivas que contribuyeron a disminuir el grado de afectación y no tuvieron impacto negativo en la respuesta hematológica.

Además de lágrimas artificiales, existe otras opciones terapéuticas que merecen estudio, como el colirio de insulina.

PO-138

IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON LENALIDOMIDA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE ANALIZADA MEDIANTE SECUENCION CON NANOPOROS

Sola María¹, De la Morena Belén², Zazo Beatriz; Garrido, Pedro³, Padilla, Jose², Corral Javier², Sánchez-Martínez Pilar; García-Malo M. Dolores³, Lozano M. Luisa², De Arriba Felipe¹

¹HGU Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca; ²HGU Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER-Murcia; ³HGU Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, IMIB-Arrixaca

Introducción: La lenalidomida, con su mecanismo de acción dual, antitumoral e inmunomodulador, se ha posicionado como un fármaco fundamental en las fases precoces del tratamiento del Mieloma Múltiple (MM). La diarrea es un efecto adverso frecuente de lenalidomida, descrita como un síndrome de malabsorción de ácidos biliares, en cuya patogenia se implica la microbiota intestinal. El objetivo de este trabajo es, por un lado, evaluar la microbiota intestinal en pacientes con MM en respuesta mantenida y, por otro, explorar los cambios que la terapia con lenalidomida pudiera estar ocasionando en la microbiota intestinal.

Métodos: Estudio transversal, de casos y controles, que incluye pacientes con MM, en situación de RC/MBRP y reciben tratamiento con lenalidomida > 3 meses (Grupo A) o bien están libres de tratamiento o únicamente reciben daratumumab en monoterapia (Grupo B). En el momento de la toma de la muestra los pacientes no tenían infecciones activas ni habían recibido antibioterapia los 30 días previos. Se realizó el seguimiento durante 6 meses. El análisis de la microbiota fecal se realizó mediante secuenciación por nanoporo del gen completo que codifica rRNA16 empleando el dispositivo MinION. El análisis de datos se realizó con EPI2ME y el estudio estadístico con R.

Resultados: Entre junio-21 y octubre-21 se incluyeron 34 pacientes (Grupo A: 14; Grupo B: 20). Las características basales se muestran en la tabla 1. En 34 muestras analizadas, fueron identificados 119 Unidades Taxonómicas Operativas (OTU) con >100 secuencias (Figura 1). Comparativamente entre ambos grupos; en los pacientes con lenalidomida (grupo A) se observó una ausencia de bacterias relacionadas con la homeostasis intestinal (género *Christensenella*), y una dominancia de forma significativa ($p=0.030$) de bacterias pertenecientes al género *Enterocloster* (*E. Bolteae* y *E. Clostridioformes*), reportadas como patógenas. En el grupo control (B) se constató un predominio estadísticamente significativo ($p=0.038$) de bacterias del género *Eubacterium* (*E. Eligens*), productoras de butirato y relacionadas positivamente con el sistema inmune y la respuesta de la enfermedad. No observamos diferencias en la incidencia de infecciones graves en el seguimiento posterior a la toma

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Total de pacientes (n=34)	Grupo A Lenalidomida (n=14)	Grupo B Sin tratamiento o Daratumumab (n=20)
Mediana de edad, años	63	61	65
Mujeres, n (%)	16 (47%)	4 (28%)	12 (60%)
Paraproteína, n			
IgG κ	16	8	8
IgG λ	6	1	5
IgA κ	5	2	3
IgA λ	1	2	1
IgM κ	1	0	2
Cadenas ligeras	4	1	1
No secretor	1	0	1
Riesgo según citogenética, n (%)			
Alto	4 (12%)	2 (14%)	2 (10%)
Estándar	22 (65%)	10 (72%)	12 (60%)
Desconocido	8 (23%)	2 (14%)	6 (30%)
Estadio ISS, n			
I	10	5	5
II	7	1	6
III	10	4	6
Desconocido	7	4	3
Tratamiento de inducción, n			
VCD	4	3	1
TD	15	8	7
MPV	4	1	3
VRD	4	1	3
KRD	1	0	1
Otros	6	1	5
TAPH previo, n (%)			
Sí	22 (65%)	10 (72%)	12 (60%)
Respuesta de la enfermedad, n (%)			
RC/MBRP	34 (100%)	14 (100%)	20 (100%)
Daratumumab, n (%)	3 (8%)	0	3 (15%)
Respuesta último seguimiento, n (%)			
RC/MBRP	33 (97%)	13 (93%)	20 (100%)
PD	1 (3%)	1 (7%)	0
Alteraciones hábito intestinal, n (%)	1 (3%)	1 (7%)	0

ISS, International Staging System; VCD, velcade, ciclofosfamida, dexametasona; VTD, velcade, talidomida, dexametasona; MPV, melfalan, prednisona, velcade; VRD, velcade, lenalidomida, dexametasona; KRD, carfilzomib, lenalidomida, dexametasona. TAPH, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. RC, respuesta completa; MBRP, muy buena respuesta parcial; PD, progresión.

de muestra; únicamente registramos el fallecimiento por shock séptico de un paciente del grupo A, en el contexto de la progresión de la enfermedad. No se ha evidenciado ninguna progresión adicional.

Conclusiones: El tratamiento con lenalidomida produce una alteración en la microbiota intestinal, con dominancia de bacterias potencialmente patógenas y ausencia de otras relacionadas con la homeostasis intestinal; estas modificaciones podrían ser factores predisponentes tanto para el desarrollo de efectos adversos digestivos como para complicaciones infecciosas. Se ha señalado que las bacterias productoras

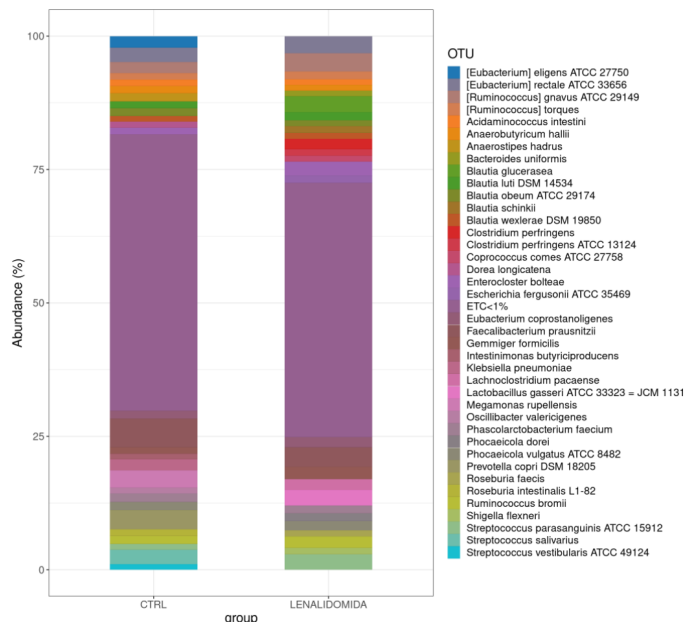


Figura 1. Abundancia relativa de Unidades Taxonómicas Operativas (OTU) en el grupo lenalidomida y grupo control. Representación de las 40 OTU más abundantes en cada grupo.

de butirato inhiben la vía Th17, implicada en la progresión de la enfermedad; la predominancia de estas bacterias en el grupo control podría contribuir al mantenimiento de la respuesta a pesar de no aplicar una terapia activa frente a la neoplasia. Estos resultados nos permiten establecer la necesidad de estudios prospectivos que analicen la correlación con el estado de la enfermedad, complicaciones secundarias y potencial impacto terapéutico de la modificación del microbioma.

PO-139
INCIDENCIA Y PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN EL MIELOMA MÚLTIPLE: 50 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UNA INSTITUCIÓN ACADÉMICA

Concu Claudia¹, Rosiñol Dachs Laura², Cibeira López M Teresa², Fernández de Larrea Rodríguez Carlos², Quintana Porras Luis², Tovar Gomis Natalia², Jiménez Segura Raquel², Rodríguez Lobato Luis Gerardo², Moreno Fajardo David F², Oliver Caldés Aina², Bladé Creixenti Joan²

¹Ospedale Oncologico A.Businco Cagliari; ²Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Aproximadamente un 20% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) presentan insuficiencia renal (IR) en el momento del diagnóstico y un 5% requieren diálisis. La presencia de IR se asocia a una supervivencia global (SG) más corta, si bien la introducción de los nuevos fármacos ha mejorado el pronóstico de estos pacientes

Métodos: Se analizaron de manera retrospectiva 1377 pacientes (51% hombres, edad mediana 64 años) con MM diagnosticados en nuestra institución entre los años 1970-2020. Se definieron dos períodos de tiempo (1970-1999: N=567; 2000-2020: N=810) atendiendo a la disponibilidad de los nuevos fármacos. El 82% (N=1134) tenían creatinina normal (= 2mg/dl) al diagnóstico, mientras que el 10% (N=132) tenían IR moderada (creatina >2-4 mg/dl) y el 8% (N=111) IR grave (creatinina >4 mg/dl).

Resultados: 243 pacientes (17%) presentaron IR (10% moderada, 8% grave). La incidencia de IR grave disminuyó significativamente en el segundo periodo (11% vs 5%, p=0,0001). La IR moderada fue reversible en el 52% de los pacientes. Un 6% de los pacientes con IR moderada precisó hemodiálisis (HD) que pudo discontinuarse en el 44% de los casos. La IR grave fue reversible en el 25% de los pacientes (17% vs 37%, p=0.01 en el período 1 y período 2, respectivamente). Un 62% de los pacientes con IR grave precisaron HD, que pudo discontinuarse en el 59% de los pacientes en el período 2 vs 11% en el período 1 (p=0,0001). La mortalidad precoz disminuyó de manera significativa a partir del año 2000 en todos los subgrupos de pacientes, particularmente en aquellos con IR grave (pacientes con creatinina normal: 6,1% vs 3%, p=0,009; IR moderada 24,9%

vs 11,9%, p=0,05; IR grave: 32,3% vs 13%, p=0,01). Los pacientes con IR tienen una SG más corta, aunque su pronóstico, particularmente en los pacientes con IR grave, ha mejorado en los últimos años. Así, en el periodo 1 la SG fue de 34 vs. 22 vs. 8 meses (p<0,0001) y en el periodo 2 fue de 67 vs. 33 vs. 38 meses (p<0,0001) para los pacientes sin IR, IR moderada e IR grave, respectivamente. El tratamiento de inducción basado en nuevos fármacos ha mejorado significativamente la SG de los pacientes con IR grave comparado con la quimioterapia convencional (81 vs 39 meses, p=0.007), mientras que en los pacientes con IR moderada el beneficio ha sido escaso (39 vs 30 meses, p=0.692).

PO-140

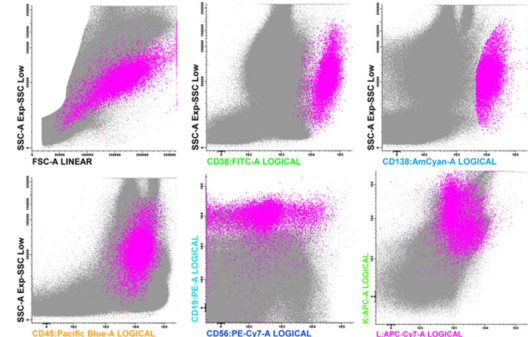
PLASMOCITOSIS POLICLONAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO POSTRASPLANTE CON LENALIDOMIDA

Ramos de Ascanio Victoria¹, González Gascón y Marín Isabel¹, Sopena Corvinos, María², Portero Sainz, Itxaso², Sánchez Paz Laura¹, Muñoz-Novas Carolina¹, Foncillas, María Ángeles¹, Churruga Juan¹, Infante María Stefania¹, Marín Karen¹, Hernández Rivas Jose Ángel¹, Landete Elena¹

¹Hospital Universitario Infanta Leonor; ²UR Salud UTE

Introducción: La detección de plasmocitosis policlonal en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) expuestos a lenalidomida es un fenómeno más habitual de lo esperado y menos conocido que la reconstitución

Conclusiones: La IR en el MM se asocia a una mayor mortalidad precoz y a una SG más corta. El pronóstico de los pacientes con IR grave ha mejorado de forma significativa en los últimos años con mayor tasa de reversibilidad, mayor proporción de pacientes que discontinúan la HD, disminución de la mortalidad precoz y una prolongación significativa de la SG gracias a la introducción de los nuevos fármacos. Por el contrario, el beneficio en los pacientes con IR moderada ha sido escaso, incluso en aquellos tratados con los nuevos fármacos



Análisis por citometría de flujo de un paciente con un recuento de CP por microscopía óptica del 15% y del 1,03% por citometría de flujo, presentando un fenotipo normal en el 100% (CD38+, CD138+, CD45+, CD19+, CD56+, sin restricción de cadenas ligeras citoplasmáticas).

Tabla 1

Características basales (n, %)	
Total pacientes:	12
Mediana edad (IQR)	57,5 (49-69)
Género (n, %)	
Varón	4 (34%)
Mujer	8 (66%)
Tipo de MM	
IgG	3 (25%)
IgA	9 (75%)
Cadena ligera	
Kappa	7 (58%)
Lambda	5 (42%)
ISS-R	
I	2 (17%)
II	8 (66%)
III	2 (17%)
Mantenimiento	
Lenalidomida	10 (84%)
Lenalidomida + Bortezomib	1 (8%)
Lenalidomida + Ixazomib	1 (8%)
Disponibilidad de médulas	
3 meses	10 (84%)
12 meses	11 (92%)
24 meses	5 (42%)

inmune con bandas oligoclonales (BO). Esta situación puede llevar a malinterpretar el estado real de la enfermedad durante el seguimiento. El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia de plasmocitosis medular en pacientes con MM en tratamiento de mantenimiento con lenalidomida tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en nuestro centro y su posible implicación pronóstica.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los pacientes con MM candidatos a TASPE que recibieron tratamiento con VRD, TASPE acondicionado con MEL-200 y mantenimiento con lenalidomida. Se seleccionaron aquellos que en la reevaluación medular a los 100 días post-TASPE cumplían criterios de respuesta completa (RC) y disponían de médulas de reevaluación. Se analizaron las reevaluaciones de proteínas en suero y orina y los aspirados medulares (AMO) disponibles a los 3, 12 y 24 meses post-TASPE. El recuento de células plasmáticas (CP) se realizó por microscopía óptica y mediante citometría de flujo (CMF) de nueva generación (NGF; alta sensibilidad).

Resultados: Las características basales de los 12 pacientes se recogen en la Tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 31 meses (18-51). La mediana de duración del tratamiento con lenalidomida fue de 23 meses (19-39). Del total de pacientes seleccionados se detectó plasmocitosis medular en un porcentaje =5% por microscopía óptica hasta en un 50% de los casos (6/12) en algún punto del seguimiento. La mediana de CP observadas fue del 7% (5-15). Este hallazgo tuvo lugar en el 36% de los AMO disponibles a los 12 meses y en el 60% a los 24 meses (Tabla 2). De los 6 pacientes con plasmocitosis medular =5%, 4 presentaron un fenotipo normal en el 100% de las CP mediante CMF y en los otros 2 casos el porcentaje de CP de fenotipo patológico fue inferior al 10% del total (Tabla 2). Curiosamente, en el 67% de los pacientes con plasmocitosis policlonal (4/6) se detectaron también BO en suero como otro signo de reconstitución post-TASPE, todas ellas con cambio de iso-

Tabla 2

Pacientes	Tiempo con lenalidomida (meses)	Tipo MM	BO	NR BO	Tipo BO	Reevaluación +3 meses post TASPE			Reevaluación +12 meses post TASPE			Reevaluación +24 meses post TASPE		
						%CP (AMO)	%CP (CMF)	%CP patológicas	%CP (AMO)	%CP (CMF)	%CP patológicas	%CP (AMO)	%CP (CMF)	%CP patológicas
1	20	IgG-k	0	0	IgG-k (1)	4	0,38	0	4	0,69	0			
2	22	IgG-k	3	3	IgG-k (1)	1	0,1	0	3	0,1	0	4	0,5	4,4
3	38	IgG-k	0	3	IgG-k (2) / IgG-l (1)	1	0,18	0	7	0,33	3,2	7	0,9	0
4	35	IgG-k	0	3	IgG-k (2) / IgG-l (1)	1	0,03	0,15	7	0,33	3,2	9	0,63	0
5	32	IgA-l	0	1	IgA-l	1	0,33	0,45	4	1,3	11,4			
6	32	IgA-k	0	1	IgA-k	2	0,3	2,98	3	0,4	0,9	NV	NV	NV
7	22	IgA-k	1	1	IgA-k	3	0,03	0,15	5	0,01	0			
8	20	IgA-k	3	3	IgG-l (1)	2	0,12	0	3	0,30	0	7	0,31	0
9	ND	IgG-l	2	2	IgG-l (2)	2	0,12	0	2	0,6	0			
10	28	IgA-l	0	2	IgG-k/IgG-l	2	0,12	0	2	0,6	0			
11	22	IgA-k	0	1	NV	0,62	1,3	11	1,2	10				
12	19	IgA-l	0	1	IgA-l	1	0,03	0	3	0,2	0			

BO= banda oligoclonal; NV= médula no valorable por escasez de gramo medular; ND= no disponible; Azul= AMO con plasmocitosis >5%; Verde= presencia de BO; Gris= no se realizó AMO.

tipo. En 4 pacientes se interrumpió el mantenimiento con lenalidomida por toxicidad, 3 de estos presentaban plasmocitosis policlonal. De los 12 pacientes, 2 (16,6%) presentaron progresión biológica a los 39 y 40 meses post-TASPE respectivamente (ambos con plasmocitosis policlonal, pacientes número 2 y 8 de la Tabla 2), habiendo interrumpido la lenalidomida dos años antes (25 y 24 meses).

Conclusiones: La plasmocitosis policlonal medular en pacientes con MM en RC es un hallazgo común durante el seguimiento post-TASPE puesto en relación con la reconstitución inmune y el efecto inmunomodulador de fármacos como la lenalidomida, pendiente de reconocer como factor predictivo de progresión. Este hallazgo no patológico debe ser conocido por el clínico, ya que el criterio de RC según el consenso del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG) en 2016 requiere inmunofijación negativa en suero y orina y un conteo de CP en el AMO inferior al 5%. La CMF se convierte así en un arma imprescindible en la valoración de la enfermedad.

PO-141

NEOPLASIA MIELOIDE RELACIONADA CON LA TERAPIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE, A PROPÓSITO DE 5 CASOS DE DIAGNÓSTICO RECIENTE EN NUESTRO CENTRO

Gil Manso Rodrigo¹, Carreño Gómez-Tarragon Gonzalo¹, Colmenares Gil Rafael¹, Daniel Gil Alós¹, Ramos Moreno Guillermo¹, Blanco Sánchez Alberto¹, Parra Virto Esther¹, Pérez Segura Gloria¹, Gómez Rojas Sandra¹, Calbacho Robles María¹, Sánchez Pina José María¹, Martínez López, Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La historia de los pacientes con mieloma múltiple (MM) cambió radicalmente con la introducción del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) acondicionado con melfalán a altas dosis y posteriormente con la aparición de las nuevas terapias dirigidas. Este aumento de supervivencia también acarrea un aumento del tiempo que los pacientes se encuentran expuestos a desarrollar una complicación relacionada con el propio tratamiento, y de muy mal pronóstico, la neoplasia mieloide relacionada con la terapia (NMRT).

Pretendemos mostrar la historia natural de esta complicación poco frecuente en 5 pacientes recientemente diagnosticados en nuestro centro.

Métodos: Se recopiló de forma retrospectiva las variables demográficas, relacionadas con la biología y el tratamiento del MM, las características de la NMRT desarrollada, el tratamiento recibido y la evolución posterior de 5 casos de diagnóstico reciente en nuestro centro (2021).

Tabla 2. Tipo de NMRT diagnosticada, citopenias al diagnóstico, alteraciones citogenéticas, tratamiento recibido y evolución.

MESSES DE DX MM A NMRT	ESTADO MM	TIPO NMRT	CITOGÉNICA	BIOLÓGICA MOLECULAR	Hb (g/dL) PLAQ (/uL)	NEUTR (/uL)	TTO RECIBIDO	ESTATUS CAUSA EXTLUS DESDE DX	MESSES DESDE DX		
1	93,5	RC EMR	LMA BCR-ABL1+ (40% blastos)	-7, del 7q22q36 en el 5% t(9;22)	Sin alteraciones. NGS: no realizado.	8,1	24.000	700	Azacitidina 9 ciclos+dasatinib, venetoclax+Arac LD	EXITUS Progresión	6
2	31	RC EMR	SMD con displasia multilinea sin exceso de blastos	CC con delección de 7q22q36, 5q31q33q y 17p	NGS: 24,75% TP53 G245S	11,9	104.000	1200	TPH haploid. Cypost	VIVO. RECAIDA A +10M HAPLO	14
3	78	Progresión	SMD con displasia multilinea y exceso de blastos tipo 1 (7% blastos)	CC con del 17p, -5, trisomía 8, reord. 3 y 18	NGS: VAF 31% TP53 mut	7,2	59.000	2400	Paliativo	EXITUS Progresión	3
4	132	RC EMR+	LMA asociada a displasia multilinea (aspecto entroide)	CC 51 Cr, del5q, -7, del13q14, tetrasomía del 8, trisomía de 12 y 21	NGS: 38,28% TP53 p.A276G 36,55% TP53 p.V173M 8,59% BCDR splicing	7,4	30.000	5500	Paliativo	EXITUS Progresión	1
5	103	MBRP	SMD con exceso de blastos (5%)	CC con del5q, -7, del 17p, der(21;18)	NGS: 8,4% TP53p.H193 R	8,8	30.000	3300	Azacitidina 5 ciclos	Progresión MM + Progresión SMD	9

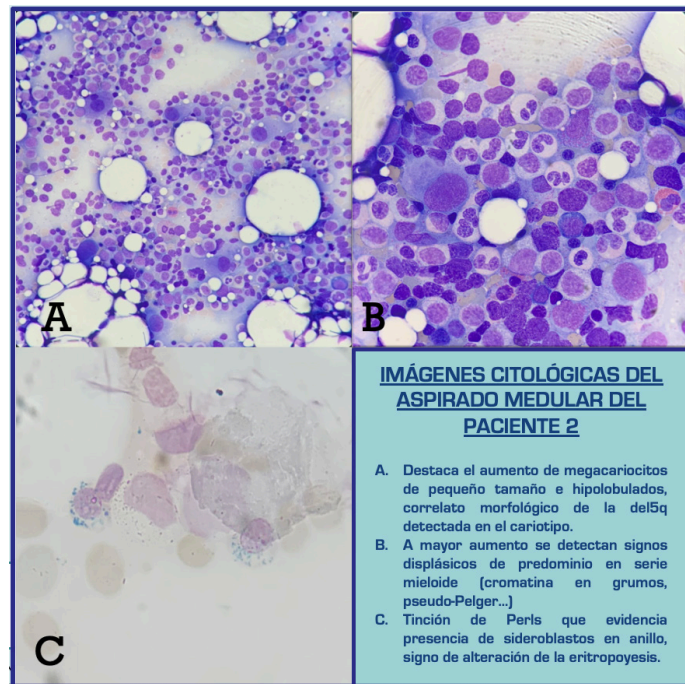


Figura 1. Citología de médula ósea del paciente 2, diagnosticado de síndrome mielodisplásico sin exceso de blastos, con presencia de sideroblastos en anillo en número no significativo.

Tabla 1. Características del MM de los pacientes. Abreviaturas: D-S: Durie-Salmon, ND: no disponible, V: bortezomib, T: talidomida, d: dexametasona, R: lenalidomida, K: carfilzomib, Pom: pomalidomida, D: daratumumab, Cy: ciclofosfamida, M: melfalán, P: prednisona.

	SEXO	EDAD AL DX DE MM	PARAPROT.	D-S	ISS	R-ISS	TASPE MEL 200	LÍNEAS TTO.	Nº LÍNEAS
1	Mujer	64	IgG Lambda	II	2	2	Sí	Vtd+TASPE+Rd mant., Kd, Pom-filanesib-d, D monot., Pom-Cy-d, belantamab mafodotin	6
2	Hombre	62	IgG Kappa	III	3	2	Sí	Dvd+D mant.	1
3	Hombre	81	IgA Lambda	II	ND	ND	No	Ciclos alternantes de VMP/Rd	1
4	Mujer	67	IgA Kappa	II	1	ND	Sí	Vd+TASPE+Rd manta., Pom-d	2
5	Mujer	64	IgA Lambda	III	3	2	Sí	Vtd+TASPE+Rd mant., Dvd+D mant., Pom-d, Kd, CC-92480, VRd y belantamab-mafodotin	7

Resultados: En la Tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes en cuanto a su MM, a destacar que todos los pacientes se encontraban expuestos a melfalán (cuatro sometidos a trasplante autólogo acondicionado con melfalán, uno en tto.). Algo común a todos los pacientes fue la presencia de citopenias en forma de anemia (100%), trombopenia inferior a 100.00/ul (80%) y neutropenia inferior a 1500/ul (40%).

Tres pacientes se presentaron en forma de síndrome mielodisplásico (Figura 1) mientras que dos pacientes debutaron en forma de leucemia aguda (a destacar una paciente con LMA BCR-ABL1+). La presencia de cariotipos complejos (Tabla 2) con afectación de los cromosomas 5, 7 y 17 fue prácticamente universal, con presencia concomitante de variantes patogénicas del gen TP53 en el 100% de los casos estudiados. El pronóstico de los pacientes fue muy malo, con supervivencia inferior a 12 meses, salvo en el caso del paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, que se muestra como la única opción con potencial curativo.

Conclusión: La mejoría en la supervivencia obtenida en los pacientes con MM en los últimos años se asocia también a un mayor tiempo de exposición al desarrollo de toxicidades como la NMRT, tradicionalmente relacionada con la exposición a altas dosis de agentes alquilantes, como es nuestro caso. La NMRT presenta un cariotipo y una biología de muy alto riesgo, solamente capaz de ser curada mediante la realización de TPH alogénico, con la limitación de edad, comorbilidades y

carga de tratamiento que suele acarrear esta población de pacientes. Son necesarios estudios para evaluar su verdadera incidencia, los métodos para el diagnóstico precoz y selección de pacientes de mayor riesgo a desarrollarla.

PO-142

¿MIELOMA MÚLTIPLE OSTEOSCLEROSANTE EN PACIENTE CON NEUROPATÍA O SÍNDROME DE POEMS?: UN RETO DIAGNÓSTICO

Martinez Vázquez Celia¹, Gil Fernández, Juan Jose¹, D' Angelo Giussani, Carolina²

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares; ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

Introducción: El mieloma múltiple osteoesclerosante (MMO) sin criterios de síndrome de POEMS es una entidad poco frecuente y solo se han publicado series de casos. La mayoría de los pacientes son jóvenes y en ocasiones se presentan con un curso indolente.

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 61 años con antecedentes relevantes de hemorragia intracraneal con limitación sensitivo-motora en hemisfero izquierdo de probable etiología mixta: crisis hipertensiva e infección concomitante por SARS-CoV-2, que ingresa en medicina interna por neumonía adquirida en la comunidad. Se realiza angioTAC ante cuadro de desaturación evidenciándose múltiples lesiones blásticas en parilla costal derecha, cuerpos vertebrales y cintura pélvica (Imagen 1).

En analítica HB: 9.0 gr/dL; HCT: 27.2 %; VCM: 97.1 fl ; HCM: 32.0 pg; CHCM: 33.0 gr/dL; leucocitos y plaquetas normales en frotis de sangre periférica se visualizan hematies en rouleaux.

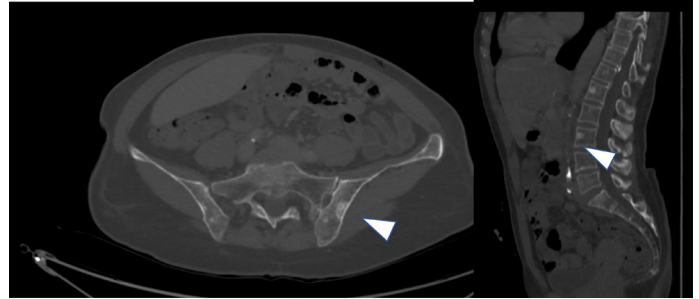
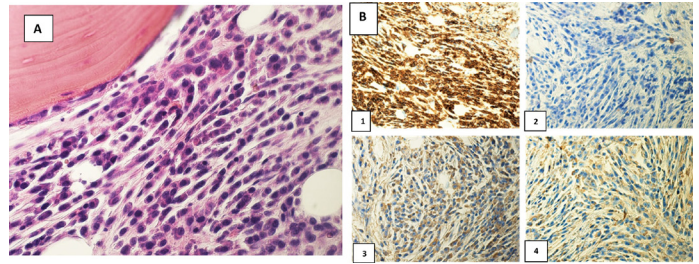
Se realizó despistaje de tumor primario con mamografía, exploración ginecológica, estudio endoscópico y ecografía de tiroides sin alteraciones. Se programó biopsia de hueso con infiltración por una neoplasia de células plasmáticas uniformes IgA lambda con datos de fibrosis (imagen 1).

En electroforesis componente monoclonal IgA-Lambda en beta2 y gamma de: 3.14 gr/dl, kappa libre 84,65 mg/dl, lambda libre 476,56 mg/dl, ratio K/L: 0.18. En orina de 24 horas no se objetivó proteinuria. Se realizó médula ósea con datos de infiltración por morfología del 25% que se confirma con anatomía patológica en 40-60% de la celularidad medular por células plasmáticas IgA Lambda. En estudio por citogenética ganancia 1q21. Los niveles de VEGF 38.5 pg/ml (< 129).

Se realizó diagnóstico diferencial de MMO y síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios en la piel), sin cumplir criterios del mismo.

Se inicia esquema bortezomib, lenalidomida, dexametasona con bortezomib ajustado por neuropatía presentando buena marcado descenso de pico monoclonal (imagen 3).

Discusión: El mieloma múltiple esclerosante es una entidad rara y para su identificación es necesario llevar a cabo un diagnóstico diferencial con el síndrome de POEMS. Los criterios diagnósticos de éste último incluyen dos criterios mayores obligatorios: polineuropatía y componente monoclonal. En el caso expuesto la paciente presentaba neuropatía secundaria a hemorragia intracraneal limitada a hemisfero izquierdo lo que permitió diferenciarla de la afectación simétrica propia



del síndrome de POEMS, no presentaba elevación del VEGF como criterio menor de POEMS.

Conclusion: El diagnóstico del MMO supone un reto para el clínico con retraso en el tratamiento al presentar un debut atípico y ser necesario un diagnóstico diferencial con síndrome de POEMS (sin criterios patognomónicos) y con entidades no hematológicas como metástasis blásticas, infartos óseos, mielofibrosis o islotes de condensación ósea.

PO-143

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B DURANTE EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON LENALIDOMIDA POR MIELOMA MÚLTIPLE: 2 CASOS EN UN SOLO CENTRO

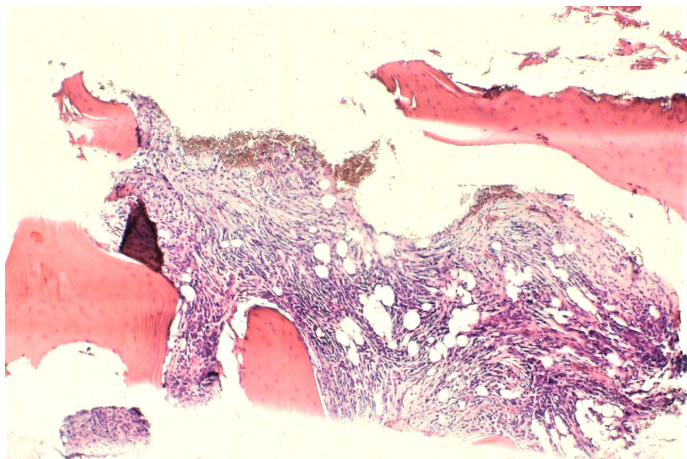
Uranga Aguirregomezcorra Alasne¹, Argoitia Ituarte Nagore¹, Uresandi Iruin Nerea¹, Furundarena Salsamendi Jose Ramon¹, González Guzmán Carmen¹, Aguirrezabala Zurutuza Lourdes¹, Sirvent Anzuzendi Maialen¹, Lizuain Lasa Monica¹, Riego Repullo Victoria¹, Aragon Iruquieta Larraitz¹, Rey Rey Mercedes¹, Perez Santaolalla Esther¹, Artola Urain Maria Teresa¹, Sanchez Matías Sara¹, Caminos Altuna, Nerea¹, Arratibel Zalacain Nerea¹, Panizo Santos, Carlos Manuel¹

¹Hospital Universitario Donostia

Introducción: Las neoplasias relacionadas con la terapia, son un subgrupo de tumores malignos secundarios (TMS), en los cuales la exposición a quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) previa es clave en su patogenia. La mayoría de las Leucemias Agudas secundarias (LAs) descritas en la literatura son Leucemias Agudas Mieloides (LAM), siendo menos frecuentes las LA Linfoblásticas (LAL), comprenden sólo 1-3% de todas las LAL y hasta un 10% de LAs [1-4]. Múltiples trabajos han descrito que la Lenalidomida puede aumentar el riesgo de TMS, particularmente al emplearlo como mantenimiento, aunque su mecanismo se desconoce y es una rareza. La IMWG publicó las recomendaciones al respecto en 2016 [5]. Se presentan 2 casos de un mismo centro, que durante el tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida, fueron diagnosticados de LAL.

Métodos/Presentación de casos: *Caso 1.* Varón, 72 años, alteración de la marcha. Es diagnosticado de Mieloma Múltiple (MM) (febrero/2018) con componente monoclonal (CM) IgA-Lambda de 2.30g/dL (sérico), 25.1% células plasmáticas (CP) en médula ósea (MO) y delección TP53. Alta carga tumoral ósea con compresión medular y mielopatía. Recibió tratamiento con VRD, Radioterapia, TIT y posterior AutoTPH (Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos) (Melfalan200), obteniendo Remisión completa (RC). Inicia mantenimiento con Lenalidomida (noviembre/2018) y a los 34 meses, ante persistencia de citopenias, se diagnostica de LAL B con hiperdiploidia (ver imagen 1 y tabla 1).

Caso 2. Mujer, 61 años, fracaso renal agudo con aumento de cadenas ligeras lambda (13.203,11 mg/L), diagnosticada de MM (mayo/2019) con del1p y t(11;14). Recibe VCD y posterior AutoTPH (Melfalan140), obteniendo RC. Inicia Lenalidomida de mantenimiento (febrero/2020)



que requiere de retirada/ajuste de dosis por citopenias. A los 18 meses presenta leucocitosis ($32.44 \times 10^3/\text{mL}$) con blastos en SP, siendo diagnóstica de LAL B con t(9;22) (ver imagen 2 y tabla 1).

Resultados/Discusión: El riesgo de TMS en el MM es bajo y multifactorial [5]. En la literatura hay descritos una veintena de LAL post MM [6-9]. La edad media de aparición es 61.5 años, siendo el caso 1 algo mayor. La LAL-B es el tipo morfológico dominante, y los pacientes debutan con citopenias durante el tratamiento con Lenalidomida, en el caso 2 además presentó leucocitosis. En este segundo caso el tiempo medio de exposición previo a Lenalidomida es menor al descrito en la literatura (18m vs. 32-35m); y además es de los escasos casos descritos que al debut de la LAL presentan una citogenética de pronóstico adverso, siendo el primero descrito con la t(9;22) [6-9].

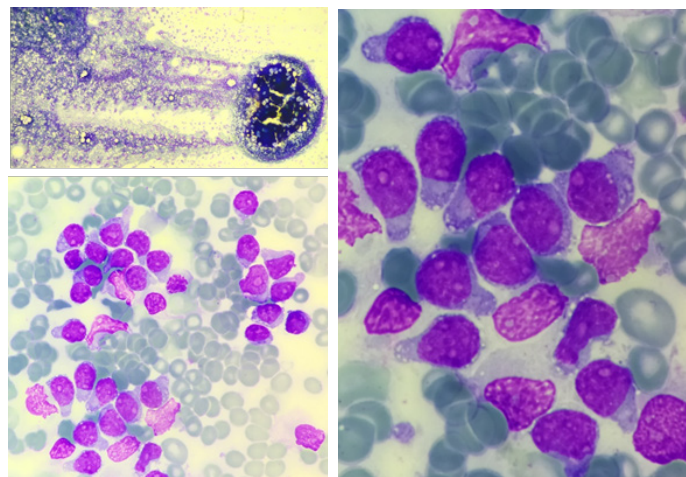


Imagen 1. Mielograma al diagnóstico de LAL del caso1. Médula ósea hiper celular a expensas de elementos de tamaño grande, moderada-alta relación núcleo citoplasma (RNC), núcleo de contorno regular con cromatina laxa, nucleolo-s visible-s y citoplasma basófilo agranular que adquiere una forma alargada y donde en ocasiones se puede observar alguna pequeña vacuola.

Conclusiones: La LAL durante el mantenimiento con Lenalidomida es una rareza. Según la literatura, su uso sólo debe ser evitado en pacientes con exposición previa a melfalán con la excepción de haber sido empleada como régimen de acondicionamiento para el AutoTPH (combinación muy habitual en pacientes con MM). Los pacientes deben ser informados del riesgo y los médicos prescriptores deben estar alerta y realizar un estudio medular ante pancitopenias persistentes a pesar de la retirada de la Lenalidomida. Son necesarios más estudios que analicen en qué fase se daña la línea B en este subgrupo de pacientes, así como los datos globales de TMS en los pacientes con Mieloma Múltiple.

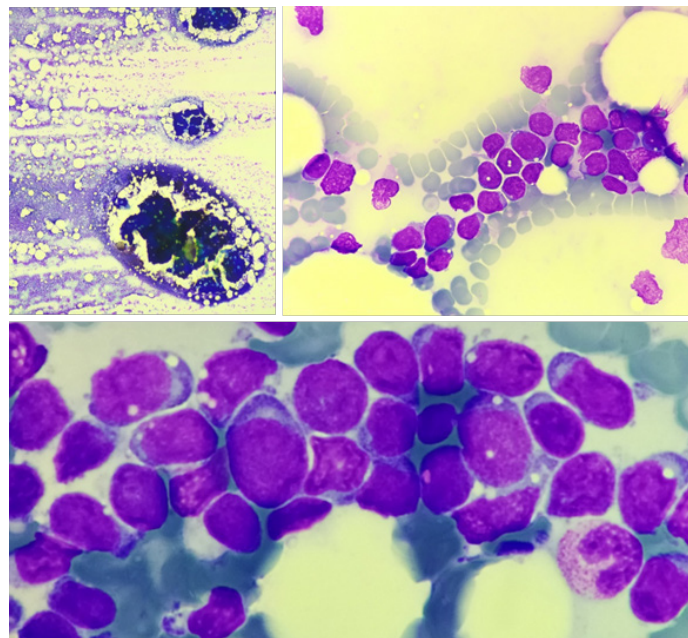


Imagen 2. Mielograma al diagnóstico de LAL del caso2. Médula ósea hiper celular con un 83% de blastos de tamaño mediano-grande, alta RNC, núcleo de contorno regular con cromatina laxa, nucleolo-s visible-s y citoplasma basófilo agranular. Se observan algunos elementos con vacuolas tanto en el núcleo como en el citoplasma.

Tabla 1. Características del diagnóstico de LLA de los casos descritos. T Dx: tiempo hasta diagnóstico (desde inicio de mantenimiento), Dx: diagnóstico, MO: médula ósea, Tto: tratamiento, EMR: Enfermedad mínima/medible residual, m: meses, SP: sangre periférica, LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica, MM: Mieloma Múltiple.

	T Dx	Presentación	MO	Citogenética	Tto	EMR
Caso 1	34m	Pancitopenia Blastos en SP	96.2% linfoblastos B (CD19+/CD34+/CD10-/TdT+)	Hiperdiploidia	Pethema LAL07 (>55 ^a)	Negativa -LAL (+8m dx) -MM (+52m dx)
Caso 2	18m	Leucocitosis Anemia Trombopenia Blastos en SP	83% linfoblastos B (CD19+/CD34+het/CD10++/CD20+het/CD79acyt+het)	46,XX,t(7;10)(q11.2;q25) c,t(9;22)(q34.1;q11)[20]	Pethema LAL07 (>55 ^a)	Negativa -LAL (+19m dx) -MM (+34m dx)

PO-144

EXPERIENCIA CONJUNTA DE DOS CENTROS EN PACIENTES CON PLASMOCITOMA EN LOS ÚLTIMOS DIECISÉIS AÑOS.

Pérez Ortega A¹, De Miguel Llorente D², Busto Medina MJ¹, Torres Jiménez WM¹, Cerveró Santiago C¹, Alcocer González M¹, Velasco Cueto PA¹

¹Hospital Virgen de la Luz; ²Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: Los pacientes con Mieloma Múltiple que presentan plasmocitomas tanto al diagnóstico como en diferentes etapas de la evolución de la enfermedad son pacientes que requieren un manejo complejo y multidisciplinar. Otra dificultad añadida es que se trata de una entidad no tan frecuente. Por todo lo anterior hemos recopilado nuestra experiencia en pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple con plasmocitoma en el Hospital Universitario de Guadalajara y en el Hospital Virgen de la Luz.

Métodos: Se estudiaron de forma retrospectiva 21 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple y plasmocitoma/as pertenecientes al Hospital Universitario de Guadalajara y al Hospital Virgen de la Luz entre los años 2006 y 2022. Las variables recogidas fueron: Edad al diagnóstico, tipo de Mieloma, ISS, localización, plasmocitoma en diagnóstico o recaída, tratamiento de primera línea, tratamiento previo al plasmocitoma en caso de recaída, SLP, SG.

Resultados: -La media de edad de los pacientes fue de 62 años.
 - En cuanto al tipo de Mieloma el 48% era IgG, 29% IgA, 15% BJ, 4% IgD, 4% no secretor.
 - Según el ISS el 24% tenía un estadio 1, el 28% un estadio 2, el 24% un estadio 3 y un 24% no se pudo recoger.
 - Un 29% tenía genética de alto riesgo mientras que un 49% no. El 29% restante no se pudo recoger.

- En cuanto a la localización, la más frecuente fue la pelvis (4 pacientes) seguida de la órbita (3) y de la escápula (2). El resto de localizaciones fueron: Mandíbula, clivus, LCR y piel, columna cervical y lumbar, LCP, costal, húmero, esternón, estómago y duodeno.
- En primera línea el 38% se trató con VCD, seguido del 33% con VRD. Del otro 29% el tratamiento más usado fue VMP (3 pacientes).
- 5 pacientes presentaron plasmocitomas al diagnóstico de Mieloma Múltiple, 4 al diagnóstico y a la recaída y 12 en la recaída.

*De los 5 pacientes fallecieron 2 (40%). La supervivencia media en estos pacientes fue de 55 meses desde el diagnóstico.

*De los 4 pacientes fallecieron 3 (75%). La supervivencia media en estos pacientes fue de 81 meses desde el diagnóstico y 24 meses desde la recaída.

*De los 12 pacientes fallecieron 9 (75%). La supervivencia media en estos pacientes fue de 61 meses desde el diagnóstico y 9.5 meses desde la recaída.

- En cuanto al tratamiento previo a la aparición de los plasmocitomas en los casos de recaídas no se encontró ningún esquema usado con mayor frecuencia en nuestra muestra.

Conclusiones: La citogenética y los índices pronósticos en nuestra muestra no van asociados a plasmocitomas per se ni a un peor pronóstico de los mismos ya que la mayoría de pacientes de nuestra muestra no presentaban citogenética de alto riesgo y tenían un ISS 1-2. No hemos podido determinar si hay asociación entre el esquema de tratamiento utilizado antes de la aparición del plasmocitoma (en caso de recaída). La supervivencia media desde el diagnóstico es menor cuando aparecen desde el principio de la enfermedad.

Creemos necesarios más estudios sobre los mecanismos fisiopatológicos que fomentan el riesgo de enfermedad extramedular y así poder intentar establecer unas escalas más ajustadas a estos pacientes.

PO-145

AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN UN CENTRO DE 3º NIVEL

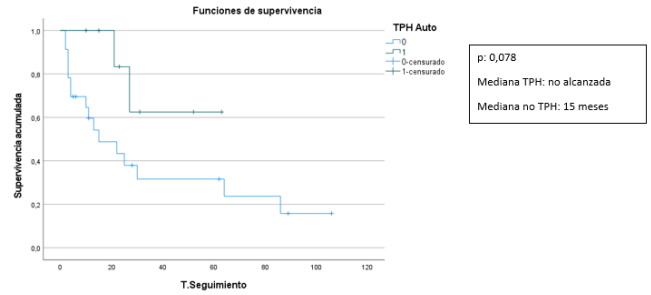
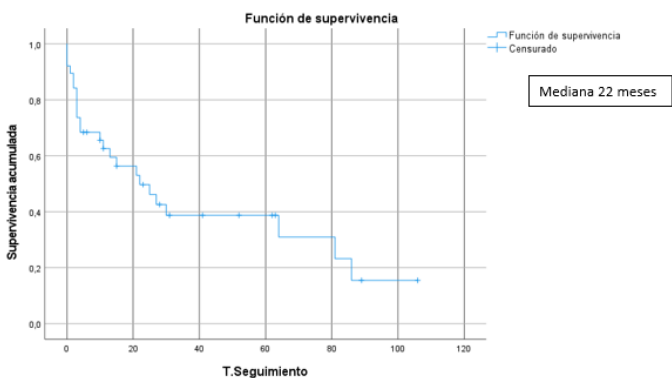
Valdés Valiña Valentín¹, Vale López Ana María¹, Debén Ariznavarreta Guillermo¹, Rodríguez Díaz Nicanor Juan¹, García García Daniel¹, López Fernández María Fernanda¹

¹Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Introducción: La amiloidosis sistémica está causada por el depósito de proteínas incorrectamente plegadas en diferentes órganos, siendo la más común la derivada de las cadenas ligeras (AL). Es necesario un diagnóstico precoz para evitar el deterioro orgánico derivado del depósito de dichas proteínas por lo que no sólo los hematólogos deben de estar formados en el estudio de esta enfermedad. Con nuestro trabajo exponemos la experiencia en nuestro centro en los últimos 10 años.

Material y métodos: Estudio descriptivo en el que se han analizado 40 pacientes diagnosticados y/o tratados desde la primera línea en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña desde el año 2012 hasta el 2021, excluyéndose pacientes sólo derivados para trasplante desde otros centros.

Resultados: De los 40 pacientes analizados el 57,5% eran hombres frente al 42,5% que eran mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años (rango 44-86 años). Hasta 9 servicios diferentes participaron en los diagnósticos, con una variabilidad importante en el tejido diagnóstico, siendo hasta 11 lugares diferentes los biopsiados,



destacando la biopsia endomiocárdica como la más frecuente (35%). En el 72,5% de los casos la cadena ligera afectada fue lambda y al menos el 35% presentaban asociación con mieloma múltiple. En 26 pacientes se pudo realizar clasificación de riesgo según el Score revisado de la clínica Mayo. El síntoma de presentación más frecuente fue la aparición de insuficiencia cardíaca (47,5%) y el menos frecuente la equimosis periorbitaria (2,5%). Recibieron tratamiento 33 pacientes, siendo el esquema más frecuente Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona (53,3%) y en los últimos años añadiéndose Daratumumab a dicho esquema. Un 72% de los pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta hematológica bajo tratamiento. Del total de pacientes analizados, a un 22,5% se le realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos, a un 7,5% un trasplante cardíaco y un 2,5% trasplante renal. La mediana de supervivencia global fue de 22 meses. Aunque no alcanzó significancia estadística, en el grupo de pacientes trasplantados no se alcanzó la mediana de supervivencia (mediana seguimiento 27 meses en el grupo TPH); frente a una mediana de 15 meses en el grupo de no trasplantados.

Conclusiones: Dada la clínica heterogénea de los pacientes con amiloidosis AL se debe realizar un abordaje multidisciplinar en el que se incluyan diferentes especialistas para el diagnóstico y manejo de esta patología, para conseguir un diagnóstico precoz y ofrecer un mejor tratamiento a los pacientes, siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos una buena terapia en los pacientes candidatos.

PO-146

AMILOIDOSIS AL PULMONAR. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO.

Bocanegra Ana Belén¹, Krsnik Isabel¹, Romera, Irene¹, Tristán Andrea¹, Salas Clara¹, Duarte Rafael Francisco¹, Ríos Rafael¹

¹Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: La amiloidosis AL o de cadenas ligeras (CL) es una enfermedad rara con una incidencia aproximada de 1 caso por 100.000 habitantes/año. Puede cursar en forma sistémica o en forma localizada y puede afectar a casi cualquier órgano. La forma localizada es mucho menos frecuente, llegando en algunas series al 10% de los casos de amiloidosis. Hasta un tercio de las amiloidosis locales son de localización pulmonar, incluyendo el árbol traqueobronquial. Otras afectaciones frecuentes son laringe, tracto urinario, sistema gastrointestinal o piel.

Métodos: Hemos revisado la base de datos de amiloidosis AL de nuestro servicio (123 pacientes diagnosticados y seguidos entre 2008 y mayo de 2022, registrados prospectivamente) en busca de pacientes con afectación pulmonar por amiloidosis AL demostrada por biopsia. Las biopsias pulmonares se realizaron por clínica o radiología sugestiva de patología pulmonar.

Se analizaron las siguientes variables: datos demográficos, comorbilidades, clínica, órganos afectados, biopsias realizadas, retraso diagnóstico (tiempo en meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico), ECOG, presencia de componente monoclonal (CM), CL libres (CLL) en suero, tratamiento y respuesta, progresión y supervivencia.

En todos los casos se llevó a cabo un estudio de extensión para descartar afectación extrapulmonar y estudio de médula ósea (MO).

Resultados: De los 123 pacientes registrados, 5 presentaban afectación pulmonar demostrada por biopsia. 1 varón y 4 mujeres, mediana de edad de 58 años (39-71). Las características clínicas y biológicas se muestran en la Tabla 1. La mediana del retraso diagnóstico fue de 4 meses (2-13).

Solo un paciente presentaba afectación orgánica sistémica (Paciente 1), incluyendo cardíaca, pulmonar e intestinal. Los cuatro casos restantes son

mujeres sin datos de afectación sistémica, al menos clínica, con escaso CM en suero y bajo porcentaje de células plasmáticas en MO, por lo que fueron diagnosticados de amiloidosis AL pulmonar aislada. Dos pacientes presentaban enfermedades autoinmunes (Sjögren y Kikuchi).

Todos los pacientes (a excepción del Paciente 5 recientemente diagnosticado), recibieron como mínimo una línea de tratamiento alcanzando al menos respuesta parcial (RP) (Tabla 2), con mejoría de clínica pulmonar y de las pruebas funcionales en todos los casos. Sólo un paciente fue sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como tratamiento de consolidación, el resto se consideró que no eran candidatos.

Únicamente ha fallecido el Paciente 1, por un accidente isquémico cerebrovascular.

De los cuatro pacientes con amiloidosis pulmonar aislada no se ha producido hasta la fecha ninguna progresión sistémica. Sólo una paciente (Paciente 4) ha desarrollado una neoplasia secundaria (angiosarcoma).

Conclusiones: La afectación pulmonar por amiloidosis AL suele cursar sin enfermedad sistémica, aunque es obligado descartar activamente afectación de otros órganos, sobre todo corazón. El patrón de afectación más frecuente es de tipo nodular. Aunque el tamaño de nuestra serie es pequeño, destaca el predominio de mujeres con escaso CM medible, buena respuesta al tratamiento, supervivencia prolongada y clonalidad kappa del amiloide. El tratamiento antineoplásico mejora la sintomatología pulmonar por lo que creemos indicada la inducción en la mayoría de los casos. En nuestra serie no se ha producido ninguna recidiva local ni progresión sistémica.

Tabla 1. Características clínicas y biológicas.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Comorbilidades	MM BJ lambda hiposecretor	HTA, asma bronquial	Sd Sjogren, miositis autoinmune	HTA, GMSI previa	Ca pulmón (lobectomía), enfisema pulmonar, linfadenitis axilar de Kikuchi.
ECOG	3	1	1	1	1
SG (años)#/éxitus	4,2/sí	8,4/no	6/no	4,3/no	0,4/no
Retraso diagnóstico (meses)*	12	4	2	4	13
Clínica	Disnea, edema periférico, derrame pleural, macroglosia, polineuropatía periférica e hipotensión ortostática.	Tos seca, insuficiencia respiratoria	Disnea, mialgias, edema	Tos seca, lesiones nodulares pulmonares	Tos seca, lesiones nodulares pulmonares
Nº órganos afectados	5 (pulmón, corazón, MO, grasa, intestinal)	1 (pulmón)	1 (pulmón)	1 (pulmón)	1 (pulmón)
Forma amiloidosis pulmonar	Alveolointersticial	Traqueobronquial	Nodular	Nodular	Nodular
Presencia de CM/ Tipo	Sí/ lambda	No	No	Sí/ kappa	No
Clonalidad amiloide	lambda	kappa	kappa	kappa	ND
Células plasmáticas en MO (%)	18	<5%	<5%	9	4
NT proBNP (VN:10-125 pg/ml)	950	129	20	149	NM
Troponina I (VN: 0-0,06 microg/L)	<0,017	<0,017	<0,017	<0,017	NM
Ecocardiograma	Hipertrofia severa VI. FEVI disminuida 30%.	Normal	Normal	Normal	Normal
B2microglobulina (VN: <1,8 mg/L)	2,22	1,6	2,1	NM	NM
	(VN: <1,8 mg/L)	(VN<2,5 mg/L)	(VN<2,5 mg/L)		

*: Tiempo en meses desde el primer síntoma al diagnóstico definitivo.

#: Supervivencia global en años medida hasta 31/05/2022.

ND: no demostrado. Estudio de clonalidad con patrón no clonal en biopsia.

NM: no medido

SG: supervivencia global

VN: valor normal

Tabla 2. Tratamiento recibido por paciente.

	Año diagnóstico	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea	Respuesta	Cuarta línea	Respuesta
Paciente 1	2008	BorDex RC	BorDex	RP			
Paciente 2	2014	BorDex x7 *					
Paciente 3	2016	CyBorDex x3 RP	TASPE	RP	K/CFM/Dex	RP	Lena/Dex
Paciente 4	2018	CyBorDex x5 RP	BorDexBenda	RP	KFC x7	RP	Lena/Dex
Paciente 5	2022						

CyBorDex: ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona. X3: 3 ciclos. X5: 5 ciclos.

BorDex: bortezomib dexametasona.

TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

BorDexaBenda: bortezomib, dexametasona, bendamustina.

K/CMF/Dex: calfizomib, ciclofosfamida, dexametasona

RP: respuesta parcial

*: al diagnóstico con estudio MO (citología y citometría de flujo) sin células plasmáticas.

PO-147

EVALUACIÓN CARDIACA MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN EN AMILOIDOSIS AL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Alejo Elena¹, Llamazares Ana², Eiros Rocío¹, Alonso David¹, Navarro José María¹, Puertas Borja¹, Hernández Alberto¹, Gómez Sandra¹, Rey Beatriz¹, Puerta Carlos¹, García Pablo¹, Zapata Evelyn¹, Hernández Ángel Víctor¹, Gallego María¹, Mateos María Victoria¹, Puig Noemi¹, Villacorta Eduardo¹, González-Calle Verónica¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Universidad de Salamanca

Introducción: La afectación cardiaca es el principal factor pronóstico de la amiloidosis AL. En 2012, la Clínica Mayo propuso un sistema de estadificación pronóstico basado en los niveles de biomarcadores cardiacos (proBNP y troponina T) y el diferencial de cadenas ligeras. Sin embargo, no incluye ningún parámetro de imagen que pueda tener valor adicional pronóstico.

Métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 40 pacientes con amiloidosis AL diagnosticados entre 1999 y 2022 en el Hospital Universitario de Salamanca a los que se les realizó ecocardiograma basal, 21 tenían además resonancia magnética cardiaca (RMC) basal. De acuerdo con la clasificación pronóstica de la Clínica Mayo 2012, se dividió a los pacientes en bajo riesgo (estadios I-II) y alto riesgo (III-IV).

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes con una mediana de 66 años (54-76), 22 (55%) eran hombres. La afectación cardiaca (77,5%) y renal (62,5%) fueron las formas de presentación más frecuentes, siendo la cadena ligera lambda (87,5%) la predominante. Cinco pacientes (12,5%) fueron clasificados dentro del estadio I; en estadio II, 7 (17,5%); estadio III, 11 (27,5%), y estadio IV, 15 (37,5%); 2 sin troponina T al diagnóstico. El resto de las características basales de la serie se detallan en la *Tabla 1*.

Entre los parámetros de ecocardiograma, 18 (72%) de los pacientes de alto riesgo presentaban engrosamiento relativo de pared de ventrículo izquierdo (VI) >0,6. Quince (78,9%) tenían una velocidad E/e' >11. Respecto a la RMC, se objetivó realce en 13 pacientes (86,7%). Doce (92,3%) presentaban un grosor máximo >12mm. Además, se encontraron diferencias significativas de estos parámetros de imagen entre ambos grupos (*Tabla 2*).

Con una mediana de seguimiento de 19,6 meses (3,3-65), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) fueron 10 y 24,87 meses respectivamente.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	SERIE GLOBAL (N=40)	BAJO RIESGO (ESTADIOS I-II CARDIACOS) (N=12)	ALTO RIESGO (ESTADIOS III-IV CARDIACOS) (N=26)	P valor
Mediana de edad (rango)	66 (54-76)	62,5 (53-72)	67,5 (56-67)	0,410
Edad >75 años (%)	11 (27,5)	2 (16,7)	9 (34,6)	0,257
Hombre (%)	22 (55)	6 (50)	15 (57,7)	0,658
Cadena ligera lambda (%)	35 (87,5)	9 (75)	24 (92,2)	0,142
Afectación cardiaca (%)	31 (77,5)	4 (33,3)	25 (96,2)	0,000
Afectación renal (%)	25 (62,5)	11 (91,7)	13 (52)	0,018
Proteinuria >5 g/24h (%)	13 (32,5)	9 (75)	4 (16,7)	0,001
Afectación 3 o más órganos (%)	8 (20)	1 (8,3)	7 (26,9)	0,191
Células plasmáticas >10% (%)	9 (22,5)	1/35 (8,3)	7/35 (30,4)	0,139
proBNP >1800 ng/L (%)	24 (60)	0 (0)	22 (84,6)	0,000
Troponina T >25 pg/mL (%)	25 (62,5)	2 (16,7)	23 (92)	0,000

Tabla 2. Parámetros de imagen ecocardiográfica y resonancia magnética cardiaca

	SERIE GLOBAL (N=40)	BAJO RIESGO (ESTADIOS I-II CARDIACOS) (N=12)	ALTO RIESGO (ESTADIOS III-IV CARDIACOS) (N=26)	P valor
FEVI bp <50% (%)	6 (15)	0 (0)	6 (23,1)	0,07
Septo >1,2 cm (%)	27 (67,5)	6 (50)	20 (76,9)	0,097
Engrosamiento relativo de pared de VI >0,6 (%)	23/36 (60,5)	4/11 (36,4)	18/22 (72)	0,043
E/e' >11 (%)	17/28 (58,6)	2 (22,2)	15 (78,9)	0,004
TAPSE <1,9 cm (%)	20/32 (62,5)	3/9 (33,3)	17/23 (73,9)	0,033
Volumen AI >34 (%)	16/29 (55,2)	3/8 (37,5)	13/21 (61,9)	0,238
GLS <-13 (%)	17/21 (81)	6/6 (100)	11/15 (73,3)	0,160
VEC >0,48 (%)	6/16 (37,5)	0/5 (0)	5/5 (100)	0,119
Grosor max >12 mm (%)	14/18 (77,8)	2/5 (40)	12/13 (92,3)	0,017
Realce tardío (%)	14/21 (66,7)	1/6 (16,7)	13/15 (86,7)	0,002
Hipertrofia (%)	13/20 (65)	1/5 (20)	12/15 (80)	0,015
T2 >54ms (%)	15/18 (37,5)	3/5 (60)	12/13 (92,3)	0,099

AI=Aurícula izquierda; BP=biplanar; FEVI=fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GLS=Strain longitudinal global; Max=Máximo; TAPSE=Tricuspid anular plane sistolic excursión; VI=ventrículo izquierdo; VEC=Volumen extracelular.

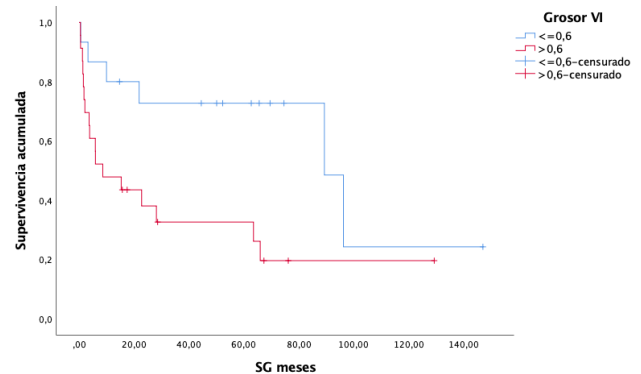


Figura 1. Supervivencia global en función del engrosamiento relativo de pared de ventrículo izquierdo medido por ecocardiograma

En el grupo de alto riesgo la SLP y la SG fueron más cortas que en el bajo riesgo (mediana SLP 5,9 vs. 24,6 meses, $p=0,055$) (mediana SG 5,9 vs. 96,2 meses; $p=0,001$).

En el análisis univariante, los pacientes que alcanzaron RC hematológica tuvieron una mayor SLP (28,1 vs. 6,2 meses, $p=0,000$). Para SG se observó que los que presentaron proBNP y troponina T elevados tuvieron una mediana de SG menor, 3,8 y 15,3 meses, respectivamente ($p=0,009$ y $p=0,022$). El alcanzar respuesta orgánica aumentó significativamente la SLP y SG, con una mediana de 77,9 meses y no alcanzada, respectivamente ($p=0,000$ y $p=0,000$).

Respecto a los parámetros de imagen cardiaca, los pacientes con engrosamiento relativo de pared de VI >0,6 por ecocardiograma y

con grosor >12mm por RMC presentaron menor SG (8,6 meses si grosor >0,6, $p=0,02$; 28,1 meses si grosor >12mm, $p=0,039$) (Figura 1). Además, presentar un VEC >0,48 en RMC identificó pacientes con menor mediana de SLP y SG, 10 meses en ambas ($p=0,018$ y $p=0,014$).

Conclusiones: Se confirmó que los pacientes con amiloidosis AL de nuestra serie con afectación cardiaca grave (III-IV) tienen un pronóstico inferior a 6 meses. El engrosamiento relativo de pared de VI >0,6 por ecocardiograma y grosor >12mm y VEC >0,48 por RMC permitieron identificar pacientes con un pronóstico muy desfavorable. De ser confirmado en series independientes, estos parámetros podrían complementar a los biomarcadores séricos del modelo pronóstico Mayo 2012 para identificar los pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de estrategias con terapia antiamiloide en ensayos clínicos.

PO-148

PAPEL DE LA GRASA ABDOMINAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Moreno, David F¹, Castillo Paola¹, Solé Manel¹, Fernández de Larrea Carlos¹, Tomás Ortiz Jose¹, Quintana Luis¹, Aróstegui Juan¹, Salgado M Carmen¹, Tovar Natalia¹, Jiménez Raquel¹, Bladé Esther¹, Rodríguez Lobato Gerardo¹, Oliver Caldés Aina¹, Concu Claudia², Rosiñol Laura¹, Bladé Joan¹, Cibeira M Teresa¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Scuola Di Specializzazione in Ematologia, A. Businco Cancer Hospital

Introducción: La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es una gammapatía monoclonal que se caracteriza por el depósito extracelular de fibrillas de amiloide. La afinidad orgánica del amiloide es dependiente del paciente, hecho que conlleva una elevada heterogeneidad clínica, y puede resultar en un diagnóstico tardío o en progresión orgánica. Por tanto, realizar un diagnóstico precoz es crucial, especialmente en presencia de afección cardíaca. En este sentido, el aspirado de grasa subcutánea abdominal (AGSA) es un método diagnóstico mínimamente invasivo y fácilmente aplicable en la práctica clínica. Sin embargo, su uso resulta controvertido entre distintos centros debido a la variable sensibilidad reportada.

Métodos: El objetivo de este estudio fue analizar la capacidad del AGSA para demostrar y tipificar el depósito amiloide en la práctica clínica. Para ello se analizó de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticados de amiloidosis AL entre los años 1982 y 2021 en un único centro. Desde julio de 2013 y tras recibir un entrenamiento específico en el Centro de Amiloidosis de Pavia (Italia), el AGSA fue realizado por dos hematólogos de la Unidad de Amiloidosis y Mieloma de nuestra institución con el fin de obtener al menos cuatro extensiones y un bloque celular incluido en parafina. La tinción de rojo Congo de las extensiones fue evaluada por dos observadores independientes y, en caso de positividad, se realizó la tipificación inmunohistoquímica (IHQ) sobre el bloque celular.

Resultados: En el período evaluado, 238 pacientes fueron diagnosticados de amiloidosis AL y el AGSA se realizó en 167 de ellos (70%). El principal motivo para no realizar dicho procedimiento fue tener una demostración histológica de amiloide en otro tejido. La tinción rojo Congo confirmó la presencia de amiloide en la grasa abdominal en 125 (75%) pacientes. Desde 2013, 85 (51%) procedimientos fueron realizados por hematólogos, sin presentar diferencias en la proporción de resultados positivos respecto al período previo (77% vs. 72%; $p=0,4$). El isotipo de cadena ligera, el grado de infiltración plasmocelular en médula ósea, el tipo o número de órganos afectados no se asociaron significativamente con la positividad de la tinción rojo Congo en la grasa abdominal. El estudio IHQ fue realizado en 78 de los 125 pacientes con una grasa abdominal positiva. Entre estos, se identificó el tipo de amiloide en 43 (55%) pacientes (tabla 1).

Conclusiones: En nuestra experiencia, el AGSA mostró una elevada capacidad para detectar depósito amiloide en pacientes con amiloidosis AL, con una sensibilidad del 75% en la práctica clínica. Además, se logró obtener la tipificación amiloide en el 55% de los casos en que se realizó la IHQ, a pesar de que la escasez de muestra constituye un inconveniente frecuente. Estos resultados, junto con la naturaleza mínimamente invasiva del procedimiento y su amplia accesibilidad, lo convierten en una excelente prueba de screening, evitando biopsias orgánicas con mayor riesgo de complicaciones y permitiendo un diagnóstico más precoz de la enfermedad.

Tabla 1. Capacidad diagnóstica para tipificar el depósito amiloide en 78 muestras de aspirados de grasa abdominal

	N (%)
Tejido amiloide evaluable	44 (56.4)
AL lambda	31 (70.4)
AL kappa	12 (27.3)
Negativo	1 (2.3)
No evaluable *	34 (43.6)
Total	78 (100)

*Debido al escaso depósito amiloide y/o insuficiente tejido para realizar la IHQ.

PO-149

TRASPLANTE AUTÓLOGO EN AMILOIDOSIS AL: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA.

Mateos Pérez Jose Miguel¹, Romera Martínez Irene¹, Alonso Trillo Rosalia¹, Bautista Carrascosa Guiomar¹, Martínez Muñoz María Esther¹, Bueno Cabrera Jose Luis¹, García Pavía, Pablo¹, Gómez Bueno Manuel¹, Hernández Francisco¹, Mitroi Cristina¹, Rivas Mercedes¹, Segovia Javier¹, Krsnik Castello Isabel¹, Ríos Tamayo Rafael¹, Duarte Palomino, Rafael¹

¹Hospital Puerta de Hierro

Introducción: El tratamiento de elección de la amiloidosis de cadena ligera (AL) incluye el trasplante autólogo. Desafortunadamente, el daño orgánico por depósito de amiloide, en particular el daño cardíaco, condiciona los resultados del procedimiento, al quemuchos pacientes no son candidatos.

Objetivos Y Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes con amiloidosis AL sometidos a trasplante autólogo en el HUPHM entre 2008 y 2021 para analizar nuestra experiencia de seguridad y eficacia del procedimiento. Se utilizan los criterios de respuesta y progresión empleados de la International Society of Amyloidosis (ISA). El estudio estadístico se realizó con STATA v16.

Resultados: Veintidós pacientes con amiloidosis AL, 17 de ellos (77,3%) diagnosticados en otros centros y remitidos al HUPHM para valoración y tratamiento, recibieron un trasplante autólogo en nuestro centro (Tabla 1). La mayoría de los pacientes se trasplantaron en respuesta completa hematológica tras 1 (14; 64%) o >=2 (8; 36%) líneas de tratamiento previas, siendo la más frecuente Velcade-Ciclofosfamida-Dexametasona (73%). El corazón es el órgano más frecuentemente afectado (18; 82%), y condiciona una demora en el tiempo desde el diagnóstico al trasplante de 57,6 meses (IQR 39,5-75,3), muy superior al de los pacientes sin afectación cardíaca (15,5 meses; IQR 9,5-20,5). No obstante, 17 de los 18 pacientes con afectación cardíaca (94,1%) llegaron al trasplante en respuesta cardiológica, demostrándose un marcado descenso del NT-proBNP pre-trasplante que se mantiene después del procedimiento (Figura 1). La movilización se realizó con quimioterapia y G-CSF (2) o con G-CSF solo (20), con buena tolerancia, y con 4 fallos de movilización que se rescataron con éxito con administración de plerixafor (18,2%). Todos los pacientes menos uno (96,5%) recibieron Melfalán-200 como acondicionamiento, y se infundieron una mediana de 4,7 x10e6 de CD34/kg, lo que en 5 pacientes con afectación cardíaca grave se realizó con supervisión cardiológica o en la Unidad Coronaria. Las complicaciones más frecuentes fueron infecciosas (72,8%) y cardíacas, incluyendo edema agudo de pulmón (45,5%), arritmias de nueva aparición (9,1%) y otros como hipotensión ortostática y síncope (19,1%). Solo un paciente requirió ingreso en UCI, por edema pulmonar. Siete pacientes (31,8%) recibieron G-CSF a partir del día +5 hasta prendimiento granulocítico, y dos de ellos tuvieron un síndrome del prendimiento. Desde el cambio de protocolo sin utilizar G-CSF para acelerar el prendimiento no ha vuelto a haber ningún nuevo caso. El prendimiento de neutrófilos y plaquetas se consiguió en los días 12,5 (IQR 12-13) y 12,5 (IQR 12-14), respectivamente. La mediana de duración del ingreso fue de 22 días (IQR 18-26). La supervivencia libre de progresión a los 8 años fue del 67,7% para progresión biológica (Figura 2) y del 68,3% para progresión que requiere tratamiento. Ha habido un único fallecimiento, a los 9,6 años del trasplante, por una neoplasia mielóide secundaria. El 95,5% (21/22) de los pacientes tras-

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Variable	Resultado (n=22)
Edad (años)	56 (IQR 53 – 62)
Sexo (varón)	13 (59,1%)
Tipo de amiloidosis	
Lambda	18 (81,8%)
Kappa	4 (18,2%)
dCLL (mg/L; 19)	224,9 (IQR 100–490,4)
>10% plasmáticas en médula	14 (63,6%)
B2-microglobulina (mg/l; 5)	2,7 (0,72)
NT-proBNP (pg/ml)	2785,5 (IQR 680–7411)
FEVI	57,9% (IQR 51–65)
ECOG al diagnóstico	
1	8 (36,4%)
2	6 (27,7%)
3	8 (36,4%)
Estadio Mayo al diagnóstico	
1	2 (11,1%)
2	2 (11,1%)
3	8 (44,4%)
4	6 (33,4%)
Afectación orgánica	
Cardíaca	18 (81,9%)
Renal	15 (71,4%)
Médula ósea	11 (50,0%)
Partes blandas	10 (45,5%)
Gastrointestinal	9 (40,8%)
Sistema nervioso	8 (36,2%)
Hepática	4 (18,1%)
Número de órganos afectados	
1	4 (18,2%)
2	3 (13,6%)
3	8 (36,4%)
≥4	6 (31,9%)
HCT-CI al TASPE	
1	11 (50,0%)
2	8 (36,4%)
≥3	3 (13,6%)
Respuesta hematológica al TASPE	
Respuesta parcial	4 (18,2%)
Muy buena respuesta parcial	4 (18,2%)
Respuesta completa	14 (63,6%)

plantados están vivos actualmente con una mediana de seguimiento de 1,88 años (IQR 0,82-5,54).

Conclusiones: El trasplante autólogo en pacientes con amiloidosis AL permite consolidar la respuesta hematológica y orgánica. No es un procedimiento exento de riesgos, que requiere un manejo multidisciplinar, con particular colaboración entre cardiólogos y hematólogos, y proceder con el trasplante cuando la situación de respuesta cardiológica sea favorable. En estas condiciones, la experiencia de nuestro centro, que recibe pacientes derivados de toda España, consigue tasas de supervivencia libre de progresión y global muy elevadas.

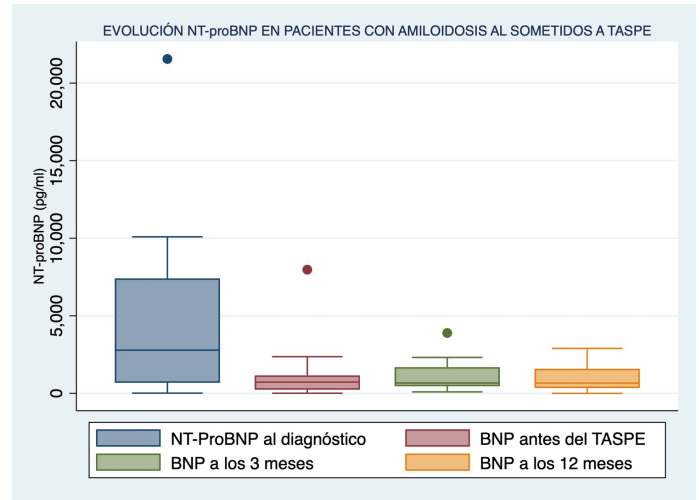


Figura 1. Evolución del NT-proBNP al diagnóstico, pre-trasplante y a 3 meses y 12 meses del trasplante

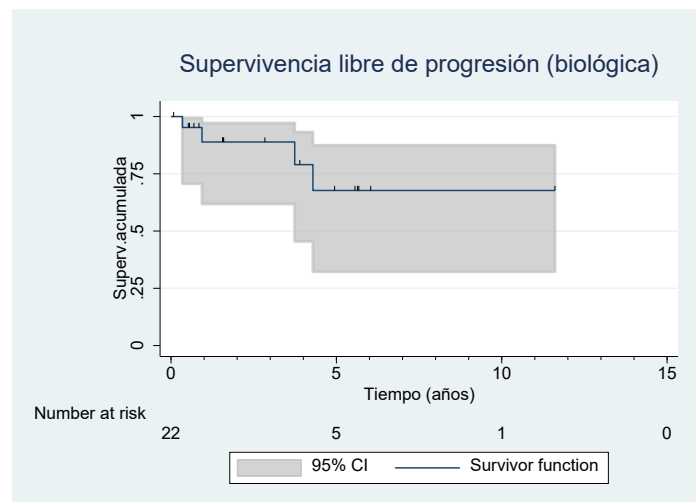


Figura 2. Supervivencia libre de progresión.

PO-150

AMILOIDOSIS PRIMARIA SIN AFECTACIÓN ORGÁNICA: ¿TRATAR O NO TRATAR?. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Navarro Almenzar Begoña¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Moreno Belmonte María José¹, Español Morales Ignacio¹, Sánchez Villalobos María¹, Serrano Jara Claudia¹, Cano Heredia Ángela¹, Moraleta Jiménez José María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La amiloidosis primaria (AL) tiene un pronóstico ominoso. En parte, este pronóstico adverso se debe al retraso diagnóstico, ya que la amiloidosis se suele diagnosticar cuando hay afectación orgánica, la cual suele ser irreversible. Dada la controversia que existe sobre el tratamiento de pacientes con amiloidosis sin afectación orgánica, este trabajo cuenta la experiencia en nuestro centro.

Objetivos: Analizar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con amiloidosis AL estadio I según índice pronóstico de la Clínica Mayo 2012, tras instaurar tratamiento sistémico.

Métodos: Desde el año 2012, se instauró la realización de biopsia con agua gruesa (BAG) de grasa abdominal como método de cribado de amiloide en los pacientes con gammapatía monoclonal en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se analizaron aquellos pacientes con amiloidosis AL que no tenían afectación orgánica.

Resultados: De los 46 pacientes con amiloidosis AL, 5 pacientes no presentaban afectación orgánica. La edad mediana al diagnóstico fue 67

años. Todos los pacientes tenían un estadio I según el índice pronóstico Mayo 2012 (puntuación 0). La mediana de células plasmáticas al diagnóstico fue 4 %.

Cuatro pacientes fueron tratados con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), con acondicionamiento Mel-200 o Mel-140 según comorbilidades, salvo un paciente que no fue candidato a TASPE y recibió Melfalán-dexametasona.

En el momento del análisis, 4 de los 5 pacientes estaban vivos. El paciente que falleció lo hizo a causa de una neoplasia vesical.

Con un seguimiento de 41 meses, la mediana de SLP y SG fue 38 meses. En cuanto a las toxicidades, solo hubo un evento adverso grado

3: neumonitis por metaneumovirus, que se solucionó con rivabirina e inmunoglobulinas. El resto fueron toxicidades grado 2.

En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes.

CL: cadena ligera. **CP:** células plasmáticas. **Dex:** dexametasona. **MBRP:** muy buena respuesta parcial **Mel:** melfalán. **MO:** médula ósea. **RCe:** respuesta completa estricta. **TASPE:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Conclusión: El tratamiento con TASPE en pacientes con amiloidosis AL estadio I es seguro y efectivo, con ninguna progresión constatada hasta la fecha con un seguimiento medio de 41 meses.

Paciente	Sexo	Edad al dx	Tipo CL	CP MO	Tratamiento	Respuesta	SLP	SG	Exitus
1	M	75	kappa	3	Mel-dex	MBRP	23	23	si
2	F	67	kappa	3	TASPE Mel-200	RCe	42	42	no
3	F	54	lambda	4	TASPE Mel-200	RCe	42	42	no
4	F	67	kappa	8	TASPE Mel-200	RCe	71	71	no
5	M	75	kappa	8	TASPE Mel-140	RCe	27	27	no

CL: cadena ligera. CP: células plasmáticas. Dex: dexametasona. MBRP: muy buena respuesta parcial Mel: melfalán. MO: médula ósea. RCe: respuesta completa estricta. TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

PO-151

SEGUNDO TRASPLANTE AUTÓLOGO COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES SELECCIONADOS CON AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS (AL) EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

Cibeira M. Teresa¹, Fernández de Larrea Carlos¹, Suárez-Lledó María², Quintana Luis¹, Ortiz Jose Tomás¹, Aróstegui Juan I¹, Salgado M. Carmen¹, Castillo Paola¹, Tovar Natalia¹, Jiménez Raquel¹, Bladé Esther¹, Rodríguez-Lobato Luis Gerardo¹, Oliver-Caldés Aina¹, Moreno David F¹, Martínez Nuria², Arcarons Jordi², Queralt Salas², Martínez Carmen², Fernández-Avilés Francesc², Bladé Joan¹, Rovira Montserrat², Rosiñol Laura³

¹Unitat d'Amiloidosi i Mieloma, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona; ²Unitat de TPH, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona; ³Unitat d'Amiloidosi i Mieloma / Unitat de TPH, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) constituye una terapia efectiva en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL). La experiencia prolongada de grandes centros especializados en trasplante ha demostrado su gran potencial para obtener respuestas hematológicas y orgánicas de calidad, así como supervivencias prolongadas. Se ha sugerido que un segundo TAPH podría

ser un tratamiento de rescate efectivo y seguro en pacientes con amiloidosis AL en primera recaída o progresión, por lo que nos propusimos analizar la experiencia de nuestro centro.

Pacientes y métodos: Analizamos de forma retrospectiva una serie de pacientes con amiloidosis AL en recaída o progresión que recibieron un segundo TAPH en nuestro centro entre noviembre de 1997 y diciembre de 2020. Los criterios de elegibilidad utilizados para el segundo TAPH fueron los mismos que utilizamos para indicar el primer autotrasplante, además de haber obtenido una respuesta hematológica y orgánica de buena calidad y duradera tras el primer procedimiento.

Resultados: Cinco pacientes con amiloidosis AL en recaída o progresión recibieron un segundo TAPH en nuestro centro en el periodo de estudio (7% de todos los que habían recibido un primer autotrasplante, N=72). La edad mediana de la serie fue 62 años (rango, 38-66) y 4 pacientes (80%) eran varones. El isotipo de cadena ligera era lambda en 2 pacientes. El grado de infiltración medular por células plasmáticas osciló entre 1 y 10% en 4 pacientes, siendo del 40% en el restante. Tres de los 5 pacientes presentaban afección cardíaca, siendo grave sólo en una paciente de 59 años que recibió un trasplante cardíaco seguido de un TAPH. La mediana de tiempo entre el primer y el segundo autotrasplante fue 8.4 años (rango, 4.2-10.5). En todos los casos, el segundo trasplante fue la segunda línea de tratamiento. La movilización de PH

Tabla1. Características de los pacientes, segundo TAPH y evolución posterior.

Sexo/edad ¹ (años)	Isotipo cadena ligera	CPMO ² (%)	Órganos afectados	RH previa / duración (meses)	Inducción previa al 2º TAPH	Dosis melfalán (mg/m ²)	MRT	RH al 2º TAPH / duración (meses)
H/38	kappa	1	Corazón Riñón Hígado	RP/48	No	200	No	RP/39
H /66	Kappa	40	Corazón Riñón Hígado	RC/117	BD con MBRP	140	No	RC/135*
H /62	Lambda	8	Hígado	RP/112	No	200	Sí ³	-
M/59	Lambda	1	Corazón	RP/96	CyBorD sin respuesta	200	Sí ⁴	-
H /62	Kappa	10	Riñón	RC/57	No	200	No	RC/42

¹ Edad en el momento del segundo TAPH. ² Infiltración medular por células plasmáticas al diagnóstico.

³ Infección pulmonar (virus parainfluenza-4 y probable aspergilosis). ⁴ Infección pulmonar (virus parainfluenza-3 y aspergillus fumigatus).

RH: respuesta hematológica; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; BD: bortezomib/dexametasona; MBRP: muy buena respuesta parcial; CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

se llevó a cabo con G-CSF y el régimen de acondicionamiento consistió en melfalán a altas dosis (200 mg/m²) excepto en un paciente que recibió 140 mg/m² por tener un filtrado glomerular reducido. La mediana de PH infundidos fue 3 x10⁶ CD34+/kg (rango, 2.2 a 6.8 x10⁶). Dos pacientes fallecieron durante el primer mes tras la infusión de los PH debido a infecciones pulmonares oportunistas, incluyendo el paciente con un trasplante cardíaco previo. Los tres pacientes restantes alcanzaron respuestas hematológicas cuya duración fue de 39, 42 y 135 meses, manteniéndose el último de ellos aún vivo y en respuesta completa.

Conclusiones: En el presente trabajo describimos una pequeña serie de pacientes con amiloidosis AL en recidiva/progresión que recibieron un segundo TAPH como terapia de rescate en nuestro centro. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a una respuesta hematológica y orgánica prolongada tras el primer autotrasplante (más de 4 años) y criterios de elegibilidad estándar para TAPH en esta enfermedad. A pesar de observar una mortalidad relacionada con el trasplante elevada (40%), consideramos que se trata de una opción a considerar en pacientes muy seleccionados, excluyendo aquellos con trasplante de órgano sólido previo.

PO-152

AMILOIDOSIS CUTÁNEA NODULAR PRIMARIA ASOCIADA A SÍNDROME DE SJÖGREN.

López- Santamaría Castro C¹, Casado Calderón, MS¹, Guillén Sarmiento C¹, Cobos González E¹, Varea Calero D¹, Alonso Escobar N¹, Moreno Risco B¹, Crespo Nuñez C¹, Campano Val FJ¹, Ramos Fernández de Soria R¹, Cabanillas Nuñez Y¹, Rincón Ferrari MR¹, De la Maya Retamar MD¹, Groiss Buiza, J¹, Vagace Valero JM¹, Krsnik Castillo I², Rubio Fernández A³

¹Servicio de Hematología Hospital Universitario de Badajoz; ²Unidad de Amiloidosis Hospital Puerta de Hierro de Madrid; ³Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario de Badajoz

Introducción: La amiloidosis cutánea nodular primaria es una rara forma de amiloidosis de tipo AL que en la mayoría de los casos está limitada a la piel o al tejido subcutáneo. Es una forma inmunoglobulínica, cutánea y primaria, es decir, en la piel existe un clon de células plasmáticas que fabrican cadenas ligeras de inmunoglobulinas que degeneran a sustancia amiloide de tipo AL. La edad de presentación suele ser hacia los 65 años y es más frecuente en hombres. Puede estar asociada a síndromes mieloproliferativos o trastornos de tejido conectivo como el síndrome de Sjögren y el síndrome de CREST. Presentamos un caso asociado a síndrome de Sjögren.

Caso clínico: Paciente mujer de 55 años con antecedentes de hipotiroidismo y Síndrome de Sjögren diagnosticado en 2010. Hace 4 años refiere la aparición de máculas marrón-anaranjadas, nodulares no pruriginosas en regiones pretibiales (Foto 1) y en los últimos meses también en el tronco. Inicialmente valorada por Dermatología y etiquetada como púrpura anular tipo Majocchi siendo tratada con pentoxifilina sin cambios. Tras la nula respuesta se realiza biopsia de unas lesiones siendo compatible con amiloidosis AL. Nos la derivan a nuestro servicio para descartar afectación sistémica y valorar inicio de tratamiento.



Foto 1.

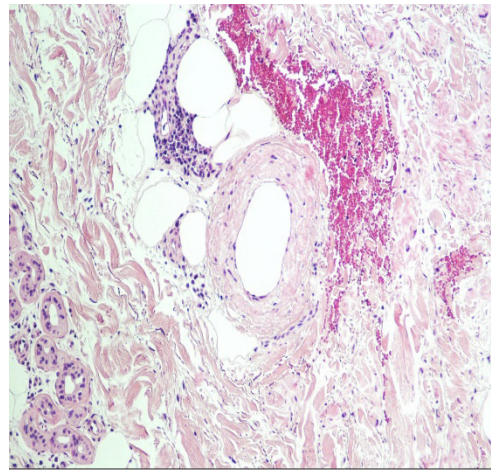


Foto 2. Hematoxilina-Eosina x10.

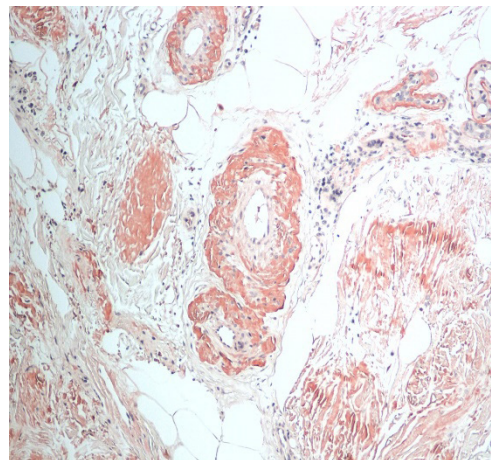


Foto 3. Rojo Congo x 10.

Pruebas complementarias: Hemograma: Hb: 11.5 g/dl, Leucocitos: 3500/mm³ (2000 neutrófilos), plaquetas: 255.000/mm³. VSG: 65 mmHg, Coagulación: normal. Bioquímica hepático renal: normal. Factor reumatoide: 47 U/ml., Ferritina: 44 mg/dl. Vitamina B12 y ácido fólico normales. Serología VIH, VHB, VHC negativa. Cuantificación de inmunoglobulinas :normales. Ratio K/L libre en suero: 1.47. Beta2microglobulina normal. Proteinograma sérico : sin picos monoclonales. Inmunofijación en suero y orina: negativas. TAC toracoabdominopélvico y RMN cardíaca: normales.

Aspirado y biopsia de médula ósea sin evidencia de infiltración por células plasmáticas ni amiloidosis.

Biopsia de piel: Se identifican depósitos de material de tipo amiloide en la dermis, tejido celular subcutáneo, pared de los vasos sanguíneos y en la membrana basal de las glándulas eccrinas.(Fotos 2 y 3). Además se observa un infiltrado linfoplasmocitario perivascular. Estudio IHQ: Amiloide A negativo, Amiloide P no valorable. Estudio CISH: Depósito Ig Lambda negativas en el depósitos de tipo amiloide. Se remite para valoración a la Unidad de Amiloidosis del Hospital Puerta de Hierro de Madrid donde dada la extensa afectación cutánea, se descarta la cirugía de las lesiones. Debido a que presenta lesiones de nueva aparición se recomienda tratamiento sistémico para tratar la neoplasia de células plasmáticas con esquema CyborD. La paciente recibe un total de 6 ciclos con muy buena tolerancia sin aparición de nuevas lesiones cutáneas. Actualmente con revisiones cada 4 meses sin evidencia de progresión sistémica.

Conclusiones: El manejo terapéutico de la Amiloidosis cutánea nodular primaria es difícil. Se han propuestos diversos tratamientos para mejorar la apariencia de las lesiones como la cirugía, láser CO2, crioterapia ... pero la tasa de recurrencia es alta ya que el depósito amiloide

llega hasta la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo. En los casos con afectación cutánea importante a varios niveles se debe valorar administrar tratamiento quimioterápico. Hasta un 20% de los casos pueden evolucionar a un mieloma o amiloidosis sistémica por lo que requieren un seguimiento prolongado.

PO-153

VALIDACIÓN DE LOS SCORES PRONÓSTICOS ISSWM Y R-IPSSWM EN PACIENTES CON MW EN EL HCUVA

Heredia Cano Ángela¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Serrano Jara Claudia¹, Sánchez Villalobos María¹, Leal Rubio Juan Diego¹, Torchia Esteban Marcos¹, Poveda García Andrea¹, Navarro Almenzar Begoña¹, Moraleda Jiménez José María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Hasta hace bien poco el sistema más validado para establecer el pronóstico en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) sintomática que inician tratamiento ha sido el International Prognostic Scoring System for Waldenström’s Macroglobulinemia (IPSSWM). En 2019 se desarrolló un sistema revisado, en uso ya en la práctica diaria, el Revised International Prognostic Score System for Waldenström’s Macroglobulinemia (R-IPSSWM). Nuestro objetivo fue validar dichos scores pronósticos en pacientes con MW sintomática en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes (N=37)

Características	Mediana (rango) o %
Edad (mediana)	77 (56-92)
Edad > 65 años	34 (91.9 %)
Edad > 75 años	21 (56.7 %)
Sexo varón	20 (54.1 %)
IPSS-MW	
Bajo	2/36 (5.6 %)
Intermedio	9/36 (25 %)
Alto	25/36 (69.4 %)
R-IPSS-MW	
Muy Bajo	2/36 (5.6 %)
Bajo	5/36 (13.9 %)
Intermedio	16/36 (44.4 %)
Alto	6/36 (16.7 %)
Muy alto	7/36 (19.4 %)
Genotipo	
MYD88WT	6 (16.2 %)
MYD88L265P	19 (51.4 %)
Unknown	12 (32.4 %)
Hemoglobina g/dL	10.3 (5-16.2)
Hemoglobina < 11.5 g/dL	20/36 (56.6 %)
Recuento plaquetario x10 ⁹ /L	201.0 (43-524)
Recuento plaquetario < 100 x10 ⁹ /L	6/36 (16.7 %)
IgM sérica mg/dL	1416.5 (219-6000)
IgM sérica > 7000 mg/dL	0/36 (0 %)
Albúmina sérica g/dL	4.1 (2.1-4.7)
Albúmina sérica < 3.5 g/dL	7/36 (19.4 %)
β2 microglobulina mg/L	3.96 (1.47-12.65)
β2 microglobulina > 3 mg/L	21 (58.3 %)
LDH IU/L	176 (66-348)

LDH > 250 IU/L	3 (8.3 %)
Infiltración en médula ósea (%)	16 (10-96)

Motivo de inicio de tratamiento de primera línea

Hemoglobina ≤ 10 g/dL	16 (43.2 %)
Síndrome constitucional o síntomas B	10 (27.0 %)
Hiperviscosidad	9 (24.3 %)
Neuropatía	7 (18.9 %)
Trombocitopenia	6 (16.2 %)
Adenopatías o megalias	5 (13.5 %)
Nefropatía	3 (8.1 %)
Anemia hemolítica autoinmune	2 (5.4 %)
Crioglobulinemia	1 (2.7 %)
Amiloidosis	1 (2.7 %)
Terapia de primera línea	
Ibrutinib	9/36 (25 %)
Rituximab + quimioterapia	16/36 (44.5 %)
Rituximab en monoterapia	7/36 (19.4 %)
Clorambucilo/ciclofosfamida +/- GC	4/36 (11.1 %)

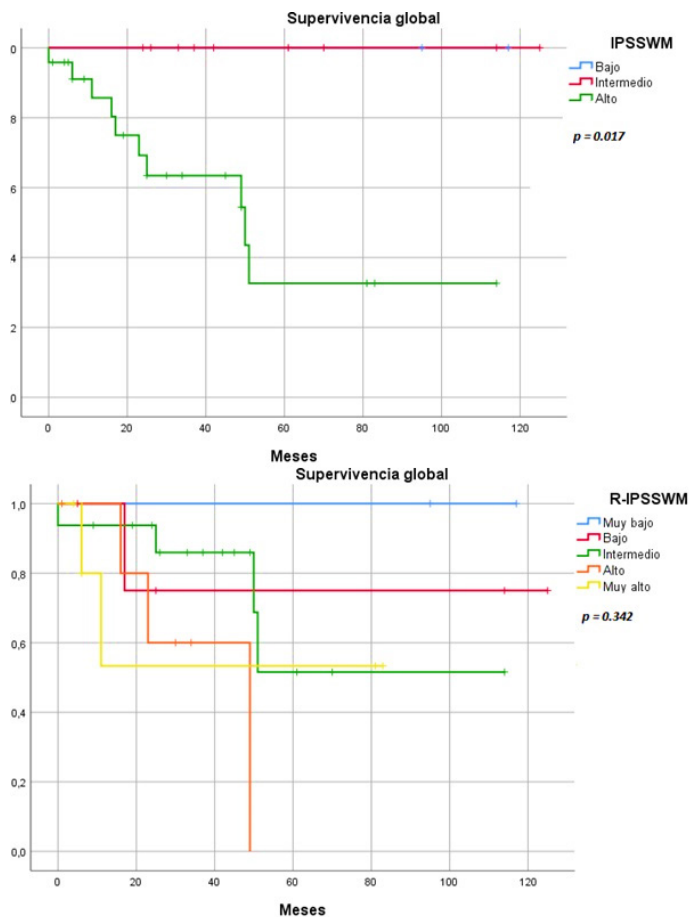


Figura 1. Supervivencia global en relación con los scores pronósticos.

Métodos: Se evaluaron todos los pacientes con MW sintomática que iniciaron tratamiento de primera línea en nuestro centro durante los años 2010-2021. De cada uno de los pacientes se calculó el IPSSWM y el R-IPSSWM, recogiendo de la historia clínica electrónica la edad, la hemoglobina, el recuento plaquetario, la concentración de IgM y la β2 microglobulina para el primero, y la edad, la LDH, β2 microglobulina

Tabla 2. Grupos en el R-IPSSWM y mortalidad a los 3 años por grupo.

Grupo R-IPSSWM	Pacientes (%)	Mortalidad a los 3 años (%)	Mortalidad a los 3 años en la literatura (%)
Muy bajo	5.6	0	0
Bajo	13.9	25	10
Intermedio	44.4	15	14
Alto	16.7	40	38
Muy alto	19.4	40	48

y la albúmina para el segundo, en el momento de inicio del tratamiento. Se calculó la supervivencia global (SG) en relación con los scores pronósticos y los resultados en términos de mortalidad a los 3 años en nuestra cohorte.

Resultados: Un total de 37 pacientes con MW sintomática inició primera línea de tratamiento durante el período 2010-2021. Las características basales de los pacientes pueden observarse en la Tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 31,5 meses la SG en relación al IPSSWM y la SG en relación al R-IPSSWM pueden observarse en la Figura 2. La tasa de mortalidad estimada a los tres años por grupo en el R-IPSSWM puede observarse en la Tabla 2.

Conclusiones: En nuestros pacientes el grupo de alto riesgo en el score IPSSWM tuvo una SG claramente inferior pero no hubo diferencias entre los grupos bajo e intermedio. Con respecto a la SG en relación con el score R-IPSSWM no encontramos diferencias significativas. La tasa de mortalidad estimada a los tres años en nuestros pacientes fue muy similar a la relatada en la literatura en los grupos muy bajo, intermedio y alto para el R-IPSSWM. El hecho de que el grupo de bajo riesgo tuviese una tasa de mortalidad estimada a los tres años mayor que el grupo de riesgo intermedio podría explicarse por otros factores como el tratamiento recibido, que en nuestros pacientes puede haber tenido mayor peso (más pacientes con un riesgo intermedio recibieron rituximab más quimioterapia).

PO-154

DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Almela Gallego Agata¹, Fernandez Ferrero Silvia¹, Escalante Barrigón, Fernando¹, Vidal Manceño, María Jesús¹, Castellanos Alonso Marta¹, De las Heras Rodríguez, Natalia¹, Padilla Conejo Irene¹, Gilabert Gutierrez Carmen¹, Herrero del Pozo Estefanía¹, Ramos Ortega, Fernando¹, Rodríguez García, Jose Antonio¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: En la actualidad, el diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström se basa en el hallazgo de una gammapatía monoclonal IgM en suero a cualquier concentración y la infiltración en médula ósea por un linfoma linfoplasmocítico, que según la Organización Mundial de la Salud se define a su vez como una neoplasia de linfocitos B pequeños, linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas que además de infiltrar la médula ósea pueden afectar los ganglios linfáticos y el bazo. Analizar las características demográficas, clínicas y biológicas de los pacientes diagnosticados de MW en nuestro centro y analizar el impacto de ciertas variables al diagnóstico en la supervivencia de los pacientes con MW.

Materiales y Métodos: Se realiza un estudio observacional retrospectivo de los pacientes con MW diagnosticados en nuestro área de salud entre 1992 y diciembre de 2021, 93 pacientes cumplían criterios de MW. Se excluyeron 5 pacientes por pérdida de seguimiento. Se estratificó a los pacientes según el riesgo con el International Prognostic Score System for Waldenström macroglobulinemia (IPSSMW) 45, que considera 5 factores pronósticos: edad > 65 años, Hb = 11,5 g/dL, plaquetas = 100.000/uL, β 2-microglobulina > 3 mg/dL e IgM > 7 g/dL, siendo considerados de riesgo bajo con 0-1 punto, intermedio con 2 puntos o > 65 años y alto con > 2 puntos. Se analizan las características basales de los pacientes y se evalúa la mortalidad en relación con estas variables y el tiempo transcurrido hasta el evento. Para ello utilizamos un modelo

Tabla 4. Características clínicas y biológicas de los pacientes con MWa y MWs.

Características	MW asintomática n=33	MW sintomática n=55
Edad, años (rango)	75 (55-94)	74 (41-92)
Sexo, varón/mujer, nº	20/13	34/21
IgM monoclonal, g/dL (rango)	1 (0.1-5.76)	2.66 (0.3-9)
Inmunoparesia, nº (%)	14 (42%)	38 (69%)
Albúmina, g/dL (rango)	4.2 (2.4-4.7)	3.5 (1.9-4.7)
Hemoglobina, g/dL (rango)	13 (6-15.6)	10.4 (4.3-15.5)
Anemia, Hb \leq 11.5 g/dL (nº (%))	8 (24%)	35 (63%)
Recuento plaquetas, $\times 10^9$ /L	249 (111-462)	198 (3-547)
Trombopenia, plaquetas $< 100 \times 10^9$ /L (nº (%))	0 (0%)	8 (14%)
β 2-microglobulina, mg/L (rango)	2.56 (1-18)	3.47 (1.6-14.6)
LDH, UI/L (rango)	272 (90-414)	274 (126-635)
VSG (rango)	34 (6-121)	81 (5-140)

Tabla 5. Estratificación de riesgo según IPSSMW en los pacientes con MWa y MWs.

Riesgo según IPSSMW	MW asintomática n=33	MW sintomática n=55
Bajo (%)	5 (15%)	8 (14.5%)
Intermedio (%)	23 (69.6%)	26 (47.2%)
Alto (%)	5 (15%)	21 (38%)

de regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox, que tiene en cuenta, además de la ocurrencia del suceso, el tiempo que tarda en producirse. Se registró el tratamiento administrado a los pacientes con MWs y el tipo de respuesta. Los datos los hemos representado mediante tablas y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: De los 88 pacientes con diagnóstico de MW, el 37.5 % eran asintomáticos al diagnóstico (n=33) y el 62.5 % eran sintomáticos (n=55). La mediana de edad al diagnóstico fue igual entre los diagnosticados de MWa y MWs (75-74 años). Es más frecuente en varones. En los pacientes con MWs el hallazgo analítico más frecuente fue la anemia (Hb = 11.5 g/dL), presente en el 63% de los pacientes. La trombopenia (plaquetas < 100x10⁹/L) se detectó en el 14%. El valor del componente monoclonal IgM fue más elevado en los pacientes con MWs vs MWa (mediana 1 g/dL vs 2.66 g/dL, respectivamente). La inmunoparesia fue más frecuente en los pacientes con MWs vs MWa (69% vs 42%). Los pacientes con MW sintomáticos tienen riesgo de muerte en un factor de 26,4% sobre los asintomáticos. A mayor edad aumenta el riesgo (HR) en un factor de 5,80%. Ser varón aumenta el riesgo en un factor de 5,56%. En los pacientes en la categoría de alto riesgo según el IPSSMW aumenta el riesgo en un factor de 111,17%. Ser tratado con Rituximab disminuye el riesgo en un factor de 46,29%

Conclusiones: Los pacientes con MW sintomáticos, la edad al diagnóstico, ser varón, y la categoría de alto riesgo según el IPSSMW son factores pronósticos adversos y se asocian, por tanto, a mal pronóstico. Los pacientes tratados con Rituximab (en cualquier línea) tienen menor riesgo de muerte que los que no lo reciben y se asocia, por tanto, a un buen pronóstico.

PO-155

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Meseguer Martínez Elena¹, Francés Aracil, Eva¹, Cortés Ortega Omara¹, Ortiz Salvador Pedro¹, Pérez Serrano Sergio¹, Ribas García Paz¹, Fernández Llavador M^a José¹, Panero Ruiz Miriam¹, Fernández Zarzoso Miguel¹, Donato Martínez Eva¹, Marco Buades Josefa¹, García Feria Ana¹, Cejalvo Andújar M^a José¹, Juan Marco M^a Luz¹, Tolosa Muñoz Alejandra¹, Tejada Chaves Christian¹, Beltrán Gómez Elena¹, Sayas Lloris M^a José¹

¹Hospital Doctor Peset

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B poco común caracterizado por infiltrado linfoplasmocítico en médula ósea y presencia de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal en suero. Se clasifica en MW sintomática (MWs) y asintomática (MWa). La inmunoparesia ha sido descrita como un factor de riesgo de progresión a MWs, quedando por determinar su impacto

sobre la supervivencia global (SG). La mutación *MYD88* L265P se encuentra en un 90% de los pacientes siendo negativa en una pequeña proporción (7%), lo cual se relaciona con peor respuesta a Ibrutinib y SG más corta. Presentamos los casos de MW diagnosticados en nuestro centro analizando sus características, evolución y pronóstico.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, monocéntrico. Se recogen los pacientes diagnosticados de MW en un hospital terciario de la Comunidad Valenciana entre 2000-2021. Se definió inmunoparesia como el descenso por debajo del límite inferior de la normalidad de una o dos inmunoglobulinas policlonales (IgA < 66 mg/dl y/o IgG < 680 mg/dl).

Resultados: Se revisan 34 pacientes, 18 varones y 16 mujeres. La edad media (rango) fue de 67,82 años (46-86). Trece (38%) se clasificaron como MWs y 21 (62%) como MWa. El 67% progresaron a MWs en una media (rango) de 28 meses (3-159). Al diagnóstico, el 35% tenía anemia, el 9% neuropatía periférica, el 6% síntomas B y el 3% crioglobulinemia sintomática. La media del nivel de IgM monoclonal en suero fue de 3146 mg/dl (531-9980). Del total de pacientes, el 65% presentaron inmunoparesia de 1 y 2 isotipos, 50% y 15% respectivamente. La media de supervivencia de los pacientes con inmunoparesia de 1 y 2 isotipos (122 y 114 meses respectivamente) fue menor que los pacientes sin inmunoparesia (168 meses) ($p=0,4$) (Figura 1). Entre los asintomáticos que progresan el 71% presentaron inmunoparesia de 1 o 2 isotipos. La mutación *MYD88* L265P se detectó en el 53% de los casos mientras que en el 15% no se detectó. La media de supervivencia del grupo *MYD88mut* y *MYD88WT* fue de 170 y 136 meses respectivamente ($p=0,2$) (Figura 2). El tratamiento más utilizado fue Rituximab en monoterapia (60%), seguido de Rituximab/Bendamustina (RB) (11%). Otros tratamientos se detallan en la Tabla 1. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 26%. El porcentaje total de recaída fue del 44%, 50% de los que recibieron Rituximab y 33% de los que recibieron RB. Las recaídas tuvieron lugar tras más de 1 año de tratamiento (media 31 meses). La mortalidad global fue del 41% y dentro del grupo de pacientes

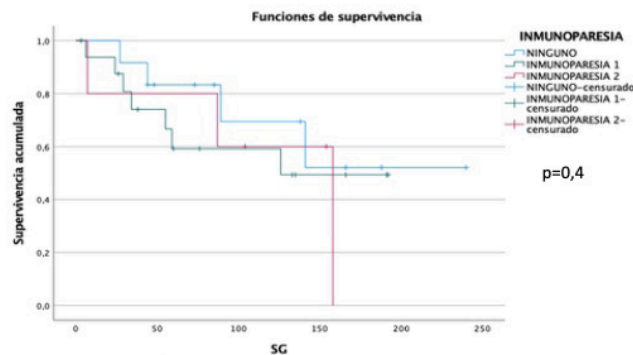


Figura 1. SG de los pacientes con inmunoparesia de 1 o 2 isotipos y sin inmunoparesia.

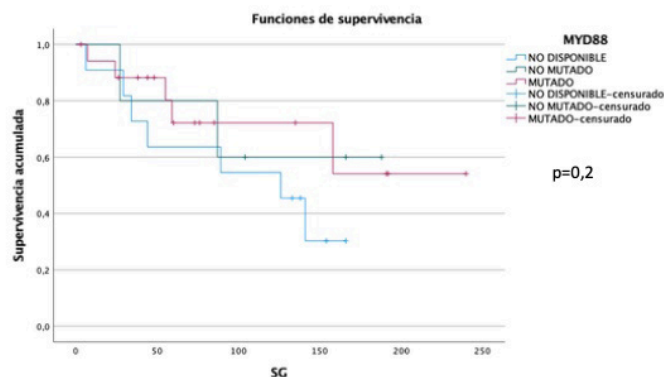


Figura 2. SG de los pacientes con *MYD88mut* vs *MYD88WT*

Tabla 1. Características de los pacientes con MW	
Características demográficas	
Edad, años: media (rango)	67,82 (46-86)
Sexo, n (%)	
Varón	18 (53)
Mujer	16 (47)
Entidad, n (%)	
MW asintomática	21 (61,8)
MW sintomática	13 (38,2)
Características clínico-analíticas	
Nivel de IgM en suero, mg/dl: media (rango)	3146 (531 - 9980)
Nivel de IgG en suero, mg/dl: media (rango)	846,74 (149 - 2500)
Nivel de IgA en suero, mg/dl: media (rango)	90,03 (8 - 341)
IPSSWM, n (%)	
Bajo	10 (29,4)
Intermedio	9 (26,5)
Alto	15 (44)
rIPSSWM, n (%)	
Muy bajo	6 (17,6)
Bajo	9 (26,5)
Intermedio	10 (29,4)
Alto	8 (23,5)
Muy alto	1 (3)
Grupos genéticos, n (%)	
<i>MYD88mut</i>	18 (53)
<i>MYD88 WT</i>	5 (15)
No disponible	11 (32)
Esquemas de tratamiento, n (%)	
RB	3 (11)
Ibrutinib	1 (4)
DRC	2 (7)
R-CHOP y similares	1 (4)
Rituximab monoterapia	16 (60)
QT sin rituximab	2 (7)
Otro	2 (7)
Sin tratamiento	7 (21)
Pacientes que reciben 1ª línea de tratamiento n, (%)	
Respuesta n, (%)	
TRG (≥ MBRP)	7 (26)
RC	5 (18,5)
MBRP	2 (7,4)
RP	13 (48,2)
RM	3 (11,1)
EE	2 (7,4)
Progresión	2 (7,4)
Recaída tras 1ª línea de tratamiento	12 (44)

IPSSWM: Sistema Pronóstico Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström; rIPSSWM: Sistema Pronóstico Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström revisado; *MYD88mut*: *MYD88* mutado; *MYD88 WT*: no mutado; RB: rituximab/bendamustina; DRC: dexametasona, rituximab, ciclofosfamida; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; MBRP: muy buena respuesta parcial; RP: respuesta parcial; RM: respuesta mínima; EE: enfermedad estable.

tratados correspondió al 37%. Ésta última fue debida a infecciones en el 50% de los casos y el otro 50% no se relacionó con la MW ni su tratamiento.

Conclusión: Como se describe en la literatura, en nuestra serie la edad media al diagnóstico fue > 65 años, más de la mitad de los casos fueron asintomáticos y el síntoma más frecuente fue la anemia. Nuestra serie muestra una menor supervivencia de los pacientes con inmunoparesia y reproduce el impacto negativo sobre la SG de *MYD88WT* sin observarse diferencias estadísticamente significativas, para lo cual se precisaría mayor tamaño muestral.

PO-156

ESTUDIO DE EFICACIA EN VIDA REAL DE LOS DISTINTOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM SINTOMÁTICA EN EL HCUVA

Heredia Cano Ángela¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Serrano Jara Claudia¹, Sánchez Villalobos María¹, Leal Rubio Juan Diego¹, Torchia Esteban Marcos¹, Poveda García Andrea¹, Navarro Almenzar Begoña¹, Moraleda Jiménez José María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La evidencia respecto a la eficacia en primera línea de los distintos esquemas de tratamiento en la Macroglobulinemia de Waldenström (MW) sintomática con estudios randomizados es escasa. El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la eficacia en vida real de los esquemas más utilizados en primera línea en pacientes con MW sintomática en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), comparando tasas de respuesta, respuesta mayor (RM) y respuesta global (RG), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y los acontecimientos adversos de grado 3 o mayor (AA=g3).

Métodos: Se evaluaron todos los pacientes con MW sintomática que iniciaron tratamiento de primera línea en nuestro centro durante los años 2010-2021. Los esquemas de tratamiento evaluados fueron clasificados en: ibrutinib, rituximab más quimioterapia (R+), que incluyó Ciclofosfamida-Rituximab-Dexametasona (CRD) y Rituximab-Bendamustina (RB), rituximab en monoterapia (R), y tratamiento de soporte (TS), que incluía clorambucilo o ciclofosfamida en monoterapia o con corticoides y tratamiento paliativo.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de los pacientes (N=37).

Características	
Edad	
Mediana (rango) -- años	77 (56-92)
≥ 75 años -- no. (%)	22 (59.5)
Sexo varón -- no. (%)	
	20 (54.1)
IPSS-MW -- no./total no. (%)	
Bajo	2/36 (5.6)
Intermedio	9/36 (25)
Alto	25/36 (69.4)
R-IPSS-MW -- no./total no. (%)	
Muy Bajo	2/36 (5.6)
Bajo	5/36 (13.9)
Intermedio	16/36 (44.4)
Alto	6/36 (16.7)
Muy alto	7/36 (19.4)
Genotipo -- no. (%)	
MYD88WT	6 (16.2)
MYD88L265P	19 (51.4)
Unknown	12 (32.4)
Mediana linfoplasmositos en médula ósea (rango) -- %	
	16 (10-96)
Tipo de infiltración en biopsia de médula ósea -- no. (%)	
Intersticial	5 (13.5)
Paratrabecular	3 (8.1)
Sin especificar	7 (18.9)
No hecha	14 (37.8)
Citopenias	
Hemoglobina ≤ 10 g/dL	16/36 (44.4)
Recuento plaquetario ≤ 100 x10 ⁹ /L	6/36 (16.7)
Neutrófilos absolutos ≤ 1.5 x10 ⁹ /L	1/36 (2.7)
Mediana hemoglobina (rango) -- g/dL	10.3 (5-16.2)
Mediana β2 microglobulina (rango) -- mg/L	3.96 (1.47-12.65)
Mediana IgM sérica (rango) -- mg/dL	1416.5 (219-6000)
Cadena ligera Kappa -- no. (%)	32 (86.5)
Velocidad de sedimentación globular (rango) -- mm/h	50 (7-140)
Mediana proteína C reactiva (rango) -- mg/L	0.57 (0.04-6.81)
Mediana albúmina (rango) -- g/dL	4.1 (2.1-4.7)
Enfermedad extramedular -- no. (%)	
Adenopatías	6 (16.2)
Esplenomegalia	3 (8.1)
Alteraciones visuales y/o fondo de ojo alterado -- no. (%)	
	9 (24.3)
Hiperviscosidad -- no. (%)	
	6 (16.2)

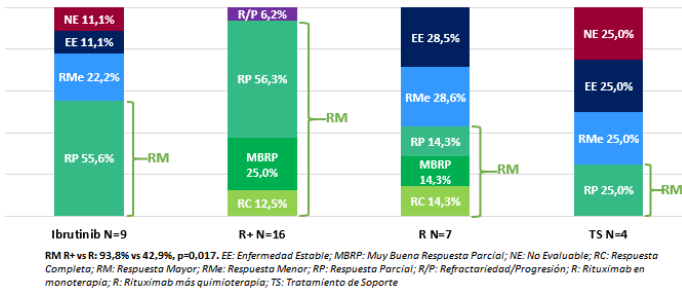


Figura 1. Mejor respuesta en los cuatro grupos de tratamiento evaluados.

Resultados: Un total de 37 pacientes con MW sintomática inició primera línea de tratamiento durante el período 2010-2021. Las características basales de los pacientes pueden observarse en la Tabla 1. Las tasas de respuesta pueden observarse en la Figura 1. Hubo diferencias significativas en la RM en el grupo R+ frente a R ($p = 0,017$). Con una mediana de seguimiento de 31,5 meses la SLP y la SG pueden observarse en la Figura 2, con diferencias significativas entre los esquemas. También se observaron diferencias significativas en los AA=g3 entre el grupo R+ y R (50% vs 0%, $p = 0,049$).

Conclusiones: En nuestros pacientes se demostró que la asociación de rituximab a quimioterapia conlleva a un incremento de la RM con respecto al uso de rituximab en monoterapia. Sin embargo, la SLP y la SG fueron mayores para el grupo R. Esto puede explicarse por el hecho de que estos pacientes presentaban un score pronóstico menor que el

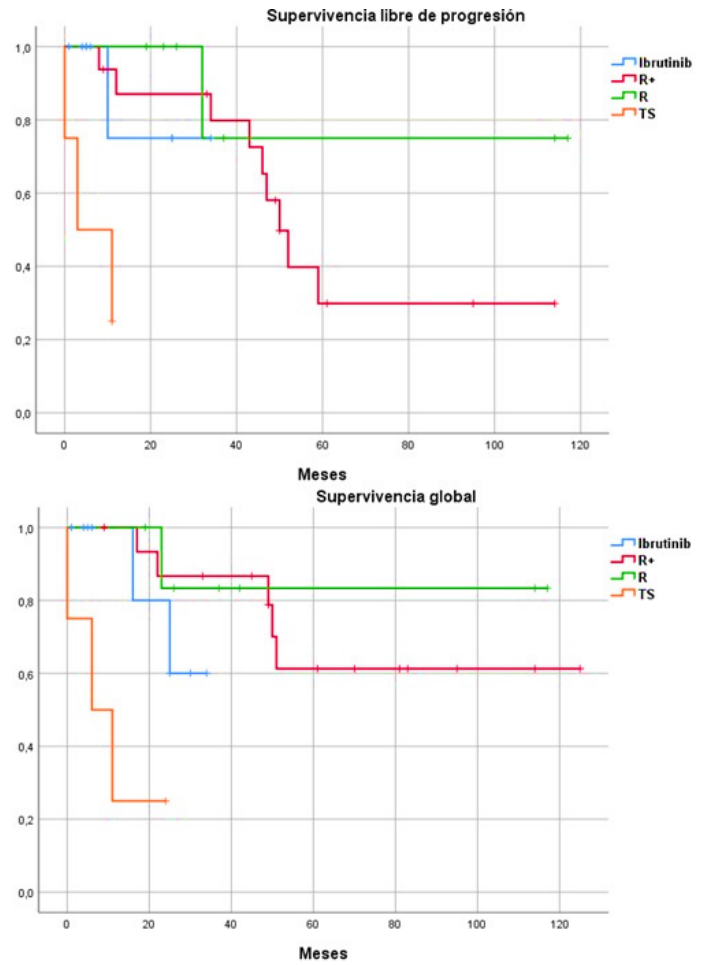


Figura 2. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los cuatro grupos de tratamientos evaluados.

resto de grupos evaluados. En nuestra cohorte, el grupo ibrutinib no demostró mayor eficacia que el resto de esquemas probablemente por el pequeño tamaño muestral y el escaso seguimiento en este grupo.

PO-157

DARATUMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gil Alós Daniel¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Manso Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Ñíguez García Rodrigo¹, Zamanillo Herreros Irene¹, Alonso Fernández Rafael Alberto¹, Sánchez Pina Jose María¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: La amiloidosis de cadenas ligeras (AAL) es una enfermedad sistémica dentro del espectro de las gammopatías monoclonales donde un clon de células plasmáticas produce un exceso de cadenas ligeras anómalas que en combinación con material amiloide tiende al depósito en los tejidos, siendo los órganos más frecuentemente afectados el riñón, corazón, hígado y sistema nervioso periférico. La sintomatología dependerá fundamentalmente del órgano afecto¹.

La AAL es una enfermedad con una elevada tasa de mortalidad. No obstante, existen varios estudios que demuestran que el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 como Daratumumab mejora el pronóstico en esta enfermedad, por lo que este fármaco se está imponiendo en el tratamiento de primera línea².

Objetivo: Revisar la experiencia en nuestro centro de pacientes con amiloidosis AL que han recibido tratamiento con Daratumumab y describir nuestros resultados en términos de eficacia y seguridad.

Tabla 1. Correlación entre el grado de respuesta hematológica y respuesta de órgano

Resp Hem \ Resp Órg	RC	MBRP	RP	EE
RC EMR -	1	3	1	0
RC EMR +	3	3	0	0
MBRP	1	3	0	1

Resp Hem: Respuesta Hematológica. Resp órg: Respuesta de órgano (incluyendo renal y cardíaca). RC: Respuesta completa. MBRP: Muy buena respuesta parcial. RP: Respuesta parcial. EE: Enfermedad estable. EMR: Enfermedad mínima residual.

Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva mediante revisión de historia clínica electrónica datos de pacientes con amiloidosis AL tratados con Daratumumab en nuestro centro entre 2020 y 2022. Las variables cualitativas se describen en términos de frecuencia y las cuantitativas con la mediana y el rango intercuartílico. Las respuestas de órgano se clasificaron según su profundidad en respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial o ausencia de respuesta.

Resultados: Se recogieron un total de 13 pacientes, 10 de los cuales fueron diagnosticados concomitantemente de mieloma múltiple. El 70% de los pacientes eran mujeres y la mediana de edad fue de 67 años (58 - 79). El esquema de tratamiento más frecuente fue CyBorD-Daratumumab (10 pacientes), recibiendo el resto esquemas alternativos (DRd, DVd, monoterapia Daratumumab).

Al diagnóstico el 92% de los pacientes tenía afectación renal con una proteinuria de 1.8 g/24h (1.3- 4.9), y el 53% tenían afectación cardíaca mediante pruebas de imagen, siendo el NT-proBNP de 2017 pg/nl (1913.5 - 5909) y la TnT de 80 ng/l (59.9 - 205.6). La diferencia de cadenas ligeras libres fue de 385.6 mg/l (92.2 - 1902.5).

En términos de eficacia, la tasa de respuesta global hematológica fue del 100% alcanzando el 60% una respuesta completa hematológica (RCh), la mitad de estos con enfermedad mínima residual negativa (EMR), con una mediana de tiempo hasta la RCh de 4 meses. En los pacientes con afectación renal, el 35% alcanzó RC renal con una mediana de 13 meses y el 55% una MBRP. Con respecto a la afectación cardíaca, el 14% alcanzó RC cardíaca y el 57% MBRP. De los pacientes con RCh, el 88% alcanzó MBRP o mejor a nivel de órgano, sin diferencias según EMR (Tabla 1).

Los principales efectos adversos fueron reacciones relacionadas con la administración de Daratumumab, la mayoría de carácter leve (grado 1), excepto un caso que presentó una reacción anafiláctica con la primera administración y que, por balance beneficio-riesgo, completó tratamiento mediante protocolo de desensibilización. Dos pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento con CyBorD-Daratumumab por toxicidad hematológica.

Conclusiones: El Daratumumab es un tratamiento efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la AAL que ha supuesto una mejora tanto en la tasa de respuesta globales como en la profundidad de la respuesta a nivel hematológico y a nivel de órgano.

Bibliografía

- Palladini G et al. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020 Dec 3;136(23):2620-2627.
- Palladini G et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of AN-DROMEDA. *Blood*. 2020 Jul 2;136(1):71-80.

PO-158

SBCMA: IMPLEMENTACIÓN DE SU DETERMINACION EN NUESTRO LABORATORIO

Alberdi García del castillo Cristina¹, García Moreira Vanessa², Carballo Beltrán David³, Cepeda Piorno Javier², Martínez Rodríguez Silvia⁴, Chávez Collazos Paula², Andrés Hernández Noelia², González García Esther²

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²Hospital Universitario de Cabueñes-Gijón (HUCAB); ³Instituto de Investigación sanitaria del Principado de Asturias (ISPA); ⁴Menarini Diagnósticos S.A

Introducción: El antígeno de maduración de células B (BCMA), pertenece a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral y se expresa preferentemente por linfocitos B maduros y células plasmáticas.

La BCMA sérica está elevada en pacientes con mieloma múltiple (MM) y podría representar una nueva herramienta de pronóstico y seguimiento. Por tanto, la medición de los niveles séricos de BCMA constituyen un nuevo parámetro a considerar en la práctica habitual de los pacientes con MM porque pueden predecir tanto la supervivencia libre de progresión (PFS) como la supervivencia general (OS), sin embargo, su determinación resulta difícil de implementar y estandarizar en los laboratorios.

Objetivos: Validar nuestra técnica para determinar los niveles del sBCMA para poder utilizarlo como biomarcador útil para identificar pacientes con SMM (mieloma smoldering) con mayor riesgo de progresión a MM (mieloma múltiple) independientemente de los modelos de riesgo establecidos.

Material y Métodos: Se seleccionaron consecutivamente por orden de llegada los sueros de pacientes al servicio de Análisis Clínicos, el número total de muestras fueron 61. De ésta muestras se dividieron en grupo control y Mieloma Smoldering (SMM). Los criterios de inclusión del Grupo Control fueron: proteinograma normal en suero y orina, cadenas ligeras libres en suero normales, no criterios CRAB, ni pruebas de autoinmunidad (ANAs) positivos.

La técnica se basó en un ELISA tipo sandwich. Las muestras fueron procesadas en el autoanalizador ELITE APP22 (Menarini) con el Kit de reactivos Human BCMA/TNFRSF17 (RD System). Viendo que los resultados se salían de los límites de linealidad de la recta patrón, se requirió una dilución previa de las muestras al 1/50 con Reagent Diluent.

Resultados: Analizamos los niveles de sBCMA en muestras almacenadas pacientes con 25 SMM (smoldering) y 36 sanos. Los niveles basales de sBCMA fueron más elevados en la cohorte de pacientes con SMM 59ng/ml frente a la media de pacientes del grupo control fue 37,19 ng/mL.

En el grupo de pacientes SMM, se rechazaron los valores extremos por presentar interferencia con otras patologías asociadas y otros tratamientos no relacionados con su gammapatía monoclonal.

Conclusiones: Basándonos en nuestros resultados podemos concluir que es necesario un grupo de pacientes superior para poder aplicar los resultados, requiriendo una validación independiente aunque sugieren que sBCMA puede ser un biomarcador útil para identificar pacientes con gammopatías monoclonales/MMS con mayor riesgo de progresión a MM .

La medición de sBCMA en los Hospitales no se encuentra implementada como técnica habitual, aunque la necesidad de tratamientos para el MM con nuevos mecanismos de acción nos puede obligar a su estandarización

Se necesita seguir estudiando con un mayor volumen de muestras para la validación de la técnica en nuestro laboratorio, y poder así incorporar la técnica para el seguimiento de los pacientes.

SEHH - GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

PO-159

EVALUACIÓN DE LA E-CONSULTA HEMATOLOGICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Martínez Barranco Pilar¹, Trelles Martínez Roberto¹, García Roa María², Paniagua Tarancón Ángel¹, Herrero de Egaña Pérez Helena¹, Elia Pérez Fernández¹, Villalón Blanco Lucía¹, Ricard Andrés María Pilar¹, Arribalzaga Juaristi Karmele¹, Peñalver Párraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ²Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Introducción: La telemedicina brinda la posibilidad de prestar atención médica no presencial de varias maneras. La interconsulta médica virtual asincrónica o e-consulta es un procedimiento mediante el cual, a petición del médico de familia, otro médico especialista revisa la historia electrónica del paciente y realiza recomendaciones sobre asistencia y tratamiento utilizando una plataforma web segura. Según la literatura, los médicos de Atención Primaria (MAP) consideran que la e-consulta tiene un alto valor formativo y les ayuda en la toma de decisiones. Además, la e-consulta evita al paciente visitas innecesarias al hospital, lo que promueve un acceso más rápido a la atención especializada cuando es necesario, al disminuir los tiempos de espera. En consecuencia, aumenta la eficiencia del proceso. El objetivo de este estudio es analizar las e-consultas remitidas a Hematología de adultos de nuestro centro en el año 2021.

Métodos: Estudio de corte transversal de las e-consultas realizadas por los MAP a Hematología de adultos del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) a través de la plataforma web SIPE durante 2021. El acceso a las e-consultas se realizó a través de la historia electrónica SELENE.

Resultados: En 2021, nuestro hospital tenía adscritos siete Centros de Salud con 86 médicos de familia y dio cobertura a 170.817 personas. De todas las especialidades, Hematología fue la más consultada (21% promedio anual del total de e-consultas del HUFA). Ese año se enviaron a Hematología de adultos un total de 994 e-consultas. La mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (RIQ: 45-75) y la mayoría eran mujeres (55%). Los motivos de consulta (MC) más frecuentes fueron poliglobulia (14.1%), mal control de la anticoagulación oral (10.6%), alteración en las pruebas de coagulación/sangrado (8.7%) y trombopenia (8.1%) (Gráfico 1). Del total de e-consultas recibidas, 518 (52.1%) fueron alta resolución, 443 (44.6%) se derivaron a la consulta de hematología y 33 (3.3%) a otras especialidades (Gráfico 2). De los pacientes derivados a hematología, el 48.2% fueron dados de alta y el 51.8% continuaron seguimiento. La mayor parte de las linfocitosis (43%), SLP (66.7%), trombocitosis (55%) y GMSI (94.4%) se siguieron en Hematología mientras que la mayoría de las poliglobulias (59.3%), malos controles de la anticoagulación oral (57.1%) y trombopenia (56.8%) no precisaron derivación. Como indicadores del buen funcionamiento de la e-consulta presentamos un porcentaje de re-consultas por el mismo motivo en el mismo año, del 4.5% (45/994) y un tiempo de respuesta, óptimo. En este sentido, el 96,5% de las e-consultas se respondieron en menos de 72h, y el 74%, en menos de 24h.

Conclusiones: Las e-consultas resuelven de forma efectiva las interconsultas de los MAP dirigidas a Hematología como lo demuestra una tasa global de altas del 73.94%, con solo un 4.5% de re-consultas. Los MC más frecuentes en nuestra serie son la poliglobulia y el mal control de la anticoagulación oral. Mencionar que el 5.8% de las e-consultas estuvieron relacionadas con el posible riesgo trombótico de la vacuna adenoviral frente a SARS-CoV-2, y todas fueron alta resolución. Destacar el alto grado de satisfacción de los MAP, que consideran la e-consulta una buena herramienta educacional.

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

PO-160

E-CONSULTA EN HEMATOLOGÍA: LA ERA DE LA TELEMEDICINA

Trelles Martínez Roberto Oswaldo¹, Arribalza Juaristi Karme¹, García Roa María¹, Martínez Barranco Pilar¹, Villalón Blanco Lucía¹, Ricard Andres Pilar¹, Paniagua Tarracon Angel¹, Herrero de Egaña Pérez Helena¹, Fabero Jimenez Aurora¹, Fabero Jimenez Aurora¹, Peñalver Parraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Introducción: La pandemia por SARS-CoV-2 ha impulsado la implementación de las tecnologías en el Sistema Sanitario Público. No obstante, ya desde el año 2019 estaba instaurándose progresivamente en la Comunidad de Madrid una rama de la telemedicina: la eConsulta(EC). En nuestro caso, esta forma de telemedicina permite al médico de atención primaria solicitar valoraciones presenciales y/o resolver dudas sobre alteraciones clínico-analíticas de un paciente (Figura 1). Esto se realiza a través de una aplicación informática que permite una vía de contacto directa y asíncrona con el especialista. En este trabajo presentamos nuestra experiencia desde la instauración de este sistema en el servicio de hematología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) de la Comunidad de Madrid.

Materiales: Estudio de cohortes longitudinal retrospectivo realizado de los años 2019-2021 de los pacientes valorados en primera consulta de hematología (HEM-PRI) y mediante la EC. Se recogieron los datos de la plataforma web SIPE mediante el programa Selene. Desde la Dirección de Continuidad Asistencial se lanzó una encuesta para valorar el grado de satisfacción de los médicos, tanto de Primaria como del hospital, involucrados en esta actividad.

Resultados: El HUFA cubre una población de 170.817 personas atendidas por 7 centros de salud. Durante los años 2019, 2020 y 2021 valoramos presencialmente en HEM-PRI a 1789, 1138 y 1104 pacientes y se realizaron 91, 650 y 984 EC respectivamente (Figura 2). El tiempo de respuesta fue < 24h en el 79% de las EC y solo un 3,5% se contestó en >72h. El 44,6% se citaron en nuestra consulta para valoración presencial y en menos del 5% de las EC no citadas en hematología, se solicitó una nueva EC por el mismo motivo. Los beneficios y las áreas



Figura 1. Flujo de trabajo entre medicina primaria y hematología mediante e-consulta en HUFA

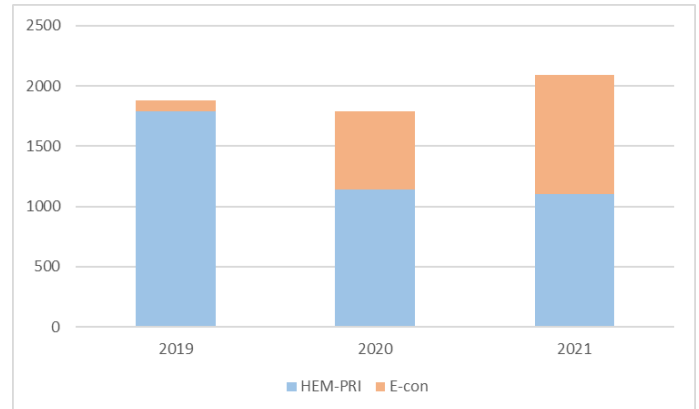


Figura 2. Primeras visitas en consulta presencial y eConsultas realizadas en hematología durante 2019-2021.

Tabla 1. Opiniones más frecuentes de los médicos de atención primaria y hematología en cuanto a su experiencia con la eConsulta en HUFA.

Ventajas/Beneficios	Áreas de mejora/dificultades
Aclarar dudas en plazos acotados	Flujo unidireccional (primaria-> hospital)
Disminución de la derivación y de las listas de espera en hematología	Uso inadecuado para gestionar pruebas/citas pendientes
Evita desplazamientos innecesarios del paciente al hospital	El paciente desea en ocasiones ser valorado directamente por el especialista hospitalario

de mejora más frecuentemente referidas por los médicos encuestados se reflejan en la Tabla 1.

Conclusiones: La EC ha crecido de manera exponencial desde su implantación en el año 2019. Esto ha permitido disminuir las valoraciones presenciales en el servicio de hematología (Figura 2). El funcionamiento eficaz de la EC en hematología está basado en la objetividad que ofrece el hemograma y a que la alteración del mismo ante situaciones intercurrentes provocaba en años anteriores muchas consultas presenciales innecesarias.

Bajo nuestra experiencia, la implementación de esta aplicación mejora el flujo de trabajo de nuestro servicio, disminuye costes económicos y acorta las listas de espera. Asimismo, tiene un componente formativo para los médicos de atención primaria e incluso un impacto positivo en el medio ambiente, al disminuir la emisión de carbono de aquellos pacientes no desplazados al hospital.

PO-161

CIRCUITO DE ATENCIÓN AMBULATORIA PARA PACIENTES HEMATOLÓGICOS AFECTOS DE COVID-19.

Solé Rodríguez María¹, Pérez García Pilar¹, Domínguez Rodríguez Juan Francisco¹, Díaz Roldán Blanca¹, Vázquez Díaz María Sofía¹

¹HU Juan Ramón Jiménez

Introducción: La enfermedad Covid-19 apareció en diciembre de 2019 provocando posteriormente una pandemia y generando nuevos retos tanto asistenciales como de gestión clínica, siendo los pacientes hematológicos una población especialmente vulnerable (infecciones más graves y prolongadas). Desde el Ministerio de Sanidad se han aprobado sucesivas estrategias de priorización de tratamiento en pacientes vulnerables con síntomas leves de Covid-19 (como la administración de Remdesivir en los primeros 7 días de síntomas). La necesidad de administrar este tratamiento por vía intravenosa así como transfusiones en estos pacientes que no pueden acudir a los circuitos habituales de atención por ser contagiosos hizo que en un primer momento fuesen atendidos en los servicios de urgencias e incluso que tuviesen que ingresar por criterios logísticos y no clínicos en “áreas Covid”. De ahí surgió la necesidad y la puesta en marcha de un Hospital de Día Médico Covid (HDMC) en nuestro centro.

Material y métodos: Descripción del circuito de HDMC e identificación de pacientes hematológicos atendidos en el mes de abril de 2022 en los sistemas de información del centro con revisión posterior de sus historias clínicas para evaluar los resultados preliminares en términos de reducción de ingresos y estancias en urgencias un mes después de su puesta en marcha.

Resultados: El circuito comienza con un díptico informativo (Imagen 1) que se les da a todos los pacientes hematológicos en consultas y en hospitalización (también se dispone de cartelería) para informarles de que deben llamar a un número exclusivo de atención para pacientes con Covid-19 en caso de sospechar que tienen la infección. En ese teléfono les atiende un facultativo que les solicita una prueba confirmatoria y revisa su historia clínica para evaluar si es candidato a alguna medida diagnóstica o terapéutica más. En caso de ser candidato a atención presencial (Remdesivir, transfusión, etc) se cita en HDMC.

Se realizaron 24 estancias en HDMC en abril de 2022 en 8 pacientes hematológicos. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1. El motivo de las estancias fue la administración de Remdesivir en el 79,2% de los casos y soporte transfusional en el resto. Dos pacientes solicitaron atención en el área de Urgencias por motivos clínicos y uno ingresó por progresión a neumonía grave.

Conclusiones: La puesta en marcha de un HDMC en nuestro centro ha supuesto una reducción en la demanda de atención en los servicios de Urgencias de pacientes hematológicos afectados de Covid-19 así como una reducción de la necesidad de ingreso hospitalario para procedimientos programados.

PO-162
PATIENT REPORT OUTCOME (PRO)

Escalante Fernando¹, Perez Andrea², De Las Heras Natalia¹, Martinez Ana¹, Villalobos Lavinia¹, Herrero Estefania¹, Rodriguez Jose Antonio¹
¹complejo Asistencial Universitario De Leon; ²unidad I+I-. Complejo Asistencial Universitario De Leon

Material y Métodos: Estudio realizado en el Hospital Universitario de León sobre el seguimiento de pacientes afectados de Mieloma Múltiple (MM) durante un periodo de dos años (de ene-2020 a mar-2022) a través de una aplicación móvil en la que participan activamente pacientes vs Control_group de pacientes diagnosticados en el mismo período, con seguimiento convencional.

Utilizamos la plataforma de monitorización Noona© (Varian Medical Systems, Inc.), con un diseño exclusivo para pacientes con MM

La monitorización a través de Noona® es una solución de gestión de resultados de pacientes diseñada para involucrar a los pacientes en su atención médica a través de informes y encuestas sobre síntomas en tiempo real, con procesos clínicos optimizados para promover la atención basada en evidencia y el acceso a información de calidad para mejorar la gestión y la evaluación continua de la atención médica.

La aplicación utiliza una comunicación directa entre Paciente/Cuidador y Hematólogo.

Resultados: 68 pacientes utilizaron la Plataforma Noona en este período (características de los pacientes: tabla 1)

Las respuestas de los cuestionarios aumentó de manera paralela a la pandemia por la Covid-19. (Figura 1),

Se realizó un cuestionario EQ5D mensualmente a los pacientes que estaban recibiendo tratamiento, mientras que que en el resto de pacientes se realizaba trimestralmente

Los síntomas más reportados fueron los respiratorios (15%) seguidos de los relacionados con dolor (13%) y con clínica por neuropatía (7%).

De los 97 mensajes que se recibieron de alerta, 66 presentaban un perfil de especial gravedad: urgentes en 34 (51,52%), semiemergencias en 20 (30,30%) y de emergencia en 12 (18,18%).

Los pacientes valoran positivamente esta aplicación y los mensajes e instrucciones recibidos, con una nota de 4,8 sobre 5.

Se ha valorado la puntuación del sistema realizado y se reconoce una buena respuesta con una valoración excelente por parte del promotor.

Tabla 1: Características basales de los pacientes.

Características basales	N=5
Edad: media (rango)	66.1 (41-82)
Sexo:	
- Hombre	6 (75%)
- Mujer	2 (25%)
Enfermedad de base:	
- Leucemia linfática crónica	2 (25%)
- Linfoma Zona Marginal	1 (12.5%)
- Leucemia Aguda Mieloblástica	2 (25%)
- Linfoma T	1 (12.5%)
- Linfoma Folicular	1 (12.5%)
- Mieloma Múltiple	1 (12.5%)

		N=68
EDAD	<70 años	33 (48.53%)
	>70 años	35 (51.47%)
SEXO	Hembras	33 (48.53%)
	Varones	35 (51.47%)
RESIDENCIA HABITUAL (área de salud de León)	León	53 (77.94%)
	Provincia	15 (22.06%)
		N=751
CUESTIONARIOS	<70 años	391 (52.06%)
RESPONDIDOS POR EDAD	>70 años	360 (47.93%)

Figura 1. Análisis descriptivo.

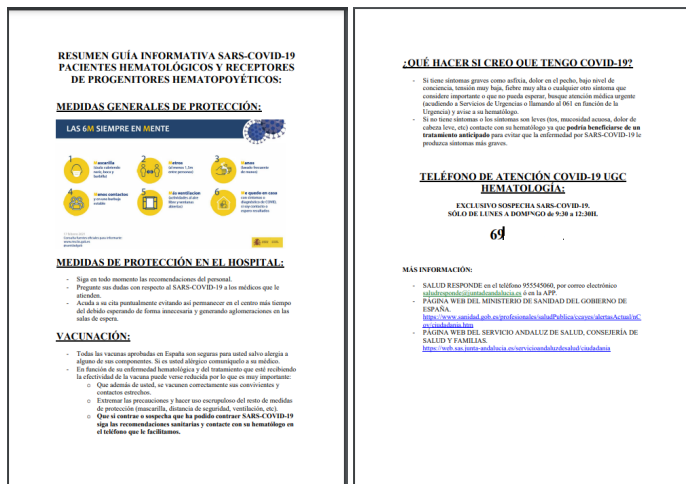
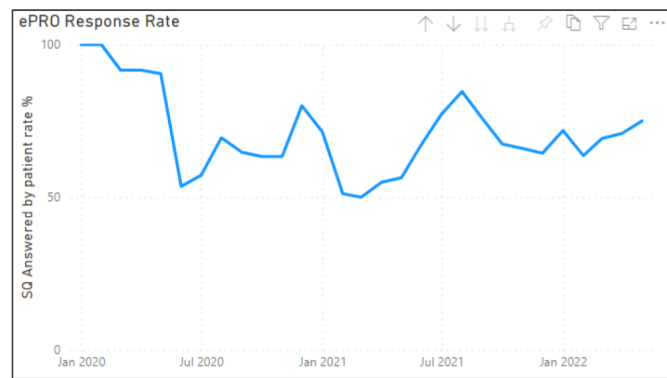


Imagen 1: Díptico Informativo COVID-19.



Year	Total SQs sent	Total SQs filled by patient	SQ Answered by patient rate %
2020	281	197	70.11
January	2	2	100.00
February	6	6	100.00
March	12	11	91.67
April	12	11	91.67
May	21	19	90.48
June	28	15	53.57
July	35	20	57.14
August	36	25	69.44
September	34	22	64.71
October	30	19	63.33
November	30	19	63.33
December	35	28	80.00
2021	480	307	63.96
January	42	30	71.43
February	43	22	51.16
March	46	23	50.00
April	51	28	54.90
May	39	22	56.41
June	40	27	67.50
July	22	17	77.27
August	26	22	84.62
September	33	25	75.76
October	43	29	67.44
November	50	33	66.00
December	45	29	64.44
2022	210	145	69.05
January	64	46	71.88
February	55	35	63.64
March	52	36	69.23
April	31	22	70.97
May	8	6	75.00
Total	971	649	66.84

Figura 2. Tasa de respuesta para los cuestionarios de síntomas

En otra comunicación remitida en este mismo congreso se ha realizado un estudio comparativo sobre recursos consumidos entre los pacientes que han usado la plataforma frente a los que no disponían de ella.

Conclusiones: El uso de esta aplicación por los pacientes con MM, de edades avanzadas es posible.

El sistema ha permitido identificar y mejorar el acceso a información y a una asistencia médica basada en la necesidad en un porcentaje de situaciones clínicas de urgencia y emergencia, adoptando medidas de soporte y tratamiento ágiles y precisas, con una repercusión favorable sobre el pronóstico y la calidad de vida.

PO-163

PUESTA EN MARCHA DE LA UNIDAD DIGITAL DE HEMATOLOGÍA EN UN SERVICIO HÍBRIDO: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO.

Santamaria, Amparo¹, Sánchez-Quiñones Beatriz¹, Ibarra Nataly¹, Ayo Maikel¹, Miralles M^oJosé¹, González Pedro¹, Carrasco Rafael¹

¹Hospital Universitario Vinalopó

Introducción: En plena ola de la transformación digital, no existe, en general, un modelo de gestión basado en la implementación de las nuevas tecnologías en los servicios de hematología. Por ello, dentro de la ola de la transformación digital y tras la pandemia COVID-19, hemos puesto en marcha la primera unidad digital de hematología, al servicio del paciente para mejorar la calidad y continuidad asistencial de los pacientes hematológicos, incluyendo a los oncohematológico como parte de nuestra práctica clínica habitual.

Métodos: En enero 2020 hasta la actualidad, se hemos puesto en marcha la unidad digital, en un espacio físico específico para los hematólogos en el Hospital. Se han escrito procedimientos de trabajo y procesos asistenciales conjuntos en diferentes patologías. En este espacio digital se realizan las visitas telemáticas y se dispone de tecnología para el seguimiento holístico del paciente, incluyendo proyectos de asistente virtual, así como de bienestar nutricional y físico del paciente oncohematológico Dentro de la Unidad Digital se incluyen, además, diferentes unidades funcionales como las Unidad Hemato-UHD (unidad de hospitalización domiciliaria) junto con la Unidad de paliativos de la UHD, así como la Unidad transversal de Hemato-AP (atención primaria) además de la interacción con la Unidad de Paliativos de la UHD.

Resultados: Se ha dado atención continuada a todos los pacientes hematológicos, con disminución de la demora en menos de 7 días en general y sin lista de espera. En cuanto a las primeras visitas presenciales hemos pasado de un 25% de presencialidad a un 7%, y de primeras telemáticas del 23 % al 45%. (Fig.1) . En el año 2021, el 14% y 30% de las primeras y sucesivas visitas son presenciales y el 86% son primeras telemáticas y 70% son sucesivas telemáticas. La diferentes unidades incluyendo la de linfoma y leucemia, las primeras visitas son presenciales, y las sucesivas son el 70 % telemáticas y el 30% presenciales.(Fig.2)

La unidad de Hemostasia y Trombosis, es 100% telemática, y La Unidad de Eritropatología / Hemoterapia, son 99% telemáticas. Otras de las áreas que se han implementado es la unidad funcional Hemato-UHD, (Fig.3) ofreciendo tanto tratamientos para pacientes de alta complejidad como la leucemia, así como hemoterapia, terapia para mielomas y además, el manejo conjunto del paciente cuando pasa a la unidad de paliativos de la UHD con la ayuda de un asistente virtual.

Conclusiones: La unidad digital de Hematología es un modelo pionero e innovador en la era de la transformación digital. ha logrado mejorar los tiempos de espera, así como asegurar una continuidad asistencial, con mejora en la calidad de vida del paciente.

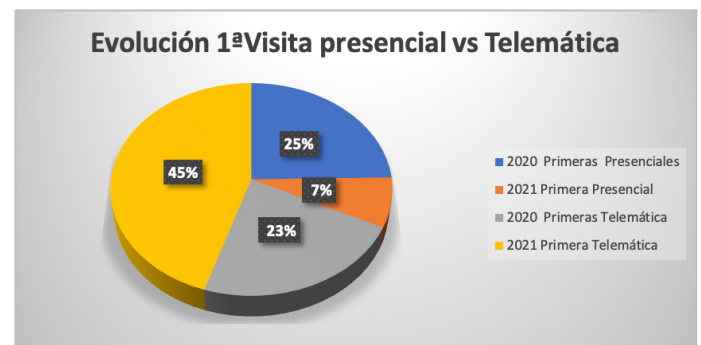


Figura 1. Evolución 1ª Visita presencial vs Telemática.

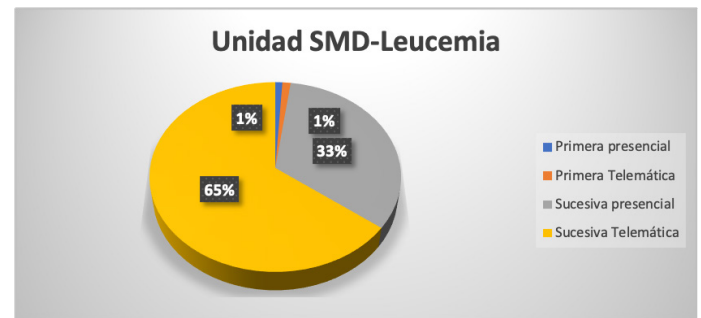


Figura 2. Unidad de Leucemias

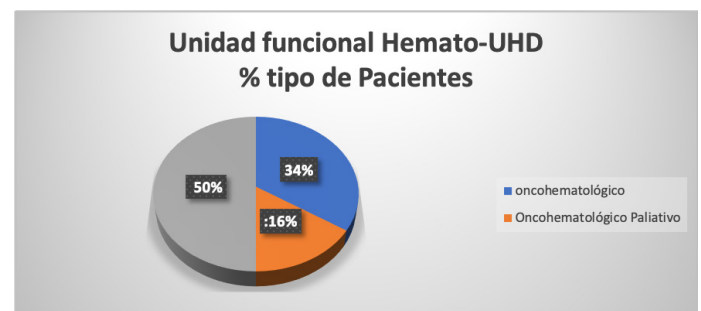


Figura 3. Unidad Funcional hemato-UHD

PO-164

IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA SISTEMÁTICO DE VALORACIÓN NUTRICIONAL Y FUNCIONAL DEL PACIENTE CON CÁNCER HEMATOLÓGICO (RHEUTRIR)

Capellán García R¹, Dassen de Monzó C¹, Teixeira Taborda A¹, Hormigo Sánchez A¹, Panadero Esteban M¹, Solán Blanco L¹, López García A¹, Córdoba Mascuñano R¹, García Raso A¹, Pardo Gambarte L¹, Ramos Cillán, S¹, Caballero Hernández JC¹, Suárez Merchán U¹, López Lorenzo JL¹, Llamas Sillero P¹, Cornago Navascués J¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

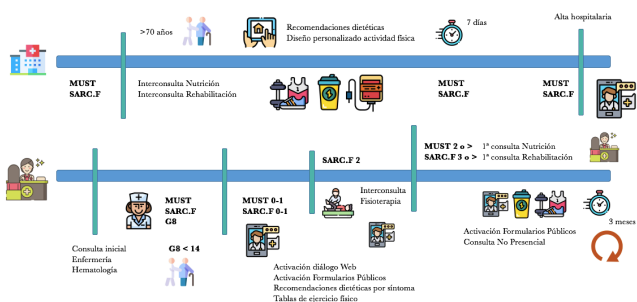
La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) y la sarcopenia tienen una prevalencia en el paciente con cáncer hematológico del 36,8% y 39,1% respectivamente. En distintas series publicadas, tanto en pacientes con linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) como en aquellos sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), la sarcopenia ha supuesto un factor independiente de mortalidad.

En el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid) se ha establecido un grupo multidisciplinar integrado por miembros de los servicios de Hematología, Endocrinología, Rehabilitación, Geriátrica y Farmacia hospitalaria, además de personal de enfermería, para realizar un cribado de desnutrición y sarcopenia a todos los pacientes hospitalizados con nuevo diagnóstico de cáncer hematológico (leucemia aguda, linfoma y mieloma múltiple) y a aquellos que entran al programa de trasplante hematopoyético, autólogo y alogénico. Existe un circuito similar diseñado para el manejo en consulta externa pendiente de activación.

Se realizan en las primeras 48 horas tras el ingreso, las escalas MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) y SARC.F. Se recogen sistemáticamente datos antropométricos como peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia brazo (CB) y circunferencia pantorrilla (CP). Se realizan también dinamometría, bioimpedanciometría (BIA) y ecografía muscular. Por otra parte, se lleva a cabo el test de la silla durante 30 segundos y el *Short Physical Performance Battery* (SPPB) como herramientas de valoración funcional y muscular. Como parámetros analíticos, se recogen albúmina, prealbúmina, colesterol total y proteína C reactiva (PCR).

Con los datos recogidos, se establece un diagnóstico nutricional según criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*): riesgo nutricional elevado, desnutrición moderada y desnutrición severa. Según el mismo, se realiza intervención nutricional precoz mediante enriquecimientos dietéticos, suplementos orales nutricionales (SON), nutrición enteral o parenteral, que se monitoriza periódicamente a lo largo del ingreso, ajustando el soporte nutricional a los requerimientos energéticos y la actividad física a la situación clínica, hemodinámica y analítica del paciente.

Desde el 1 de marzo 2021 al 15 de mayo 2022 se han incluido un total de 74 pacientes, 23 alogénicos y 51 autólogos. Se han dotado las habitaciones de aislamiento de material específico como mancuernas, pedalin y poleas que favorecen el trabajo de los fisioterapeutas y rehabilitadores con los pacientes. Todos los pacientes han manifestado su satisfacción por el programa a través de las encuestas realizadas al momento del alta. No se han detectado efectos adversos asociados a la intervención de RHeNutrir. La frecuencia cardíaca mayor de 110 latidos por minuto, la hemoglobina menor de 8 g/dL y la trombopenia menor de 50.000 plaquetas/mm³ son criterios para el ajuste del programa de ejercicio. La necesidad de restricción hídrica en casos de sospecha de enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) o insuficiencia cardíaca es el único factor limitante del empleo de nutrición parenteral.



Por tanto, a la espera del análisis de datos en términos de mortalidad asociada a la desnutrición y sarcopenia en nuestra serie, así como de disminución de la estancia hospitalaria y menor necesidad de reingreso, consideramos que la implantación de un programa de valoración integral del paciente con cáncer hematológico genera beneficios en calidad de vida de los pacientes y de trabajo conjunto entre profesionales específicamente formados.

PO-165

GAMMAPATIAS MONOCLONALES: ELEVADA CARGA ASISTENCIAL DERIVADA DE LA MEJORA EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO.

García-Bordallo Collado Daniel¹, Lavilla Rubira Esperanza¹, Sánchez Sánchez María José¹, Sar Fuentes Paula¹, Dorado López Andrea¹, López González Lucía¹, Arias Sampedro Jesús¹

¹Hospital Universitario Lucus Augusti

Introducción: La incidencia de gammopatías monoclonales (GM) aumenta con la edad; en mieloma múltiple (MM) se estima en 3-5 casos/10⁵ habitantes/año, ascendiendo a 50 casos/10⁵ habitantes/año en mayores de 80 años. El envejecimiento poblacional y la mejora en su diagnóstico y tratamiento han acarreado un aumento en la incidencia y prevalencia de GM, y por ende de las necesidades asistenciales con la consiguiente carga para el sistema sanitario y los propios pacientes.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo sobre la atención dispensada a los pacientes con GM (excluyendo enfermedad de

TABLA 1. Características de los pacientes. Abreviaturas: Rango IQ: rango intercuartílico; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; PC solitario: plasmocitoma solitario; LCP: leucemia células plasmáticas; Poma: pomalidomida; CFM: ciclofosfamida; Dexa: dexametasona; MLF: melfalán; PRD: prednisona.

		mediana, (rango IQ)
Edad (años)		69,0 (58,0-77,0)
Tiempo diagnóstico (meses)		37,0 (12,0-95,0)
		n (%)
Sexo	Femenino	110 (50,93%)
	Masculino	106 (49,07%)
Diagnóstico	GMSI	98 (45,58%)
	MM quiescente	30 (13,89%)
	MM	73 (33,80%)
	Amiloidosis AL	4 (1,85%)
	Amiloidosis AL y MM	5 (2,31%)
	PC solitario	3 (1,39%)
	Leucemia CP	1 (0,46%)
Esquemas QT	GM significado renal	1 (0,46%)
	D-VMP/D-VTD	7 (11,48%)
	VTD/VRD/VCD	12 (19,67%)
	RD	1 (1,64%)
	KRD	4 (6,56%)
	DVD	1 (1,64%)
	DRD/DPd	2 (3,29%)
	Daratumumab	4 (6,56%)
	Poma+CFM+Dexa	2 (3,29%)
	CFM/MLF+PRD	5 (8,20%)
n=61	Lenalidomida	14 (22,95%)
	Otros	9 (14,75%)

TABLA 2. Desglose de diagnósticos de nuevos diagnósticos en consulta. Abreviaturas: GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; PC solitario: plasmocitoma solitario; LCP: leucemia de células plasmáticas.

Nuevos diagnósticos	
	n (%)
GMSI	9 (40,91%)
MM quiescente	4 (18,18%)
MM	5 (22,73%)
Amiloidosis AL	1 (4,55%)
PC solitario	2 (9,09%)
LCP	1 (4,55%)

Waldenström) durante 4 meses (enero-abril de 2022) en un hospital de segundo nivel, con una población de referencia de aproximadamente 210.000 habitantes y edad media de 50,14 años (11.59% = 80 años). Se ha recogido número de visitas a consulta y urgencias, de atención en hospital de día (HDD) e ingresos hospitalarios.

Resultados: Se atendieron 216 pacientes con una mediana de edad de 69 años (rango intercuartílico 58-77), siendo 50,9% de ellos mujeres, 50,46% con diagnóstico de MM y 45,4% de GMSI (Tabla 1); 61 pacientes (28,2%) se encontraban en tratamiento activo, 62,6% de ellos en primera línea. Se realizaron 22 nuevos diagnósticos (10,2%), sobre todo MM (10 pacientes; 45,4%) y GMSI (Tabla 2); se estima una incidencia de MM de 14-15 casos/10⁵ habitantes/año. Se generaron en total 529 consultas (132,25/mes), el 68,62% presenciales y el 6,4% consultas a demanda no programadas. Los 61 pacientes en tratamiento activo requirieron 296 consultas (55,95% del total) y 297 visitas a HDD (1,22/paciente-mes). Los pacientes en tratamiento con esquemas basados en inhibidores de proteosoma precisaron de forma significativa mayor

TABLA 3. Análisis de pacientes en tratamiento activo según línea y esquema utilizado. Los grupos de tratamiento comprenden los siguientes esquemas: Bortezomib: D-VMP, DVD, VCD, VRD, VTD, D-VTD; Carfilzomib: KRd; QT+Dexa: RD, (Poma/CFM)+Dexa, (CFM/MLF)+Prednisona; Daratumumab: DRD; Dara-PomaDexa. Daratumumab monoterapia; Lenalidomida: lenalidomida monoterapia. Abreviaturas: QT: quimioterápico; Dexa: dexametasona. Poma: poma-lidomida; CFM: ciclofosfamida; MLF: Melfalán.

	n (%)	Pacientes		p	Visitas HDD		p
		n (%)	Visitas consulta		n (%)	Visitas HDD	
Línea tratamiento	1	38 (62,30%)	184 (62,16%)	0,768	183 (61,62%)	0,673	
	2	13 (21,31%)	57 (19,26%)		63 (21,21%)		
	3	4 (6,56%)	17 (5,74%)		12 (4,04%)		
	4	3 (4,92%)	20 (6,76%)		9 (3,03%)		
	6	1 (1,64%)	5 (1,69%)		0 (0,00%)		
	7	2 (3,28%)	13 (4,39%)		22 (7,41%)		
	Grupos QT	Bortezomib	20 (32,79%)		123 (41,56%)		0,002
Carfilzomib		4 (6,56%)	26 (8,79%)	31 (10,44%)			
QT+Dexa		8 (13,11%)	40 (13,51%)	8 (2,69%)			
Daratumumab		6 (9,84%)	15 (5,07%)	21 (7,07%)			
Lenalidomida		14 (22,95%)	44 (14,86%)	16 (5,39%)			
Otros		9 (14,75%)	48 (16,22%)	63 (21,21%)			
Total		61 (100%)	296 (100%)		297 (100%)		

atención tanto en consulta como en HDD, sin existir diferencias en función de la línea de tratamiento (tabla 3). Se registraron 50 atenciones en Urgencias y 24 ingresos hospitalarios, 10 de ellos (41,7%) por procesos infecciosos, con un total de 339 días de ingreso.

Conclusiones: Con las limitaciones de un estudio transversal, en nuestro medio y con una población envejecida, la incidencia de MM es elevada (15 casos/10⁵ habitantes/año). Este hecho, unido al aumento de

la esperanza de vida y la mejora en los tratamientos, conlleva una elevada carga asistencial, suponiendo en nuestro centro más de 200 atenciones al mes. Los pacientes en tratamiento activo, sobre todo basado en inhibidores de proteosoma, requieren más atención, con la consiguiente carga personal y familiar. Conocer estos datos es relevante de cara a organizar la asistencia, distribuir los recursos y promover sistemas de atención domiciliaria para administración de citostáticos.

SEHH - HEMATOLOGIA COVID-19

PO-166

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA SEROLÓGICA TRAS LA CUARTA DOSIS DE LA VACUNA SARS-COV-2 EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

Sanchez-Paz Laura¹, Ramos de Ascanio Victoria¹, Muñoz-Novas Carolina¹, Valdivielso Elena², Jiménez González de Buitrago Eva³, Talaván Tamar⁴, Landete, Elena¹, Churruca Juan¹, Infante María Stefania¹, Marín Karen¹, Foncillas María Ángeles¹, González Gascón y Marín Isabel¹, Hernández-Rivas Jose Ángel¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.; ²Universidad Complutense. Madrid.; ³Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.; ⁴Laboratorio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Introducción: La administración de dosis de refuerzo de la vacuna del SARS-CoV-2 aumenta la seroconversión y por tanto la protección frente al COVID-19, aunque en el paciente oncohematológico, bien por su enfermedad de base o por los tratamientos recibidos, algunos no alcanzan respuesta humoral a la vacunación, lo que les hace vulnerables frente al SARS-CoV-2. En este estudio se analizan los diferentes factores que pueden influir en la respuesta serológica tras la 4ª dosis de la vacuna del SARS-CoV-2 en el paciente oncohematológico.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico con una amplia cohorte de pacientes con neoplasias hematológicas que han recibido hasta 4ª dosis de la vacuna (n=160). A través de la historia clínica electrónica se recopilaban los datos demográficos y clínicos. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad Prism (v.8).

Resultados: De los 160 pacientes, la serología IgG anti-SARS-CoV-2 determinada 15-30 días tras la vacunación fue positiva en 142 (88,8%) pacientes. Las características de la cohorte se resumen en la **Tabla 1**. La **figura 1.a** representa, de forma descriptiva, la distribución del % de serología postvacuna tras la 4ª dosis según patología, observando un menor % de seropositividad en aquellos pacientes con LLC.

Los factores que se asociaron con una peor respuesta serológica tras la 4ª dosis de la vacuna de forma estadísticamente significativa fueron: estar recibiendo tratamiento activo para la neoplasia hematológica (81,3% vs 95,3%) ($p = 0,006$) (**Figura 1.b**); haber recibido antiCD20 vs no haberlo recibido (73% vs 93,5%) ($p=0,0016$); el tratamiento con antiCD20 en el último año frente a no haberlo recibido (30,8% vs 94%) ($p<0,0001$), que el tratamiento incluyese un antiCD20 durante los últimos 12 meses frente a haberlo recibido hace más de 12 meses y menos de 5 años (30,8% vs 95,8%) ($p<0,001$) (**Figura 1.c**); la presencia de linfopenia absoluta menor de 1000/mm³ (69,7% vs 93,7%) ($p=0,0005$) (**Figura 2.a**) y la presencia de hipogammaglobulinemia IgG inferior a 550 mg/dL (66,7% vs 94,5%) ($p=0,0001$) (**Figura 2.b**).

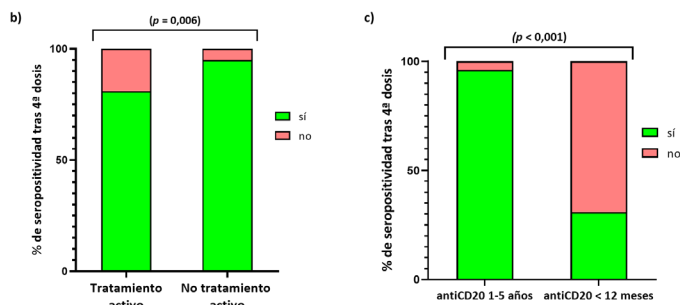
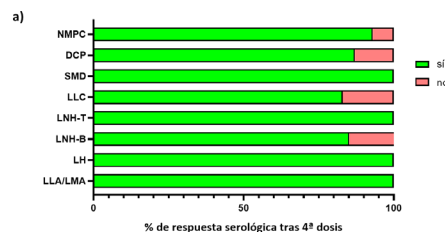


Figura 1. (a) % de respuesta serológica según patología. (b) seropositividad según tratamiento activo o no en el momento de la 4ª dosis. (c) Respuesta serológica según momento en el que se haya recibido terapia antiCD20.

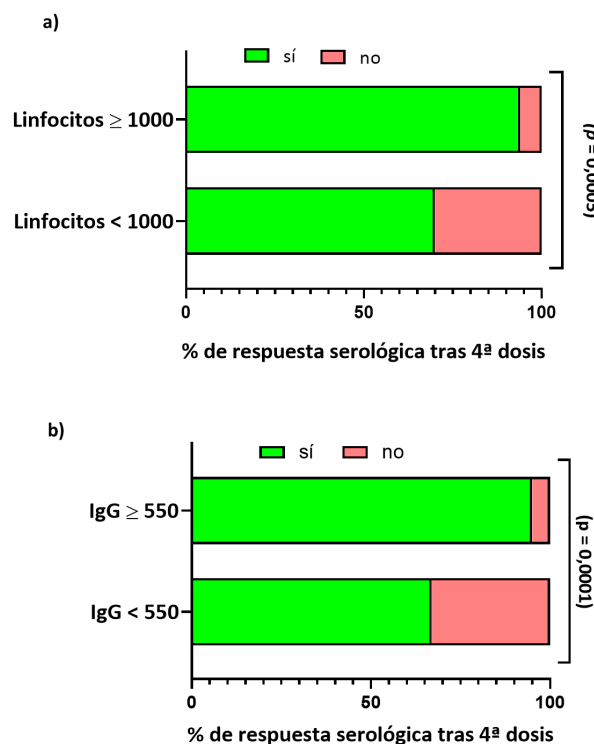


Figura 2. (a) % de seroconversión tras 4ª dosis según niveles de linfocitos. (b) Respuesta serológica según niveles de IgG.

Sin embargo, no se demostró asociación entre respuesta serológica y 4ª dosis de la vacuna en los pacientes tratados con inhibidores de tirosina kinasa de Bruton (BTKi) vs el resto (85,7% vs 89%) ($p=0,66$), posiblemente por el número bajo de pacientes tratados con BTKi y que 6/14 pacientes habían padecido COVID-19 antes del análisis.

En el análisis multivariado mantuvieron la significación estadística el haber recibido antiCD20 en el último año ($p<0,0001$) y la IgG < 550 ($p=0,003$).

Conclusión: A pesar de presentar altas tasas de respuesta serológica tras la vacunación frente al SARS-CoV-2, los pacientes oncohematológicos en tratamiento activo, que han recibido antiCD20, presentan linfopenia o IgG baja tienen peores respuestas, por lo que conocer estos factores nos puede ayudar a identificar pacientes vulnerables candidatos a estrategias adicionales.

Tabla 1. Características de la cohorte	
Sexo	n (%)
Mujer	72 (45%)
Hombre	88 (55%)
Edad (años)	Mediana 69 Rango Inter cuartil 58,8 - 78,3
Tipo de enfermedad	n (% de tipo de enfermedad)
Leucemia aguda (mieloides y linfoideas) (LLA/LMA)	4 (2,5%)
Linfoma Hodgkin (LH)	9 (5,6%)
Linfoma no Hodgkin B (LNHB)	47 (29,4%)
Linfoma no Hodgkin T (LNHT)	2 (1,3%)
Leucemia linfocítica crónica (LLC)	36 (22,5%)
Síndrome mielodisplásico (SMD)	9 (5,6%)
Discrasias de células plasmáticas (MM, Amiloidosis) (DCP)	23 (14,4%)
Neoplasia mieloproliferativa crónica (PV, LMC, TE y/o MF) (NMPC)	30 (18,7%)
Tratamiento recibido	n
AntiCD20 (rituximab, obinutuzumab)*	37
Hace < de 5 años y > de 1 año n(%)	24 (64,9%)
Hace < de 12 meses n(%)	13 (35,1%)
¡BTK (ibrutinib, acalabrutinib)**	14
Otros tratamientos no antiCD20 no BTKi (tratamiento activo y/o QT previa)	65

* De los cuáles 14 se trataron también en algún momento con BTKi

** De los cuáles 3 se trataron también en algún momento con AntiCD20

PO-167

IMMUNE BIOMARKERS TO PREDICT SARS-COV-2 VACCINE EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Tamariz-Amador Luis-Esteban^{*1}, Maia Catarina^{*2}, Zherniakova Anastasiia^{*3}, Guerrero Camila^{*2}, Zabaleta Aintzane², Burgos Leire², Blanco Laura², Grande Carlos², Manubens Andrea², Arguiñano Jose-Maria⁴, Gomez Clara⁵, Perez-Persona Ernesto⁶, Olazabal Iñigo⁷, Oartzabal Itziar⁸, Panizo Carlos², Prosper Felipe², San Miguel Jesus F.², Rodriguez-Otero Paula², Martín-Sánchez Esperanza^{#2}, Paiva Bruno^{#2}, ^{*9}, ^{#10}

¹Clinica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IdiSNA, Pamplona, Spain; ²Clinica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IdiSNA, Pamplona, Spain; ³Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russian Federation; ⁴Hospital Universitario de Navarra, IdiSNA, Pamplona, Spain; ⁵Hospital Universitario de Galdakao, Galdakano, Spain; ⁶Hospital Universitario de Araba – Txagorritxu, Vitoria, Spain; ⁷Hospital Universitario de Donostia, San Sebastian, Spain; ⁸Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, Spain; ^{*9} These authors contributed equally to this work and share first authorship; [#] These authors contributed equally to this work and share senior authorship

Background: The great heterogeneity observed in the efficacy of vaccines for COVID-19 among hematological patients is probably associated with both therapy and disease-related immune dysregulation. We hypothesized that immune profiling before vaccination can help predict immunogenicity, and aimed to determine the immune landscape of patients with a mature B-cell and a plasma cell neoplasm prior to vaccination and its relationship with antibody response after two doses of SARS-CoV-2 vaccine.

Methods: We performed a comprehensive immunological characterization of 83 hematological patients before vaccination, and measured IgM, IgG and IgA antibody response to 4 viral antigens (RBD, S, N and Mpro) at day+7 after second-dose COVID-19 vaccination using multidimensional and computational flow cytometry. Age-matched health care practitioners (HCP) were the control group (n=102). Overall, 59 immune cell-types within the granulocytic, antigen presenting cell, T-cell and B-cell compartments, were systematically evaluated in all subjects' PB.

Results: When compared to HCP, 44/59 (75%) immune cell-types were significantly altered in hematological patients; those with monoclonal gammopathies showed greater immunosuppression than patients with B-cell disorders and Hodgkin lymphoma. The relative distribution of the 59 immune cell-types was more altered in patients that were on and off-treatment than those that were never treated (39/59 [66%], 33/59 [56%] and 20/59 [34%], respectively). One week after the second dose of the vaccine, the percentage of patients that tested positive for IgG against the RBD antigen was significantly inferior to that of HCP (71% vs 96%, $P < .001$). Seropositivity was more frequent in patients with Hodgkin lymphoma (86%) and B-cell lymphoproliferative disorders (75%), when compared to those with monoclonal gammopathies (61%). Seroconversion rates were greater in patients who never received treatment (82%), dropped considerably in those on-therapy (35%), particularly with anti-CD38 monoclonal antibodies, and bounced back once patients were off-treatment (80%). The frequencies of 43 immune cell-types were significantly associated with immunogenicity. Six immune cell-types selected by Lasso regression for logistic regression multivariate analysis (neutrophils, classical monocytes, CD4 and CD8 effector memory CD127/low T cells, as well as naïve CD21+ and IgM+IgD+ memory B cells), and two clinical parameters (no prior therapy and anti-CD38 therapy) predicted immunogenicity independently of patient's demographics and other clinical characteristics.

Conclusion: This comprehensive immunological characterization of hematological patients before vaccination uncovered that the extent of immunosuppression depends on the cancer type, is present before treatment and persists after therapy. Our results translated into cutoffs for broad use of new immune biomarkers to predict antibody response after vaccine for COVID-19 in hematological patients. Our study urges reflection on whether immune profiling before boosting is warranted to identify optimal timing of vaccine boosters.

PO-168

EVALUACIÓN DE LA SEROCONVERSIÓN TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE A SARS-COV-2 EN PACIENTES HEMATOLOGICOS: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Sanchez-Paz Laura¹, Valdivielso-Suárez Elena², Ramos de Acanio Victoria¹, Muñoz-Novas Carolina¹, Landete Elena¹, Churruga Juan¹, Chivite-Lacaba Marta³, Infante Maria Stefania¹, Marín Karen¹, Foncillas Maria Ángeles¹, González Gascón y Marín Isabel¹, Hernández-Rivas Jose Ángel¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid; ²Universidad Complutense. Madrid; ³Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: Se ha observado que los pacientes hematológicos hacen respuestas subóptimas a la vacunación bien por su patología de base o por los tratamientos recibidos. Se analiza la respuesta serológica a la vacunación frente al SARS-CoV-2 y los factores que influyen en ella.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico que ha incluido una amplia cohorte de los pacientes hematológicos que han recibido por lo menos la pauta vacunal estándar en nuestro centro (n=99). Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de la historia clínica electrónica. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad Prism (v.8).

Resultados: El 52,5% de los pacientes fueron mujeres y el 47,5% varones. La mediana de edad fue de 68,6 años (rango intercuartílico, 55-73). Las enfermedades fueron: leucemia aguda mieloide y linfocítica (LAM/LAL) (n=3), linfoma de Hodgkin (LH) (n=9), linfoma no Hodgkin B (LNHB) (N=31), linfoma no Hodgkin T (LNHT) (n=1), leucemia linfática crónica (LLC) (n=13), síndrome mielodisplásico (SMD) (n=5), discrasias de células plasmáticas (DCP) (MM y amiloidosis) (n=17), neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) (n=18) y otras enfermedades (n=2). Los pacientes recibieron: terapia anti-CD20 (rituximab y obinutuzumab) (n=40), ibrutinib (n=8), venetoclax (n=5), trasplante autólogo (n=17), otros tratamientos (n=20) y sin tratamiento (n=9). La distribución en cuanto a la vacuna recibida (1º y 2º dosis/3º dosis) fue: Pfizer (n=29/n=25), Moderna (n=62/n=60), Astrazeneca (n=4/n=4) y Janssen (n=1).

Se observó un 66,7% de seroconversión tras la pauta estándar de 1º+2º dosis, un 85,3% tras la 3ª y un 89,7% tras la 4ª ($p = 0,02$). Los pacientes con LLC tuvieron la menor tasa de seroconversión (17%),

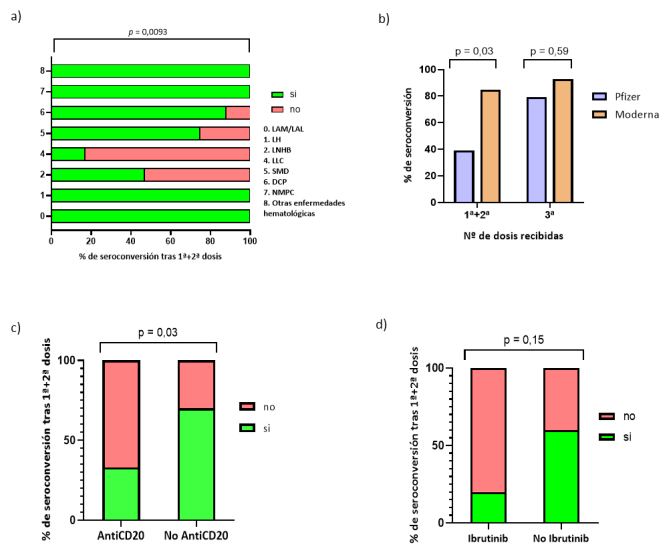


Figura 1. (a) Tasa de seroconversión por patología tras esquema vacunal estándar. (b) Porcentaje de seroconversión según vacuna recibida tras 1ª+2ª dosis y tras 3ª dosis (c) Tasa de respuesta humoral según pacientes recibieran terapia AntiCD20 versus otro tipo de tratamientos. (d) Tasa de respuesta humoral según pacientes recibieran Ibrutinib versus otro tipo de tratamientos.

mientras que el 100% de los pacientes con LAL/LAM, NMPC, LH y de la categoría "otras" lo hicieron ($p = 0,0093$) (Figura 1.a). La positividad en los pacientes que recibieron la pauta estándar de Pfizer o de Moderna fue de 38,9% y 84,6% respectivamente ($p = 0,03$); mientras que las tasas de respuesta se igualaron tras recibir la 3ª dosis (78,6% y 92,9% respectivamente, $p = 0,59$) (Figura 1.b). Tras recibir la 1ª+2ª dosis, el 33,3% de los pacientes con tratamiento activo con anti CD20 en el momento de la vacunación seroconvirtieron, frente al 70,3% de los que se encontraban recibiendo otros tratamientos (figura 1.c) ($p = 0,03$). No se encontraron diferencias al comparar la seroconversión de los pacientes que recibían ibrutinib (20%) frente a los que recibían otros tratamientos (80%) ($p = 0,15$) (figura 1.d).

Conclusiones: La administración de dosis adicionales de vacuna frente a SARS-CoV-2 en pacientes hematológicos favorece la adquisición de respuestas serológicas, aunque en menor medida que en la población general. Los pacientes con LLC, especialmente en tratamiento con nuevos agentes, así como los que reciben anticuerpos monoclonales anti-CD20 constituyen una población especialmente vulnerable, en los que se deben adoptar estrategias dirigidas a evitar la infección por SARS-CoV-2.

PO-169

RESPUESTA A LA TERCERA DOSIS DE RECUERDO DE VACUNAS DE ARNM CONTRA EL COVID-19 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO REY JUAN CARLOS

Velasco Valdazo Alberto¹, Labrador Miguel Angel², Salvatierra Calderon Maria Gabriela¹, Rosado Sierra Belen¹, Urbina Prieto Raquel¹, Gonzalez Medina Jose¹, Menendez Cuevas Marina¹, Llamas Sillero Pilar³, Miranda Castillo Anna Carolina¹

¹hospital Rey Juan Carlos; ²universidad Rey Juan Carlos; ³fundacion Jimenez Diaz

Algunos trabajos publicados han demostrado que los pacientes con mieloma múltiple (MM) desarrollan una respuesta humoral inmune inferior de anticuerpos IgG anti-spike tras la primera y segunda dosis de vacunas de ARNm contra el COVID-19.

Esto hace que tengan un mayor riesgo de infectarse y desarrollar complicaciones graves.

La respuesta inmune generada tras la tercera dosis de vacunas de ARNm en este grupo de riesgo es desconocida. El objetivo de este estudio es analizar la respuesta humoral de esta tercera dosis mediante una serología cuantitativa (Quimioluminiscencia Abbott) en base a los anticuerpos IgG específicos generados en contra de la proteína spike SAR-CoV-2 en 41 pacientes diagnosticados de MM en comparación con 62 pacientes sanos de controles.

Estratificamos la respuesta a la vacuna en ausencia de respuesta (250 UI/mL).

Entre los MM, 4.87% fueron no respondedores, 7.32% fueron respondedores parciales, y 75.60% fueron respondedores importantes, mientras que en el grupo control el 100% fueron respondedores importantes.

Por tanto, se obtuvo una respuesta inmune humoral disminuida en respuesta a la vacuna entre los pacientes con MM en comparación con los controles sanos.

Analizamos varias variables de los pacientes con mieloma múltiple (edad, sexo, función renal, tipo de mieloma, recuento de inmunoglobulinas, tipo de respuesta del mieloma y vacuna recibida).

Hallamos dos variables en las que la respuesta presentaba diferencias estadísticamente significativas.

1. Los pacientes con inmunoparesia IgM
2. LTipo de vacuna: mediana de anticuerpos producida por m-ARN-1273 (Moderna) fue de 12421IU/mL, mientras que con BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) fue de 2377.3 IU/mL, obteniéndose que los pacientes que han recibido la tercera dosis con m-ARN-1273 tuvieron una respuesta de anticuerpos IgG anti-spike significativamente superior que aquellos vacunados con BNT162b2 (p-valor=0.007).

Pese a que los pacientes con MM presentan respuestas variables a las vacunas de ARNm contra el COVID-19, algunas variables podrían predecir la respuesta inmune humoral a estas vacunas.

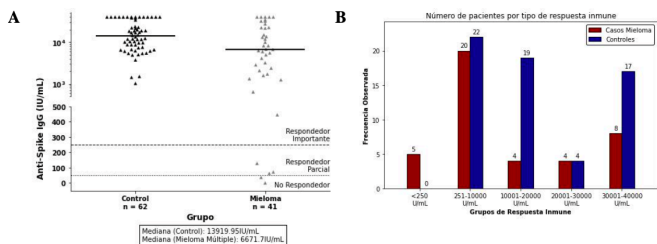


Figura 1: Niveles de IgG de Anti-SARS-CoV-2 spike. Distribución de respuesta inmune tanto en casos de MM y controles sanos con sus respectivas medianas (A), y su distribución entre distintos rangos de respuesta inmune (B).

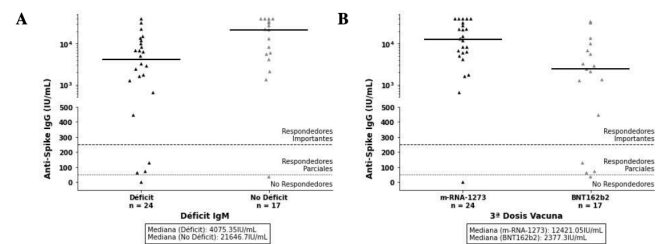


Figura 2: Niveles de IgG de Anti-SARS-CoV-2 spike. Comparación de niveles de IgG anti-spike estratificados por Déficit de IgM (A). Comparación de niveles de IgG anti-spike estratificados por el tipo de vacuna de ARNm (mRNA-1273 [Moderna] o BNT162b2 [Pfizer/BioNTech]) en casos MM (B).

	Total Pacientes MM					Controles Sanos
	IgA MM	IgG MM	Cadenas Ligeras (CL) MM	IgD MM	Total MM	
Nº Sujetos	8	23	9	1	41	62
Sexo (Hombres / Mujeres)	1/7	10/13	3/6	1/0	15 / 26	25 / 37
Media Edad Años (rango) [DE]	75 (63 – 83)	71 (49 – 85)	67 (52 – 57)	79 (79 – 79)	69,8 (46 – 89) [9.72]	61,08 (38 – 82) [10.87]
3ª Dosis Vacuna (Moderna / Pfizer)	5/3	10/13	8/1	1/0	24 / 17	33 / 29
Mediana Respuesta Inmune Anti-Spike IgG (IU/ml) [RIQ]	17870.0 [28754.82]	4950.4 [9435.90]	13074.3 [34071.50]	1716.3 [–]	6671.7 [20511.9]	13919.75 [29185.22]
Mediana Días desde 3ª dosis (rango) [RIQ]			63.0 (35 – 138) [28]			119.5 (60 – 150) [30.5]

Distribución de Dosis: 1ª, 2ª y 3ª
 ■ Moderna = MO (m-ARN-1273) ■ Pfizer = PF (BNT162b2) ■ AstraZeneca = AZ (AZD1222)

1ª - 2ª Dosis	3ª Dosis	Casos	Controles
MO + MO	MO	23	8
	PF	1	8
PF + PF	MO	0	16
	PF	16	16
AZ + AZ	MO	1	9
	PF	0	5

Distribución de Niveles de Anticuerpos IgG anti-spike (UI/mL) en MM y controles sanos

GRUPO	< 250 UI/mL	251 – 10000 UI/mL	10001 – 20000 UI/mL	20001 – 30000 UI/mL	30001 – 40000 UI/mL
Casos MM	5	20	4	4	8
Controles Sanos	0	4	22	19	17

PO-170

INMUNIDAD POSTVACUNAL FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS

Sánchez Romero I¹, Navajas Laguna C¹, Calama Ruíz-Mateos V¹, Ríos Herranz E¹, Couto Caro C¹

¹Hospital de Valme

Introducción: La vacunación frente al SARS-CoV-2 en el año 2021 ha supuesto una revolución en la lucha frente a la pandemia. Existen múltiples vacunas que están aprobadas. Los pacientes con enfermedades hematológicas por su condición de inmunosupresión se han considerado una población vulnerable por lo que se benefician de esta estrategia preventiva.

Objetivos: Analizar la seroconversión tras la vacunación en pacientes con neoplasias linfoproliferativas (NL) en relación con el tipo de vacuna administrada y status de infección pasada.

Material y métodos: Estudio unicéntrico, observacional y prospectivo de 107 pacientes con NL que se han administrado dos dosis de la vacuna frente al SARS-CoV-2 entre Enero de 2021 y Diciembre de 2021. Se ha realizado análisis de los niveles de inmunoglobulinas (IgG) previa a la vacunación y "binding antibody units" (BAU) por mililitro (ml) tras su administración.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue 64,2 (rango 40-84). Los diagnósticos más frecuentes fueron: 34% leucemia linfática crónica, 28% linfoma folicular, 8% linfoma B difuso de células grandes y 5% macroglobulinemia de Waldenström.

Respecto a las vacunas administradas el 63% recibió Moderna®, 33% Pfizer®, 3% Astrazeneca® y 1% Janssen®. El 27% de los pacientes habían recibido Rituximab en los 12 meses previos a la administración de la vacuna y sólo el 7% Bendamustina en los 12 meses previos. El 29% (n=31) estaban recibiendo quimioterapia en el momento de la vacunación.

La media de IgG previa a la administración de la 1ª dosis fue de 818 mg/dl (182-6907). Sólo 5 pacientes habían pasado la infección por SARS-CoV-2 antes de la vacuna.

El 46% de los pacientes desarrolló inmunidad en la serología realizada tras la 2ª dosis. De los vacunados con Pfizer®, 39% generó inmunidad con un media de 1.127 BAU/ml, de los vacunados con Moderna® el 52% desarrolló inmunidad con 996 BAU/ml de media. El valor BAU/ml entre ambos grupos de vacunas no fue significativo (p=0.63). Los pacientes que recibieron otras vacunas no desarrollaron inmunidad.

De los pacientes que se encontraban recibiendo quimioterapia el 58% desarrolló inmunidad (n=18). De los pacientes que habían recibido Rituximab en los últimos 12 meses, sólo 5 había desarrollado inmunidad positiva y de los que habían recibido Bendamustina en el mismo periodo sólo 2 pacientes. 5 pacientes se contagiaron de SARS-CoV-2 tras la vacunación, 2 de ellos con serología positiva.

Conclusiones: En vista a los resultados en torno al 50% de los pacientes con diagnóstico de NL desarrollaron inmunidad frente al SARS-CoV-2 sin diferencias estadísticamente significativas respecto a niveles BAU/ml. Los pacientes que habían recibido tratamiento con Rituximab y/o Bendamustina en el último año presentaron menor tasa de seroconversión.

La predicción de seroconversión en los pacientes hematológicos es compleja de prever, sin embargo es esencial promover la vacunación pues su condición de inmunodepresión los hace más susceptibles al desarrollo de cuadros clínicos más graves.

No existen conflictos de intereses.

PO-171

ANÁLISIS CLÍNICO COMPARATIVO UNICÉNTRICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2 ANTES Y DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Novoa Jáuregui Sandra¹, Jiménez Balarezo Maria Moraima¹, Fernández-Naval Candela², Navarro Garcés Víctor³, Andrés Verges Cristina², Martínez-Gallo Mónica⁴, Antón Pagarolas Andrés⁵, Fox María Laura², Roldán Galván Elisa¹, Cabirra Touzon Alba¹, Bosch Schips Marc¹, Muzio Sofía Laura¹, Medina Gil Daniel⁶, Pumarola

Suñe Tomás⁷, Hernández González Manuel⁴, Ruiz-Camps Isabel⁸, Esperalba Esquerra Juliana⁷, Crespo Maull Marta⁶, Bosch Albareda Francesc;Abrisqueta Costa Pau

¹Servei d'Hematologia, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119_129, 08035 Barcelona, Spain; ²Department of Microbiology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119_129, 08035 Barcelona, Spain; ³Oncology Data Science (ODys-Sey) Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; ⁴Department of Immunology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Research Institute, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, Autonomous University of Barcelona (UA), Barcelona, Spain; ⁵CIBERINFEC, ISCIII - CIBER de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III; ⁶Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193. Bellaterra, Spain; ⁷Department of Microbiology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119_129, 08035 Barcelona, Spain; ⁸Department of Infectious diseases, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Research Institute, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain.

Introducción: Los pacientes con neoplasias hematológicas presentan una deficiente respuesta inmunogénica humoral y celular a las vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2. Sin embargo, el impacto de esta vacunación en la evolución de la COVID-19 en dicha población no está bien estudiado.

Objetivos: Comparar la gravedad y la mortalidad de la COVID-19 en una cohorte de pacientes diagnosticados de hemopatías malignas según su estado de vacunación.

Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva datos clínicos y analíticos de pacientes diagnosticados de alguna neoplasia hematológica en los últimos 5 años, en seguimiento en el Hospital Vall d'Hebron y que padecieron COVID-19 entre marzo de 2020 y abril de 2022.

La variable principal fue la mortalidad asociada a la infección según el estado de vacunación. Entre las variables secundarias se incluyeron la gravedad (OMS), la necesidad de oxigenoterapia, el tiempo de hospitalización y la necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Resultados: 141 pacientes vacunados y 93 no vacunados sufrieron COVID-19 durante este período. Ambos grupos fueron similares en edad, sexo y diagnóstico hematológico, con predominio de linfomas no Hodgkin (41% y 38%, respectivamente). La única diferencia entre grupos fue la mayor tasa de pacientes en tratamiento activo en la cohorte de enfermos vacunados (77% vs. 52%; p<0,0001) (Tabla 1).

A pesar de que el 96% de pacientes vacunados recibió la pauta completa (dos dosis) y el 64% una tercera dosis de refuerzo, sólo el 61,5% desarrolló anticuerpos IgG anti-S.

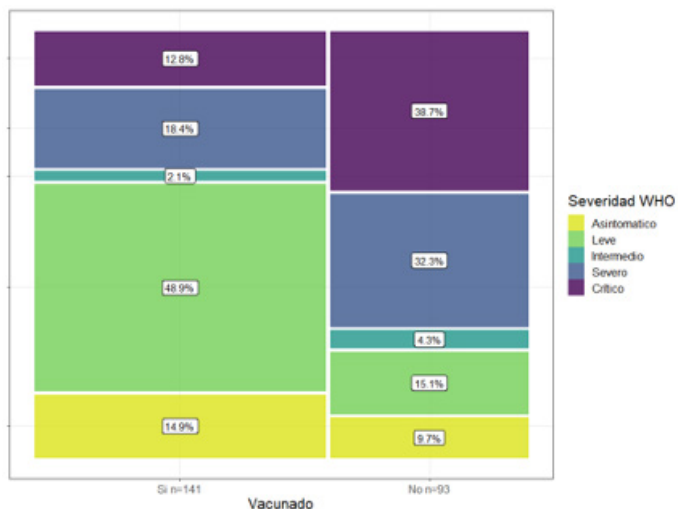
Las variantes predominantes en 92 de 141 casos vacunados y secuenciados fueron Ómicron (75%) y Delta (24%). Por el contrario, en los no vacunados predominaron B.1 (71%) y B.1.1 (8%).

Las infecciones en los pacientes vacunados fueron menos graves (19% vs. 32%; p=0,039) y críticas (13% vs. 39%; p= 0,0017) (gráfica 1). Además, presentaron una menor tasa de hospitalización (37% vs. 86%; p<0,01) y menor tasa de ingreso en UCI (7% vs. 16%; p= 0,03). Finalmente, la mortalidad fue menor en los pacientes vacunados en comparación con la cohorte no vacunada (HR 0,42 (IC95% 0,23-0,75); p<0,01) (gráfica 2).

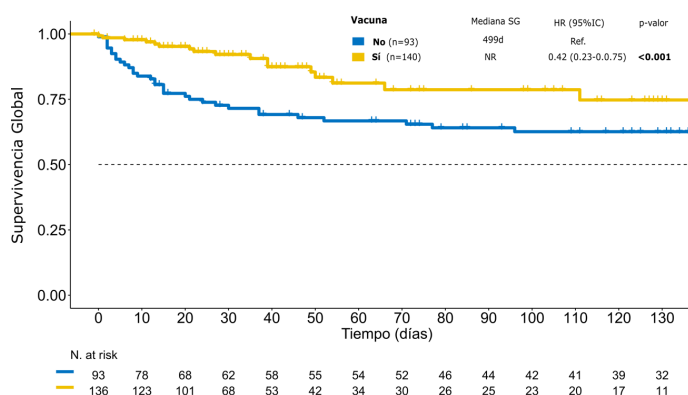
Conclusiones: A pesar de la heterogeneidad en la infección por las diferentes variantes SARS-CoV-2 y la disponibilidad de distintos tratamientos durante la evolución de la pandemia; en nuestra experiencia la vacunación disminuye la gravedad de la infección así como la mortalidad asociada a la COVID-19 en pacientes con hemopatías malignas. No obstante, un subgrupo de pacientes vacunados aún presenta una mortalidad asociada del 12%, por lo que es necesario ampliar estudios para su correcta identificación y manejo terapéutico.

Tabla 1. Variables clínicas y evolución en pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas según estado de vacunación contra SARS-Cov-2

VARIABLES	Población total n=239	Población vacunada n=141	Población no vacunada N=93	Valor p
Sexo n (%)				
Masculino	123 (52,56)	70 (49,65)	53 (56,99)	0,27
Femenino	111 (47,44)	71 (50,53)	40 (43,01)	
Edad mediana (IQR) años	70 (57-78)	68 (56-77)	71 (62-79)	0,17
Patología de base n (%)				
AloTPH	13 (5,75)	7 (5,19)	6 (6,59)	
LH	7 (3,1)	5 (3,7)	2 (2,2)	0,44
LNH	90 (39,82)	55 (40,74)	35 (38,46)	0,61
LT	6 (2,65)	2 (1,48)	4 (4,4)	0,41
LLC	26 (11,5)	17 (12,59)	9 (9,89)	0,48
LMA	19 (8,41)	11 (8,15)	8 (8,79)	0,82
SMD	15 (6,64)	7 (5,19)	8 (8,79)	0,70
MM	41 (18,14)	28 (19,26)	15 (16,48)	0,53
NMPC	9 (3,98)	5 (3,7)	4 (4,4)	0,93
Estado de tratamiento (actual y <6meses) n(%)				
Tratamiento activo	156 (66,67)	108 (76,6)	48 (51,61)	<0,0001
Sin tratamiento activo	78 (33,33)	33 (23,4)	45 (48,39)	
Severidad de la infección, n (%)				
Asintomático	30 (13,04)	21 (15,33)	9 (9,68)	
Leve	90 (39,13)	72 (52,55)	18 (19,35)	0,25
Severo	56 (24,35)	26 (18,98)	30 (32,26)	0,039
Crítico	54 (23,48)	18 (13,14)	36 (38,71)	0,0017
Necesidad de hospitalización, n (%)	132 (56,41)	52 (36,88)	80 (86,02)	<0,0001
Necesidad de oxigenoterapia, n (%)	111 (47,44)	45 (31,91)	66 (70,97)	<0,0001
Tiempo de hospitalización (IQR), días	13 (7-29)	12 (6,75-24,5)	14 (7-34,5)	0,26
Necesidad de hospitalización en UCI, n (%)	25 (10,82)	10 (7,25)	15 (16,13)	0,03
Mortalidad atribuible a infección COVID-19	52 (22,22)	17 (12,06)	35 (37,63)	<0,00001



Gráfica 1. Severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes vacunados vs. no vacunados.



Gráfica 2. Curva de supervivencia a la COVID-19 de pacientes vacunados vs. no vacunados.

O-172

COVID-19 INFECTION AND COMPLICATIONS ACCORDING TO ABO BLOOD GROUP IN THE ELDERLY: A POPULATION-BASED SUBCOHORT AND META-ANALYSIS

Leache Alegría Leire¹, Gutiérrez Valencia, Marta¹, Enguita Germán Mónica², Librero López Julián², Gorrioch Mendivil Javier³, Jericó Alba Carlos⁴, García Erce José Antonio⁵

¹Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ²Unidad de Metodología. Navarrabiomed; ³Servicio de Evaluación y Difusión de Resultados en Salud. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital Sant Joan Despí-Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral; ⁵Banco de Sangre y Tejidos de Navarra. Hospital Universitario de Navarra (HUN). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Introduction: ABO antibodies have a role in COVID-19 infection and severity, however, antibody titers vary with advanced age. The aim was to determine the association between ABO blood group and risk of COVID-19 infection and complications (hospitalization, admission to Intensive Care Unit (ICU) and mortality) in elderly patients, and to analyze whether these findings differ from those observed in adult population of any age.

Methods: We used two approaches to address the proposed objectives:

1. a cohort study in Navarre (Spain) population aged =18 years with no previous SARS-CoV-2 infection was established in May 2020 and follow-up until May 2021, from which we selected people aged =60 years.
2. a meta-analysis of studies analyzing the risk of COVID-19 infection and severity in population =60 years old was conducted based on a published systematic review including adults =18 years.

Table 1. Association between ABO blood group and risk of COVID-19 infection and severity in the Navarre population of ≥60 years

	COVID-19 infection		Hospitalization		Admission to ICU		Mortality	
	OR (95%CI)	aOR (95%CI)	OR (95%CI)	aOR (95%CI)	OR (95%CI)	aOR (95%CI)	OR (95%CI)	aOR (95%CI)
A vs O	1.11 (1.02-1.20)	1.12 (1.03-1.21)	1.04 (0.87-1.23)	1.04 (0.86-1.24)	0.97 (0.59-1.60)	0.98 (0.59-1.64)	0.98 (0.78-1.23)	0.93 (0.73-1.20)
B vs O	1.09 (0.93-1.28)	1.07 (0.91-1.26)	1.18 (0.84-1.65)	1.14 (0.80-1.62)	1.56 (0.68-3.59)	1.71 (0.73-4.00)	0.95 (0.60-1.51)	0.80 (0.48-1.31)
AB vs O	0.69 (0.51-0.93)	0.70 (0.52-0.94)	0.67 (0.32-1.39)	0.58 (0.27-1.25)	1.74 (0.41-7.51)	2.00 (0.45-8.87)	0.59 (0.21-1.66)	0.43 (0.14-1.31)
O vs non-O	0.92 (0.85-0.99)	0.92 (0.85-0.99)	0.96 (0.81-1.14)	0.97 (0.81-1.16)	0.94 (0.59-1.50)	0.91 (0.56-1.47)	1.03 (0.83-1.29)	1.12 (0.88-1.42)
A vs non-A	1.11 (1.03-1.20)	1.12 (1.04-1.21)	1.03 (0.87-1.21)	1.03 (0.87-1.23)	0.89 (0.56-1.43)	0.89 (0.55-1.44)	1.00 (0.81-1.25)	0.98 (0.77-1.25)
B vs non-B	1.04 (0.89-1.22)	1.03 (0.88-1.20)	1.16 (0.84-1.62)	1.13 (0.80-1.59)	1.56 (0.71-3.46)	1.70 (0.76-3.81)	0.97 (0.62-1.51)	0.84 (0.51-1.36)

^aOR: adjusted Odds ratio; CI: confidence interval; ICU: Intensive Care Unit; OR: odds ratio

^aStatistically significant differences are indicated in bold type

Table 2. Results of the meta-analysis of studies including population of ≥60 years

	COVID-19 infection		Hospitalization		Admission to ICU		Mortality	
	Studies (N)	OR (95%CI); I ²	Studies (N)	OR (95%CI); I ²	Studies (N)	OR (95%CI); I ²	Studies (N)	OR (95%CI); I ²
A vs O	3 (3776)	1.87 (0.81-4.36); 78%	3 (7579)	1.03 (0.76-1.40); 62%	5 (1147)	1.28 (0.98-1.67); 0%	6 (4660)	1.20 (1.04-1.37); 0%
B vs O	3 (3349)	0.98 (0.72-1.33); 0%	3 (4489)	0.94 (0.80-1.10); 0%	5 (686)	1.45 (0.59-3.54); 69%	6 (3764)	0.89 (0.74-1.07); 0%
AB vs O	3 (2391)	1.12 (0.71-1.78); 0%	3 (3916)	0.75 (0.58-0.97); 0%	5 (620)	0.96 (0.50-1.83); 0%	6 (3045)	1.06 (0.77-1.45); 0%
O vs non O	3 (5528)	0.67 (0.35-1.28); 68%	3 (8560)	1.01 (0.92-1.12); 0%	6 (1634)	0.85 (0.68-1.07); 0%	6 (5865)	0.93 (0.82-1.05); 0%
A vs non A	3 (5528)	2.00 (0.84-4.77); 84%	3 (8866)	1.13 (0.78-1.61); 75% ^b	5 (1317)	1.19 (0.82-1.71); 37%	7 (5887)	1.23 (1.08-1.40); 0%
B vs non B	3 (5528)	0.92 (0.71-1.21); 0%	3 (8866)	0.99 (0.85-1.16); 0%	5 (170)	0.98 (0.46-2.11); 0%	6 (5865)	0.83 (0.70-0.99); 0%

CI: confidence interval; ICU: Intensive Care Unit; N: number of participants; OR: odds ratio

^aStatistically significant differences are indicated in bold type

^bSensitivity analyses restricting to studies with low risk of bias yielded statistically significant results: 1.38 (1.04-1.83); 0%

PO-173

ESTUDIO DE LA RELEVANCIA CLINICA DEL PLASMA HIPERINMUNE EN PACIENTES COVID 19

MOLES GUERRERO MARIA DEL MAR¹, MURILLO CORTES VICTORIA¹, GEMPERLE ORTIZ NATALIA¹, ANGOS VAZQUEZ SONIA¹, RIVAS ESTABEN IRENE¹, ORTIZ LOPEZ ALICIA¹, MORENO GALVEZ CARLOS², MARTINEZ LAZARO BEATRIZ¹, MORENO CHULLILLA JOSE ANTONIO¹

¹HOSPITAL CLINICO LOZANO BLESA; ²HOSPITAL MIGUEL SERVET

Introducción: El plasma hiperinmune ha sido una herramienta útil en el tratamiento de infecciones viricas. Su aprobación en la infección SARS COV2 puso en marcha un registro Nacional a partir del cual poder determinar su impacto y seguridad. En este contexto, analizamos su papel en la evolución del COVID 19 en un hospital terciario.

Objetivos: Describir la población a estudio.

The association between ABO groups and risk of COVID-19 infection and complications in the Navarre cohort study was estimated using multivariate logistic regression models.

Meta-analyses of each outcome variable were performed using the Mantel-Haenszel method and a random effects model.

Results were expressed as odds ratio (OR) or adjusted OR (aOR), with 95% confidence intervals (95%CI).

Results: In the Navarre elderly population, a higher risk of COVID-19 infection was identified with A blood group (aOR A vs O: 1.12 95%CI 1.03-1.21; aOR A vs non-A: 1.12 95%CI 1.04-1.21); and a lower risk with O vs non-O (aOR 0.92 95%CI 0.85-0.99) and with AB vs O blood groups (aOR 0.70 95%CI 0.52-0.94) (table 1). There was no significant association between hospitalization, ICU admission or mortality and any of the blood groups (table 1), results that coincide with those of the overall Navarre adult population of any age.

Meta-analyses of population =60 years showed a higher risk of hospitalization and mortality in A vs non-A blood group (OR for hospitalization 1.38 95%CI 1.04-1.83 in the sensitivity analysis; OR for mortality 1.23 95%CI 1.08-1.40), and a lower mortality risk with B vs non-B (OR 0.83 95%CI 0.70-0.99) (table 2). No significant association was found between any of the blood groups and COVID-19 infection or ICU admission (table 2). Same mortality results were found in the meta-analyses of overall adult population of any age.

Conclusions: A blood group was associated to a higher risk of COVID-19 infection in the Navarre elderly population, whereas O blood group showed a lower risk of infection. Meta-analysis also demonstrated a higher risk of hospitalization and mortality with A blood group.

There are no relevant differences between overall adult population of any age and population aged =60 years in the risk of COVID-19 infection and severity according to ABO blood groups, suggesting that age-related changes in ABO antibody titers would be of limited clinical significance.

Establecer el perfil de seguridad del plasma hiperinmune.

Determinar si su administración mejoró el estadio clínico final.

Analizar si existen diferencias clínicas según el momento de administración.

Observar si existe una mayor hospitalización en pacientes inmunodeprimidos.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo tipo cohortes de pacientes ingresados entre abril 2020 y febrero de 2021, que recibieron plasma convalescente en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Resultados: Se registraron 430 pacientes (60% varones y 40% mujeres), con mediana de edad entre 61 y 70 años y distribución por grupo sanguíneo: 0 (47.9%), A (40.20%), B (7.70%) y AB (4.20%). El 87.2% asociaban algún tipo de comorbilidad, siendo el 21.6% inmunodeprimidos (enfermedad autoinmune o cáncer).

Administramos 730 unidades de plasma hiperinmune de forma coadyuvante con otros tratamientos (corticoide, antirretrovirales, antibiote-

rapia y anticuerpos monoclonales). El 69.73% de los pacientes recibieron dos unidades frente al resto que solo recibió una.

De todas las transfusiones solo se registraron 7 reacciones adversas (5 leves, 1 moderada y 1 grave), de ellas el 1.6% presentaron imputabilidad alta.

Para valorar el estadio clínico se utilizó la "Escala ordinal de la OMS para la mejora clínica de Covid-19". Previo a la administración de plasma; el 55.8% de los pacientes presentaban un estadio 4; el 23% estadio 5, el 10,2% estadio 6, el 7,2% estadio 3, el 2,8% estadio 7 y menos de un 1% estadio 1 y 2. En el análisis por grupos (sin antecedentes, inmunodeprimidos y otras comorbilidades), los pacientes con comorbilidades ($p < .001$) presentaron mayor estadio clínico inicial que el resto. Tras la administración del plasma, la mediana del estadio clínico se situó en el estadio 2, obteniendo diferencias estadísticamente significativas respecto al estadio clínico inicial.

La media de administración del plasma fue de 8 días desde el inicio de los síntomas. Analizamos el estadio clínico final en los pacientes que recibieron plasma los primeros 7 días tras el inicio de síntomas con respecto al resto, sin obtener diferencias estadísticamente significativas.

La mediana de días de hospitalización fue de 17 días sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Conclusiones: El plasma hiperinmune es una terapia segura, con baja incidencia de reacciones adversas, que junto con el tratamiento coadyuvante descrito, mejoró el estadio clínico inicial de nuestros pacientes. Su administración en la primera semana tras el inicio de los síntomas no ha demostrado una mejoría con respecto a la administración posterior, posiblemente sesgada por la homogeneidad de la muestra en cuanto a este parámetro. La duración de la hospitalización no aumentó en los grupos de mayor de riesgo. Asimismo, con los datos obtenidos, podemos apoyar su uso concomitante con otras terapias en COVID19.

Tabla 1 ESTADIO CLINICO INICIAL

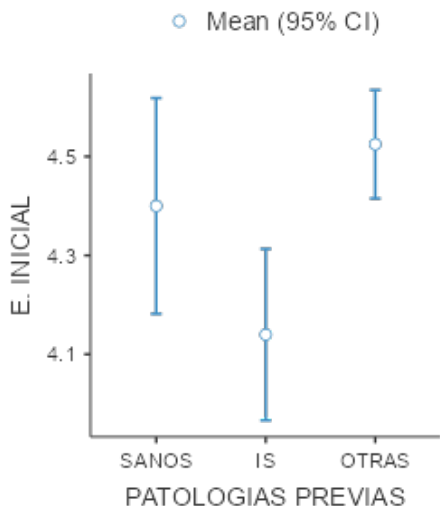


Tabla 2 COMPARACION ESTADIO CLINICO INICIAL Y FINAL

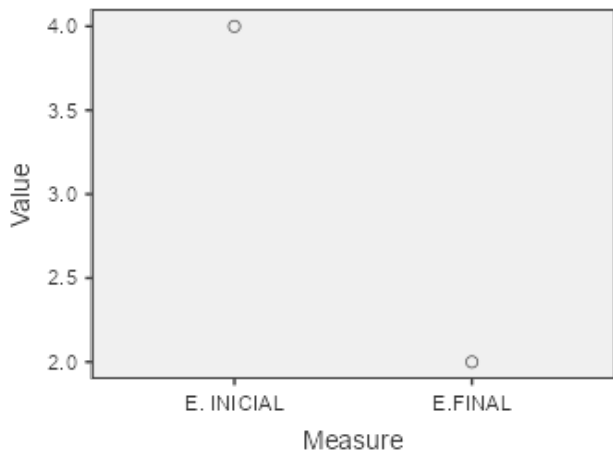
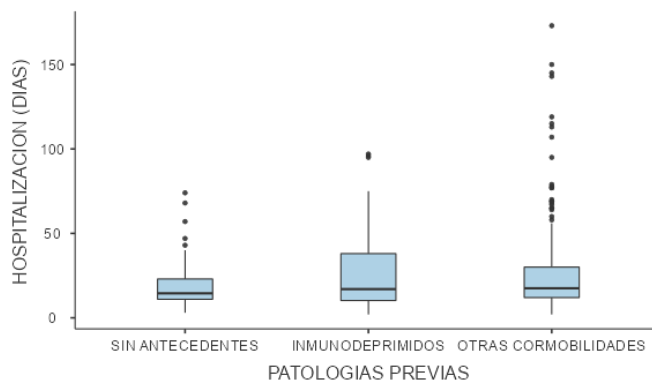


Tabla 3 DURACION HOSPITALIZACION SEGUN PATOLOGIAS PREVIAS



PO-174

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE PLASMA HIPERINMUNE EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON INFECCIÓN COVID-19

Alcalde Mellado Patricia¹, Camuña Correa Javier¹, Chiclana Beatriz¹, Farah Gamarra Jose Antonio¹, Praena Julia², Aguilar Guisado Manuela², Rodríguez Recio María Cruz³, Rodríguez Torres Nancy¹, Blazquez Goñi Cristina¹, Escamilla Gómez Virginia¹, Pérez Ortega Laura¹, Roca Oporto Cristina², Sánchez Céspedes Javier², Cisneros Herreros Jose Miguel², Oyonarte Salvador⁴, Pérez Simón Jose Antonio¹, Mingot Castellano María Eva¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS /CSIC), Sevilla, España.; ²Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología (UCEIMP). Grupo de Resistencias bacterianas y antimicrobianos CIBERINFEC. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España.; ³CTTC Sevilla, España.; ⁴CTTS Sevilla

Introducción: La eficacia del plasma convaleciente hiperinmune (PCH) en pacientes con COVID19 no ha sido claramente establecida. Pese a ello, y dada la alta morbimortalidad de la infección en pacientes inmunodeprimidos, es una estrategia seguida por algunos grupos, habiéndose publicado series cortas de menos de 15 pacientes hasta el momento. Presentamos los datos de eficacia y seguridad del PCH en este perfil de pacientes en nuestro centro.

Método: Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico. Se incluyen pacientes inmunodeprimidos tratados con PCH en el contexto de COVID19 entre abril de 2021 y marzo de 2022. Se describen edad, sexo, comorbilidades, SOFA, motivo de inmunodeficiencia, motivo de indicación de PCH (control de infección o prevención de reactivación), perfil de evolución de COVID19 inicial, tras 1º y 2º semanas de la infusión, número de infusiones, eventos adversos y mortalidad.

Resultados: Se han tratado con CPH 34 pacientes hospitalizados con criterios de inmunosupresión. Las características de la serie se describen en la Tabla1. En el 34% de los pacientes la indicación fue prevención de neumonía por COVID persistente o recurrente. La dosis infundida por dosis es de 900cc con titulación media por densidad óptica de 1.5. La mediana de tiempo desde el inicio de síntomas hasta la 1º infusión de PCH fue de 12 (RIQ, 6-20,3) y del diagnóstico a la infusión 7.5 días (RIQ, 4-20,3). En 6 pacientes se indicó una segunda infusión (mediana de tiempo desde la primera 20.5 días (RIQ, 9.5-37) y en 2 casos una tercera, ambas a los 60 días de la primera como profilaxis de neumonía de repetición. Un solo paciente recibió una cuarta dosis. Ninguno precisó ECMO. En 9 pacientes hubo sobreinfección de la neumonía COVID19: 7 bacteriana y 2 fúngicas.

En la Tabla 2. se describe la evolución de la infección COVID19 al diagnóstico, a la primera y segunda semana tras infusión. El 71% de los pacientes recibió remdesivir. Remdesivir no fue indicado en 8 pacientes por contraindicación y en 2 por no ajustado a protocolo. Con una mediana de seguimiento desde la 1º infusión de 22 días (RIQ, 8,5-76), la mortalidad ha sido de 13/34 sujetos (38%). La mediana de días desde la 1º infusión hasta el éxitus fue de 20 días (RIQ, 8-51.5 días). El 23% de la mortalidad no fue atribuida a COVID (2 progresión neoplásica, 1 peritonitis). La muerte vinculada a COVID ha sido secundaria a fallo multiorgánico en 2 pacientes e insuficiencia respiratoria/Guillén-Barré/neumonía en los restantes 8 pacientes.

Tabla 1. Características de la serie de pacientes.

Variable	Resultado 34 sujetos
Sexo varón (n; %)	23/34 (55%)
Edad (mediana; RIQ), años	62,5 (RIQ, 53-69,5)
Grupo Sanguíneo (n;%)	<ul style="list-style-type: none"> O Rh(D) +: 9/34 (26,5%) O Rh(D) -: 5/34 (14,7%) A Rh(D) +: 11/34 (32,4%) A Rh(D) -: 5/34 (14,7%) B Rh(D) +: 3/34 (8,8%) AB Rh(D) +: 1/34 (2,9%)
Comorbilidades (n;%)	Global: 17/34 (50%) <ul style="list-style-type: none"> HTA 17/34 (50%) DM 6/34 (18%) Cardiopatía isquémica y/o EPOC 0/34 (0%)
Motivo de inmunosupresión (n;%)	<ul style="list-style-type: none"> Patología hematológica maligna: 20/34 (59%) TPH 4, CART 3, SLP no LLC 11, LLC 4, IA 2, SMD 1 Trasplante órgano sólido: 10/34 (29%) 7 renal, 2 hepático, 1 bipulmonar Otras inmunodeficiencias adquiridas 4/34 (12%) (Corticoides más de dos meses, rituximab, esplenectomía)

CART: Terapia CAR; DM: Diabetes mellitus; HTA: Hipertensión arterial; IA: Leucemia aguda; LLC: Leucemia linfática crónica; RIQ: Rango intercuartílico; SLP: Síndrome linfoproliferativo; SMD: Síndrome mielodisplásico; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tabla 2. Evolución clínica y analítica de la infección por SARS-CoV-2 de la serie analizada.

Variable	Basal (n)	1ª semana tras infusión (n, Medio 1ª semana)	2ª semana tras infusión (n, inicio 2ª semana)
Gravedad OMS (%)	<ul style="list-style-type: none"> Crítica 1/34 (3%) Grave 16/34 (47%) Moderada 11/34 (32%) Leve 6/34 (18%) 	<ul style="list-style-type: none"> Crítica 3/34 (9%) Grave 12/34 (35%) Moderada 4/34 (12%) Leve 12/34 (35%) Resolución: 3/24 (9%) 	<ul style="list-style-type: none"> Crítica 5/28 (18%) Grave 7/28 (25%) Moderada 5/28 (18%) Leve 8/28 (29%) Resolución: 3/28 (10%)
Exitus al final de semana (%)		3/34 (9%)	3/28 (11%)
Título Ac	<ul style="list-style-type: none"> <4.1 (n;%) Mediana: RIQ 	<ul style="list-style-type: none"> 0/5 (0%) 572.5 (174-955.5) 	NA
DDímero (mediana; RIQ) ng/ml	870 (380-5336)	1021 (378-4350)	1402 (111.5-2955)
LDH (mediana; RIQ) U/L	322 (224.5-385)	271 (225-366.3)	302 (228-458)
Ferritina (mediana; RIQ) ng/ml	1081 (833.5-2275)	1925.5 (871.3-2581)	2142 (691-2935)
PCR SARS-CoV-2 positiva (n;%)	34/34 (100%)	21/25 (84%)	19/23 (83%)
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes tratados (n;%) Duración tratamiento (Mediana; RIQ) 	<ul style="list-style-type: none"> 31/34 (91%) 38 (9-25) 	
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes tratados (n;%) Duración tratamiento (Mediana; RIQ) 	<ul style="list-style-type: none"> 24/34 (71%) 5 (4-5) 	
Tocilizumab (%)	13/34 (38%)		
Inmunoglobulinas (%)	3/34 (9%)		
Días hospitalización (mediana; RIQ)	15 (10-26)		
Días hospitalización UCI (mediana; RIQ)	15 (RIQ, 8-18), solo 8 pacientes		
Soporte ventilatorio pre/post infusión (CPAP/intubación)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con soporte pre y postinfusión (%) (n;%) Tiempo con soporte pre y postinfusión (Mediana; RIQ; Mediana; RIQ) 	<ul style="list-style-type: none"> 18/34 (53%) / 21/34 (62%) 3.5 (2-5.3) / 8 (4.8-12) 	

Ac: Anticuerpo frente a SARS-CoV-2; n: Pacientes analizados; NI: No información; OMS: Organización Mundial de la Salud; RIQ: Rango intercuartílico

Conclusiones: La evolución y mortalidad de la infección COVID en sujetos inmunodeprimidos tratados con plasma convaleciente en nuestro medio es similar a lo comunicado en series de pacientes inmunodeprimidos que no lo usan. Se precisan estudios que analicen los resultados y su papel en combinación con remdesivir y nuevos antivirales.

PO-175

UTILIDAD DEL PLASMA CONVALECIENTE PARA COVID -19 EN CANCER HEMATOLÓGICO EN ESPECIAL EN LINFOMA. EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL.

Fariñas García, Manuel¹, Yague Agueda, Raquel², Rodríguez Paño, Mario¹, García Delange, María Teresa², Alaez Usón, Concepción³, Martínez Cilleros, Carmen², Nistal Gil, Sara³, Villasante de la Puente A, Aranzazu², Abad Almendro, Juan Carlos², Da Silva, Carolina¹, Olaso Echaniz, Eva¹, Gonzalez Casanova B, Belen², Oñoro Cañaverall, Juan Jose⁴, Gómez Tello, Vicente⁵, Veiga Rodriguez, Jesus⁶, Navas Elorza, Begoña³, Corrochano Fatule Marina³, Arruga Manzano, Ana⁷, Vicario Moreno, Jose Luis⁷, Zarco Alonso, Carlos⁸

¹Servicio de Transfusión Hospital HLA Universitario Moncloa; ²Medicina Interna Hospital HLA Universitario Moncloa; ³Hematología Clínica Hospital HLA Universitario Moncloa; ⁴Medicina Intensiva Hospital HLA Universitario Moncloa; ⁵Urgencias Hospital HLA Universitario Moncloa; ⁶Anestesia Hospital HLA Universitario Moncloa; ⁷Centro de transfusiones de la Comunidad de Madrid; ⁸Director Médico Hospital HLA Universitario Moncloa

Introducción: No está clara la utilidad del plasma convaleciente (PC) para COVID-19 sin considerar el estado serológico del paciente (pac), tampoco con la variante ómicron. En febrero del 2021, la FDA limita la indicación a pac. hospitalizados con inmunodeficiencia. Múltiples estudios sugieren beneficio en el cáncer hematológico (CaH). Revisamos la experiencia del PC en CaH en nuestro hospital.

Métodos: Participamos en el estudio observacional Plasmadrid. Se transfunden 1 o 2 unidades de 300 ml de PC con título alto de anticuerpos neutralizantes (>1:320).

De los 35 pacientes que recibieron PC, 25 eran CaH. Analizamos solo estos 25 pacientes:

Hasta Sep. del 21, 24 pac. recibieron PC. De ellos 15 eran CaH. Desde Dic. del 21 (en coincidencia con ómicron), otros 11 pac. recibieron PC. De ellos, 10 eran CaH. El PC se obtuvo de donantes previos a la aparición de ómicron.

Del total de 25 CaH: 14 eran linfoma no Hodgkin (LNH), 1 Hodgkin, 3 mieloma, 2 leucemia aguda, 2 LLC, 1 SMD, 1 amiloidosis.

Se analiza la evolución clínica utilizando la escala de progresión de la OMS (Plasmadrid), junto a datos analíticos de gravedad. Dicha escala establece la siguiente puntuación: 0 es RNA viral negativo, 1 asintomático con RNA viral positivo, 4 hospitalizado, 5 oxigenoterapia.

Resultados: El cambio de las indicaciones del PC según la FDA se reflejó en la selección de pac.: Hasta 1-Feb. del 2021, del total de 14 pac., 6 eran CaH (2 LNH). Después, de 21 pac., 19 eran CaH (12 LNH).

La serología frente al virus SARS-CoV-2 previa a la infusión de PC se conoce en 23 pacientes. De ellos en 21 era negativa.

Ninguno estaba intubado cuando recibió el plasma. 24 recibieron corticoides además del PC, algunos tocilizumab y/o remdesivir.

De los 14 LNH, fallecieron 2 pac. (con sobreinfección añadida). De los 11 CaH. restantes fallecieron los 3 mielomas, 1 LLC y 1 Hodgkin (con sobreinfección).

Valorados los datos analíticos de gravedad (linfopenia, PCR y ferritina) se objetiva mejoría en casi todos los pacientes. En cambio, los DDímeros suben tras el PC en muchos pacientes.

24 eran positivos al alta (RNA viral por PCR).

Profundizamos en los 14 pac. con LNH. Lo reflejamos en dos tablas: 9 pac. hasta Sep. del 21 (tabla 1) y 5 pac. desde enero del 22 en coincidencia con ómicron (tabla 2).

Se aprecia probable beneficio en todos los LNH menos en los dos que fallecieron.

En los tres pac. con LNH que recibieron una 2ª dosis transcurridas 2-3 semanas de la 1ª, se objetivó claro beneficio clínico. Un pac. con clínica y PCR positiva en el día + 106 mejoró.

Se aprecia probable utilidad en pac. con ómicron. No se observaron efectos adversos de la infusión de PC.

Conclusiones: Aunque hay múltiples factores implicados, nuestra experiencia en pacientes con LNH seronegativos para SARS-Cov2 indica un beneficio clínico con la infusión de PC. Una 2ª dosis varias semanas después fue útil. En la variante ómicron también se observa probable beneficio. Al alta el RNA viral sigue siendo positivo.

Tabla 1 pacientes con LNH hasta Septiembre del 21

Edad	Serología Covid pre-infusión	Fecha de infusión	Días desde diagnóstico hasta infusión	Escala OMS el día de infusión	Escala OMS al alta	otros
77	negativo	29-7-20 y 19-8-20	+100 +121	6 5	5 2	Recibe 2 dosis
65	negativo	29-12-20	+12	4	1	
81	negativo	6-2-21	+91	5	0	
71	Pos. tit. bajo	15-5-21	+106	5	1	
56	negativo	18-5-21	+19	5	exitus	Sobreinfección fibrosis pulmonón
67	negativo	3-9-21	+11	5	1	
63	negativo	3-9-21	+12	6	exitus	sobreinfección
66	negativo	10-9-21	+7	4	1	
65	negativo	25-9-21	+2	6	3	

Tabla 2 pacientes con LNH desde Enero 22 (variante ómicron)

Edad	Serología Covid pre-infusión	Fecha de infusión	Días desde diagnóstico hasta infusión	Escala OMS el día de infusión	Escala OMS al alta	otros
83	negativo	10-1-22 27-1-22	+ 8 + 25	5 5	1 1	2ª dosis por reingreso
71	negativo	14-1-22 28-1-22	+ 12 + 26	5 4	4 1	Recibe dos dosis
72	negativo	20-1-22	+11	4	1	
50	negativo	21-1-22	+16	4	1	
69	negativo	7-2-22	+6	4	1	

PO-176

IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LA INCIDENCIA DE NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS EN LA COMUNIDAD DE MADRID. INFORME PRELIMINAR DEL REGISTRO RTMAD 2014-2021

Alegre-Amor Adrián¹, Garrido-Cantarero Gregorio², Juárez-Salcedo Luis Miguel¹, García-Suárez Julio³, Díez-Martín, José Luis⁴, Hernández-Rivas José Angel⁵, Sánchez-Godoy Pedro⁶, Martínez-López, Joaquín⁷, Benzo Gonzalo¹, López, Javier⁸, Duarte Rafael⁹, Peñalver Javier¹⁰, Benavente Celina¹¹, García-Vela, José¹², Llamas Pilar¹³, Del Campo Francisco¹⁴, Sebrango Ana¹⁵, Quirós, Virginia¹⁶, Miranda Carolina¹⁷, Ruiz, Elena¹⁸, Herráez Regina¹⁹, Jiménez-Yuste Victor²⁰

¹Hospital Universitario La Princesa; ²Oficina Regional de Coordinación Oncológica; ³Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ⁴Hospital Universitario Gregorio Marañón; ⁵Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁶Hospital Universitario Severo Ochoa; ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁹Hospital Universitario Puerta de Hierro; ¹⁰ospital Universitario Fundación Alcorcón; ¹¹ospital Universitario Clínico San Carlos; ¹²ospital Universitario de Getafe; ¹³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ¹⁴Hospital Universitario del Henares; ¹⁵Hospital Universitario de Torrejón; ¹⁶Hospital Infanta Cristina; ¹⁷Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ¹⁸Hospital del Tajo; ¹⁹Hospital Universitario Infanta Sofía; ²⁰Hospital Universitario La Paz

Introducción: Los estudios epidemiológicos sobre incidencia de las neoplasias hematológicas son esenciales para valorar resultados en salud. La comunidad de Madrid cuenta con un registro de tumores denominado RTMAD, que recoge la incidencia de las neoplasias en todos los centros públicos de la comunidad. Presentamos el impacto de la pandemia COVID-19 en la recogida de datos de dicho registro, así como el análisis de la incidencia de las principales enfermedades hematológicas entre los años 2014-2021.

Objetivos: Evaluar el impacto de la pandemia COVID19 durante los años 2020 y 2021 en la recogida de incidencia de las neoplasias hematológicas del registro RTMAD.

Pacientes y Métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo del total de casos registrados entre los años 2014 y 2021 en la plataforma del Registro de Tumores de la Comunidad de Madrid (RTMAD) de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica (ORCO). Los datos corresponden a 27 hospitales públicos y/o concertados incluidos en este registro. Para evaluar la incidencia se empleó la codificación y la metodología estadística que figura en el informe ejecutivo de RTMAD.

Resultados: Durante período 2014-2021 se recogieron un total de 22.617 casos de neoplasias. Comparando los datos registrados, se observó una reducción del 10% del total de casos reportados (3.278 casos menos) en el año 2020, con ligera recuperación en el año 2021 aunque no a los niveles prepandémicos. De total de casos, las neoplasias hematológicas representaron el 8.99%. La distribución de los principales diagnósticos hematológicos se muestra de forma especificada en la Figura 1. Los datos de incidencia en tasa cruda son algo inferiores a los recogidos para el territorio español en su conjunto en el Informe REDECAN de 2021 (Figura 2). Se presentarán los datos detallados con tasas de las diferentes patologías.

Conclusiones: El registro de neoplasias hematológicas en los dos años de la pandemia COVID-19 se ha reducido entre un 8-10% respecto al año 2019. Este infraregistro podría explicarse por la alta pre-

sión asistencial o por retraso diagnóstico, entre otros posibles factores, considerando que la Comunidad de Madrid tuvo una alta incidencia de infecciones por SARS-CoV2. Se precisa realizar un análisis más detallado y su comparación con otros registros. Es imprescindible una relación estrecha y colaboración entre los Servicios de Hematología y los registros oficiales de neoplasias como es RTMAD.

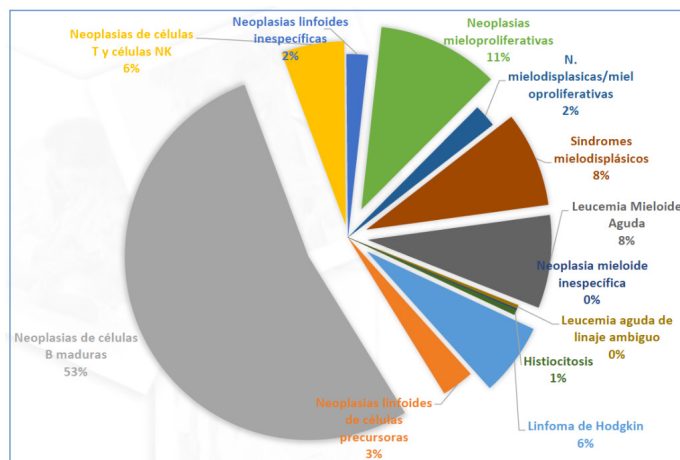


Figura 1. Distribución de la incidencia por patologías hematológica.

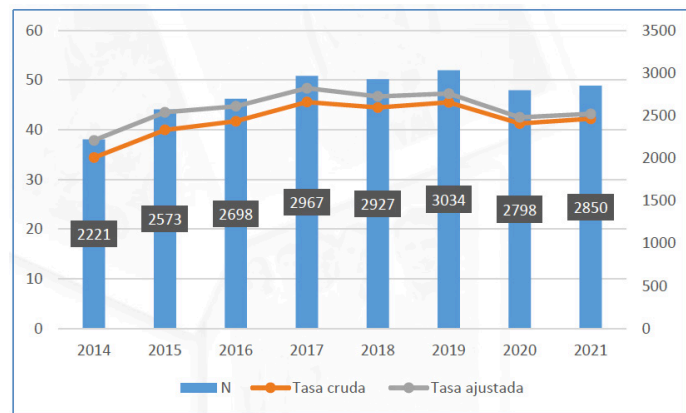


Figura 2. Total de neoplasias hematológicas 2014-2021

PO-177

IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN EL RETRASO DEL DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS.

Calama Ruiz-Mateos Virgilio¹, Gómez Rosa Marina¹, Sánchez Romero Irene¹, Ríos Herranz Eduardo¹, Couto Caro Carmen¹

¹Hospital Universitario Virgen de Valme

La pandemia por infección COVID-19 ha supuesto un impacto sin precedentes en la capacidad asistencial de las estructuras organizativas de los sistemas sanitarios, implicando reestructuración de medios, flujos de trabajo y disponibilidad del propio personal sanitario.

Objetivo: Detectar si la pandemia por COVID-19 ha implicado una disminución en el número de pacientes diagnosticados de neoplasias del sistema linfoides y si ello ha implicado que los nuevos pacientes diagnosticados lo son en estadios más avanzados de la enfermedad

Material y métodos: Se han analizado todos los pacientes diagnosticados consecutivamente en nuestro centro desde enero 2018 hasta marzo 2020 y se ha comparado número de casos y estado de la enfermedad al diagnóstico antes y después de marzo 2020. Para identificar posibles puntos de inflexión en el número de casos diagnosticados se realizó un análisis de series temporales. Se analizó además para cada subtipo de neoplasia, la edad, género y estadio de la enfermedad (temprano o avanzado) al diagnóstico antes y después de marzo 2020 mediante tests paramétricos.

Resultados: En el periodo analizado se han diagnosticado 393 pacientes con edad media 63.5 (15-90). Los diagnósticos más frecuentes fueron LLC (110, 28%), LDCGB (79, 20.1%), linfoma folicular (64, 16.3%), linfoma de Hodgkin (33, 8.4%) y linfoma de células del manto (15, 3.8%). El trimestre con más diagnósticos fue el 1° de 2021 (n=33) y con menos, el 1° de 2018 (n=15). Tras marzo/2020 se produce una disminución en el número de casos diagnosticados en el 2° y 3° trimestres del año (reducción de un 15.8% y un 29.4% de casos diagnosticados respecto al periodo prepandemia) y en el 3° trimestre del año (reducción de un 29.4%) y se empieza a normalizar ya en el 4° trimestre de 2020, alcanzando un pico de casos diagnosticados en los 3 primeros trimestres de 2021 (con un incremento de un 39.4%). A lo largo de los trimestres analizados se produjo un discreto incremento medio de diagnósticos de 0.69% (IC al 95%, -1.9 a 3.3) lo que ha supuesto en conjunto un incremento de 15.4% en todo el periodo analizado. Tampoco se encontraron diferencias significativas en sexo y edad antes y después de marzo/2020 al diagnóstico. Finalmente, se han comparado los casos diagnosticados en los 3 primeros trimestres de 2021 con los del periodo prepandemia, no detectándose que los pacientes hayan sido diagnosticados en fases más avanzadas de su enfermedad.

Conclusiones: En el estudio realizado no se detectó ningún cambio en la tasa de diagnósticos ni se confirmó que los pacientes diagnosticados a partir del inicio de la pandemia lo fueron en estados más avanzados de la enfermedad.

Aunque se detectó una caída de casos diagnosticados entre abril y septiembre de 2020, no fue significativamente diferente a las variaciones prepandemia. Entre enero y septiembre de 2021 se identificó un incremento de casos pero los pacientes diagnosticados en este periodo no lo fueron en fases más avanzadas de la enfermedad.

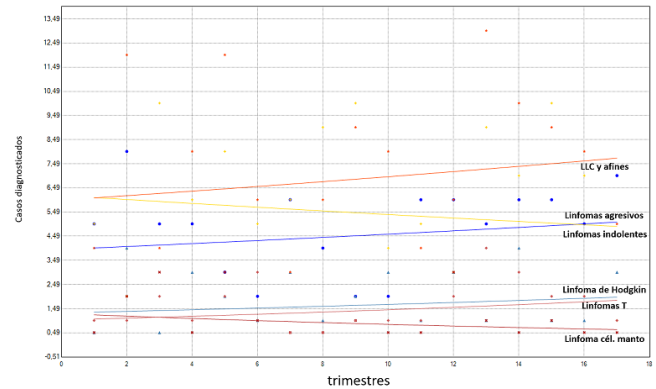
Entidad	Porcentaje medio de cambio trimestral	IC al 95%	p
Total	0.69	-1.9 a 3.3	0.59
LLC (y otros afines)	1.51	-3.2 a 6.4	0.52
LNH indolentes	-1.40	-7.8 a 5.6	0.67
LNH agresivos	1.49	-3.2 a 6.4	0.52
L Hodgkin	2.39	-5.0 a 10.4	0.52
L células manto	-5.77	-11 a 3.2	0.24
Linfomas T	-3.51	-2.8 a 10.2	0.26

Entidad	Pre marzo/2020	Post marzo/2020	p
LLC (y otros afines)	64 (16.3%)	63 (16.0%)	0.48
LNH indolentes	61 (15.5%)	46 (11.7%)	0.24
LNH agresivos	40 (10.2%)	43 (10.9%)	0.43
L Hodgkin	16 (4.1%)	17 (4.3%)	0.54
L células manto	10 (2.5%)	5 (1.3%)	0.21
Linfomas T	11 (2.8%)	16 (4.1%)	0.47

variable	Pre marzo/2020	Post marzo/2020	p
Edad	62.7 (19-90)	64.4 (15-90)	0.25

variable	Pre marzo/2020	Post marzo/2020	p
Sexo	106 (30.0%)	111 (28.2%)	0.30
Varón	95 (24.2%)	81 (20.6%)	
Mujer			
Edad	62.7 (19-90)	64.4 (15-90)	0.25
Fase enfermedad	70 (23.3%)	54 (17.9%)	0.63
Temprana	95 (31.6%)	82 (27.2%)	
Avanzada			

El periodo analizado muestra un incremento progresivo en el número de pacientes diagnosticados, en global de 15.4% y de 0.69% por trimestre.



PO-178

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD POR INFECCIÓN SARS-COV-2 EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO CRÓNICO EN NUESTRO MEDIO

Martínez Chinchilla Carlos¹, Fernández Román Isabel¹, Manzanares Pérez Marina¹, Atroshko Anna¹, Fernández Rodríguez Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La infección por Covid-SARS-2 ha causado un gran mortalidad en pacientes con patologías hematológicas en especial en los pacientes afectados de síndromes linfoproliferativos crónicos; en ello han influido diversos factores como son los tratamientos activos frente a estas patologías, la escasa respuesta en ocasiones a la vacuna dada la afectación del sistema humoral o la edad. Analizar la importancia que ha tenido de cada uno de estos factores en la mortalidad nos puede ayudar a identificar un grupo de riesgo frente al cual llevar a cabo una vigilancia más estrecha en caso de infección activa.

Objetivos: Analizar las condiciones clínicas que influyen en la mortalidad por infección SARS-CoV-2 en los pacientes con diagnóstico de síndrome linfoproliferativo crónico.

Material y métodos: Se analizan retrospectivamente 50 casos diagnosticados de síndrome linfoproliferativo crónico que hayan presentado en algún momento algún test SARS-CoV-2 positivo por técnica antígeno o PCR en nuestro centro. Nos centramos en las variables que podrían influir en la mortalidad del paciente tales como el tratamiento recibido, la patología, la edad y el estado vacunal. El análisis estadístico fue diseñado mediante programa SPSS ver. 24.0.

Resultados: Del total de 50 pacientes, el esquema temporal de los éxitos relacionados con el estado vacunal a lo largo del tiempo es visible en el **gráfico 1** mientras que las patologías analizadas vienen recogidas en el **gráfico 2**.

Respecto al tratamiento no encontramos relación clínicamente significativa entre haber recibido tratamiento con Ibrutinib y el número de fallecidos (P=0,61). El haber recibido anti-CD20 como parte del tratamiento hematológico tampoco se relaciona en nuestra serie con el fallecimiento por SARS-CoV-2 (P=0,9).

No encontramos relación estadística entre el hecho de no estar vacunado y la mortalidad (P=0,9) encontrando un porcentaje mayor de anticuerpos en no vacunados que en vacunados. Tabla 1

Si encontramos relación significativa con la mortalidad y la edad mayor a 70 años (P=0,007) independientemente de la patología asociada así como con el hecho de haber recibido más de una línea de tratamiento para su patología de base (p=0,024).

La mortalidad ha sido notablemente superior en pacientes con LLC 33,3 % (5/15) que en el resto de patologías; 21% (6/34) sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa (P=0,22) siendo también superior la edad media de los pacientes con LLC frente a la edad media de los demás linfomas (69 años frente a 52).

Conclusiones: En la mortalidad por SARS-CoV-2 en pacientes con síndromes linfoproliferativos parece depender en mayor medida de la edad y el hecho de haber recibido más de una línea de tratamiento frente a otros factores como pueden ser el tratamiento recibido e incluso la pauta de vacunación.

El hecho de no haber encontrado correlación con la vacuna puede deberse a que estos pacientes pueden no desarrollar anticuerpos tras la vacuna debido a su situación inmune; sin embargo nuestro escaso tamaño de muestra no nos permite extraer conclusiones al respecto.

La LLC acorde acorde con lo descrito parece ser la patología con más mortalidad en caso de infección por SARS-CoV-2 en parte influenciado por la mayor edad en este grupo.

PO-179

COVID-19 FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND OUTCOME IN PATIENTS WITH HEPATITIS WITH ASSOCIATED MARGINAL ZONE LYMPHOMA (HCV+MZL)

Lepkov Sergey¹, Tumyan Gayne², Borisovckay, Svetlana³, Subortseva Irina⁴, Bobrik Ekaterina¹, Kolomeyev Oleg², Semenova Anastasiy², Kuprihina Natalia², Tupicina Daria², Zakharov Oleg⁵, Blagova Maria⁵, Gavrilina Natalia³, Manuilova Olga³, Ivashenco Roman³, Savkina Kira³, Lazarev Igor⁶, Ivanova Valentina⁶, Trishina Viktoria¹, Ettinger Olga¹, Nikitin Igor¹

¹Russian National Research Medical University named N. I. Pirogova; ²National Medical Research Center for oncology named N.N. Blokhina; ³City Clinical Hospital named V.M. Buyanov; ⁴National Medical Research Center for Hematology; ⁵City Clinical Hospital No. 40; ⁶City Clinical Hospital named S.P. Botkin

The presence of malignant hemoblastosis worsens the course and prognosis of new coronavirus infection COVID-19. It has been shown that the variant of the disease, the type of antitumor treatment and its stage are of great importance for the outcome of COVID-19. Analysis of peculiarities of COVID-19 course in pts with viral hepatitis C and associated non-Hodgkin's lymphoma seems to us an urgent and understudied problem.

The aim of our study was to estimate the incidence and effect of COVID-19 on the course and outcome of pts with HCV+MZL and pts with marginal zone lymphoma (MZL).

Materials and Methods. In study were included 27 pts (G1) with HCV+MZL receiving interferon alpha(INF) maintenance therapy, 18 pts (G2) with HCV+MZL without INF therapy and 32 pts (G3) with MZL in remission after immunochemotherapy. Clinical characteristics of pts in G 1, 2 and 3 differed significantly: median age was 43, 45 and 58 years, respectively (p=0.005). In G1 and G2 74% of pts had stage III-IV disease, G3 was 54% respectively (p=0.01). The frequency of splenic form in G1 and G2 was 54% and 57% of pts and 27% in G3 (p=0.005).

Results: In G1 HCV+MZL pts treated with INF coronavirus infection was diagnosed in 2 cases and 2 pts had a titer of antibodies to COVID-19 (total of 4 of 27 - 11%). The age was 47 and 76 years. Both pts developed COVID-19 infection have relapse of HCV+MZL, which required administration of rituximab. One pt was hospitalized and died on day 7 against the background of increasing respiratory failure.

In G2 coronavirus infection was diagnosed in 10 pts (55%), 4 pts were found titer of antibodies to COVID-19 (14 of 18 pts - 77%). The age of the pts ranged from 30 to 76 years (Me 52). Because of the severity of the respiratory syndrome, the extent of lung tissue damage, and comorbidities, 6 (33%) pts were hospitalized and 4 (21%) died.

In G3 MZL pts, coronavirus infection was diagnosed in 21 pts (65%), 2 pts were found to have titer of antibodies to COVID-19 (23 of 32 pts - 72%). The age of the pts ranged from 33 to 76 years (Me 61). 15 pts (47%) were hospitalized. 7 pts died against the background of increasing respiratory failure (22%).

Thus, the incidence of COVID-19 infection was 11% 77% and 72%, respectively, in the groups (p>0.001). The severe course of COVID-19 infection was COVID-19 a in 4% 33% and 47% of pts in the groups respectively (p>0.005). Mortality in the groups was 4%, 21% and 22%, respectively (p=0.01).

Conclusion: Pts with MZL have a high risk of morbidity and severe course of coronavirus infection COVID-19. In pandemic conditions, therapy with INF in this category of pts is the safest and preferred treatment option.

PO-180

TROMBOCITOPENIA INMUNE EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV2

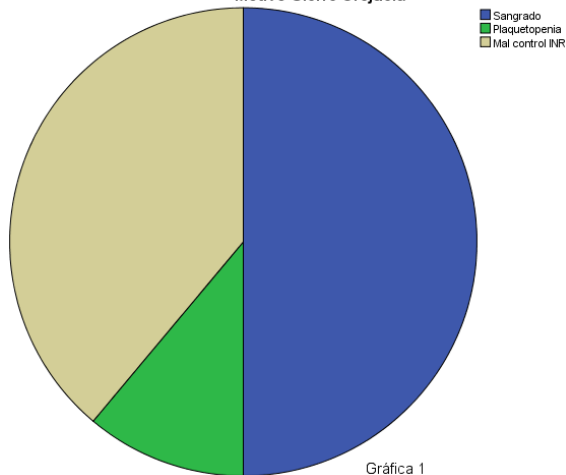
Cerrato Salas Mariana¹, Vázquez Rodríguez Marcela Cecilia¹, Martínez Rodríguez María¹, Ordóñez García, María¹, Quiroz Cervantes Keina Susana¹, Jaro Arias, Esther¹, Sánchez Calero-Guillarte Jorge¹, Andreu Costa, María Ángeles¹, Lorenzo Jambriña Alicia¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

Introducción: La PTI es una trombocitopenia adquirida causada por la creación de autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios, también pueden afectar a los megacariocitos y alterar la producción plaquetaria. Se caracteriza por un recuento de plaquetas < 100.000 en ausencia de otras enfermedades que lo justifiquen.

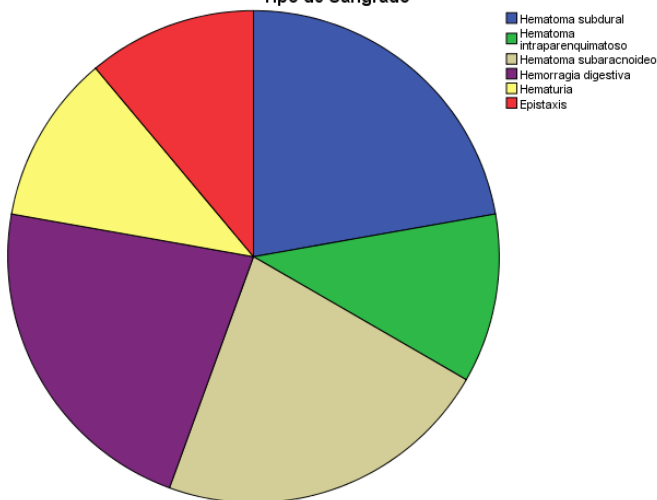
Tras 2 años de pandemia por SARS-CoV2, es conocida su asociación con fenómenos inmunitarios como el Síndrome de Guillain-Barré, la

Motivo Cierre Orejuela



Gráfica 1

Tipo de Sangrado



Gráfica 2

	cierre de orejuela			
	Sí		No	
	Media	Recuento	Media	Recuento
CHA2DS2VASC	3		5	
HASBLED	4		4	
ISTH- BAT previo	3		2	
ISTH- BAT posterior	1		2	
Motivo Cierre Orejuela				
Sangrado		8		2
Plaquetopenia		2		0
Mal control INR		3		3

	Sí	Presenta AC-IgG+	
		Recuento	No
Pauta vacunación	No vacunado	5	5
	1 Dosis	0	0
	2 Dosis	2	3
	3 Dosis	1	6

en tratamiento activo con quimioterapia citotóxica o tener neutropenia $<0.5 \times 10^9/L$ o linfopenia $<1.0 \times 10^9/L$. Remdesivir se administró durante 3 días con dosis de carga de 200mg el primer día seguido de 100mg el resto.

Resultados: Se identificaron 8 pacientes cuyas características basales se resumen en la Tabla 1, destacando que la mitad de los pacientes estaban en tratamiento con Rituximab y que la mayoría fueron hombres. El síntoma más frecuente fue la fiebre seguida de la tos. A todos los pacientes se les interrumpió temporalmente el tratamiento de su enfermedad de base tras el diagnóstico. Todos habían recibido pauta completa de vacunación de Covid-19 (con 4 dosis y los demás con 3) y ninguno había tenido infección previa por SARS-COV-2. No se realizaron serologías para detección de anticuerpos frente a SARS-COV-2 en el momento de la infección ni al reiniciar sus tratamientos de base.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Edad: media (rango)	61 (24-82)
Sexo:	2 (25%)
-Mujer	6 (75%)
-Hombre	
Enfermedad de Base:	1 (12.5%)
-Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (por leucemia aguda)	1 (12.5%)
-Mieloma Múltiple	2 (25%)
-Leucemia Linfática Crónica (Estadio 0B)	1 (12.5%)
-Linfoma Hodkin: esclerosis nodular (Estadio 3B)	1 (12.5%)
-Linfoma T (Estadio 4B)	
-Linfoma folicular (Estadio 4A)	
-Linfoma Marginal (Estadio 4A)	
Rituximab:	4 (50%)
Sí	4 (50%)
No	
Líneas de tratamiento:	5 (62.5%)
1	2 (25%)
2	0 (0%)
3	1 (12.5%)
>3	
Estado enfermedad	
RC	3 (37.5%)
Enfermedad activa	5 (62.5%)
Comorbilidades:	1 (12.5%)
Hipertensión	0 (0%)
Diabetes Mellitus	3 (37.5%)
Dislipemia	1 (12.5%)
IMC>30	0 (0%)
Enfermedad cardiovascular	0 (0%)
Enfermedad renal crónica	0 (0%)
Enfermedad pulmonar crónica	0 (0%)
Enfermedad hepática	0 (0%)
Enfermedad células falciformes	5 (62.5%)
No comorbilidades	
Vacunación Covid-19 pauta completa	7 (87.5%)
Moderna	5 (62.5%)
Pfizer	2 (25%)
AstraZeneca	1 (12.5%)
Número dosis vacuna:	7 (87.5%)
- 3 dosis	1 (12.5%)
- 4 dosis	
Síntomas	4 (50%)
-Fiebre	3 (37.5%)
-Tos	1 (12.5%)
-Dolor muscular	1 (12.5%)
-Odinofagia	2 (25%)
-Congestión	1 (12.5%)
-Asintomático	

Sólo un paciente presentó exantema tras la administración de la primera dosis que se resolvió con tratamiento sintomático e interrupción del fármaco. Este paciente no recibió el resto del tratamiento con Remdesivir. El resto de pacientes 7 (87.5%) no tuvieron reacciones adversas. Ningún paciente desarrolló neumonía ni falleció y tampoco hubo ingresos hospitalarios.

Conclusiones: En nuestra experiencia el uso de Remdesivir en pacientes onco-hematológicos con síntomas leves ha sido seguro con sólo una reacción adversa. Remdesivir parece ser efectivo en estos pacientes a pesar de que la ausencia de un grupo comparador y el pequeño tamaño muestral limita los resultados de nuestro estudio. Son necesarios más estudios para evaluar la seguridad y efectividad de este tratamiento en este subgrupo de pacientes.

PO-183

EXPERIENCIA DEL USO DE SOTROVIMAB EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Tolosa C¹, Amer N², Vilaseca X³, Villalobos MT¹, Santaliestra, M¹, Garreta G⁴, Manzanque A⁴, Canet M¹, López de la Fuente M¹, Dietl B⁵, Soler A³, Bargay J², Vall-llovera F¹, Martí JM¹, Muntañola A¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitari Son Llàtzer; ³Servicio de Hematología, Corporació Sanitària Parc Taulí; ⁴Servicio de farmacia, Hospital Universitari Mútua de Terrassa; ⁵Servicio de enfermedades infecciosas, Hospital Universitari Mútua de Terrassa

Introducción: los pacientes hematológicos presentan mayor morbi-mortalidad relacionada con la infección por SARS-CoV-2 que la población general. Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína "spike" del virus financiado por el Ministerio de Sanidad para pacientes hematológicos con infección por la cepa ómicron, serología negativa y alguna de las siguientes condiciones: receptores de trasplante hematopoyético, terapia CAR-T, en curso de quimioterapia mielotóxica o tratamiento inmunomodulador y neutropenia o linfopenia en el momento de la infección. No obstante, el estudio COMET-ICE que evaluó el uso de sotrovimab para el tratamiento de la COVID-19, no analizaba específicamente pacientes con hemopatía. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la seguridad de sotrovimab en pacientes con hemopatía maligna e infección por SARS-CoV-2.

Métodos: estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron pacientes procedentes de 3 centros hospitalarios españoles, con enfermedad hematológica e infección por SARS-CoV-2 tratados con sotrovimab. Se registraron variables demográficas, de su enfermedad hematológica y datos clínicos y analíticos de la infección.

Resultados: se incluyeron 19 pacientes (13H/6M), con una edad mediana de 70 años (rango, 41-82). El 79% presentaba un síndrome linfoproliferativo y un 63% estaba recibiendo tratamiento activo (74% con anti-CD20). En el momento de la infección, excepto un paciente no vacunado el resto habían recibido un mínimo de dos dosis. El motivo del ingreso hospitalario fue: neumonía en 7 pacientes (36,8%), fiebre en 2 (10,5%), tos en 5 (26,3%) y COVID-19 asintomático en 4 (21%). El estudio de biomarcadores mostró PCR y ferritina elevadas en el 79% y el 58%, respectivamente (Tabla 1). Se realizó la determinación de la variante de SARS-CoV-2 en 18 pacientes, con detección de la cepa ómicron en 17 casos (94,4%). Todos presentaron un valor de IgG <260 BAU/mL (considerado un valor bajo de protección frente a SARS-CoV-2). Sotrovimab se administró de mediana al tercer día de ingreso (RIQ25-75% 1-8). Ningún paciente presentó reacción infusional durante la administración de sotrovimab ni se reportó ninguna otra toxicidad en las 48h posteriores atribuible al fármaco. Además de sotrovimab, 15 casos (78,94%) recibieron remdesivir, 7 (36,84%) dexametasona, 12 (63,15%) enoxaparina y 2 (10,52%) tocilizumab como tratamiento complementario. En el 5,26% se administró plasma de paciente convaleciente. Respecto a la gravedad de la hipoxemia, el 37% de los pacientes precisó oxigenoterapia: 3 (16%) gafas nasales (GN) o mascarilla, 1 (5,3%) GN de alto flujo, 2 (10,5%) ventilación mecánica no invasiva, 1 (5,3%) intubación orotraqueal. Cuatro pacientes presentaron sobreinfección respiratoria durante el ingreso, tres de etiología bacteriana y uno fúngica. Cuatro pacientes (21%) necesitaron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y dos fueron exitus (tasa de mortalidad del 10,5%). Los dos pacientes fallecidos presentaron sobreinfección documentada: el primero (LDCGB en remisión completa tras R-CVP, vacunado con 3 dosis), *Pseudomonas aeruginosa* y el segundo (LCM en tratamiento con rituximab de mantenimiento, vacunado con 3 dosis), *Aspergillus terreus*.

Conclusiones: sotrovimab parece una alternativa segura en pacientes hematológicos con infección por la variante ómicron de SARS-CoV-2. Si bien es cierto que en nuestra serie la tasa de mortalidad es inferior a la reportada previamente en estos pacientes (en torno al 25% en las series más recientes), los datos de la literatura se refieren mayoritariamente a población no vacunada, con infección por otras cepas y sin hemopatía de base por lo que no es posible comparar datos de eficacia.

Tabla 1. Características de la enfermedad y datos de la infección

Enfermedad hematológica	N (%)
Diagnóstico	
LDCGB	6 (31,57)
LCM	4 (21,05)
LF	4 (21,05)
LH	1 (5,26)
MM	3 (15,78)
LMA	1 (5,26)
Estado de la enfermedad	
RC	14 (73,68)
RP	1 (5,26)
EE	2 (10,52)
EP	1 (5,26)
DX	1 (5,26)
Tratamiento activo	11 (57,9)
Tipo de tratamiento activo	
R-CHOP	2 (10,52)
R-miniCHOP	1 (5,26)
R-ABVD	1 (5,26)
Rituximab de mantenimiento	5 (26,31)
KRD	1 (5,26)
R-CVP	1 (5,26)
Tratamiento previo con anti-CD20	14 (73,68)
Neutropenia previa a la infección	3 (15,78)
Variables en el momento de la infección	
PCR >5 mg/L	15 (78,94)
Ferritina >500 ng/mL	11 (57,9)
PMN <500/L	1 (5,26)
Linfocitos <1000/L	14 (73,7)
Vacunación previa	7 (36,8)
3 dosis	10 (52,6)
2 dosis	1 (5,26)
0 dosis	

LDCGB linfoma difuso de célula grande B; LCM linfoma de células del manto; LF linfoma folicular; LH linfoma de Hodgkin; MM Mieloma Múltiple; RC respuesta completa; RP respuesta parcial; EE enfermedad estable; EP enfermedad en progresión; DX diagnóstico de la enfermedad; R-CHOP rituximab, ciclofosfamida, daunorubicina, vincristina, prednisona; R-ABVD rituximab, adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina; KRD carfilzomib, lenalidomida, dexametasona, R-CVP rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; PCR proteína C reactiva; PMN polimorfonucleares

PO-184

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL USO DE SOTROVIMAB EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS.

De la Fuente-Munoz Eduardo¹, Estévez Mónica², Iglesias Rebeca², De Oña Raquel², Vega Achabal Gala³, López Lorenzo Jose Luis³, Facal Giuliani Matías Gabriel⁴, Leal Ferrero Andrea Carolina⁴, Baltasar Tello Patricia⁴, Redondo Blasco Santiago⁵, Pérez de Oteyza Jaime⁵, Cámara Jose Ramón⁶, Ochoa Grullón Juliana¹, Sánchez-Ramón Silvia¹, De la Fuente Burguera Adolfo²

¹Hospital Clínico San Carlos; ²Hospital MD Anderson; ³Fundación Jiménez Díaz; ⁴Hospital La Paz; ⁵Hospital HM Sanchinarro; ⁶Hospital La Zarzuela

Introducción: La búsqueda de biomarcadores que nos permiten identificar aquellos pacientes de alto riesgo por infección por SARS-CoV2 ha sido una de las prioridades durante los últimos dos años. Además de marcadores de riesgo clásicos como la hipertensión, se ha demostrado que alteraciones inmunológicas podrían ser un factor importante.

Los pacientes con hemopatías malignas se han identificado como población de riesgo para evolución desfavorable de la infección por SARS-CoV2, ya que presentan una alteración basal del Sistema inmunológico y reciben tratamiento que acentúan su inmunocompromiso.

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal frente a la fracción conservada de la proteína S utilizado para la prevención de evolución a enfermedad grave por SARS-CoV2, en pacientes de alto riesgo. No obstante, los pacientes con diagnóstico hematológico fueron excluidos de los ensayos.

Objetivo: Evaluar la eficacia del fármaco Sotrovimab en pacientes con enfermedad hematológica maligna que sufren infección por SARS-CoV2 leve.

Métodos: Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico para analizar la efectividad y seguridad de sotrovimab como tratamiento de infección SARS-CoV2 leve en pacientes con diagnóstico previo de hemopatías malignas.

Hemos analizado la efectividad como tasa de evolución desfavorable e impacto en su plan de tratamiento oncohematológico y la seguridad según la v6.0 de la escala del CTCAE del NCI.

Resultados : Un total de 25 pacientes con diagnóstico de hemopatía maligna e infección SARS-CoV2 leve tratados con sotrovimab entre el 1 de enero y el 30 de abril son analizados. Mediana de edad de 64 años, rango 31-90, V/M 16/9, de los cuales 22 tenían diagnóstico de síndrome linfoproliferativo, 2 de mieloma múltiple y 1 de amiloidosis.

El porcentaje de pacientes vacunados previamente era de 72%. De la cohorte estudiada, 4 pacientes presentaron evolución desfavorable. Los 4 tenían diagnóstico de síndrome linfoproliferativo (2 mujeres con leucemia linfocítica crónica y 2 varones con linfomas B difusos de células grandes), mediana de edad 69 (rango 57-79). Todos ellos presentaban al menos un factor de riesgo para evolución desfavorable independiente de su enfermedad hematológica. Todos habían recibido vacunación frente al SARS-CoV2. Una de las pacientes falleció previo al ingreso en UCI. Otros tres requirieron ingreso en UCI, dos resultaron exitus y el tercero permanece ingresado a fecha del presente abstract.

De los 21 pacientes restantes el 50% presentaban patrón radiológico COVID en el momento de tratamiento con sotrovimab, no observando relación entre este dato y el riesgo de evolución desfavorable.

De toda la cohorte, 7 pacientes (28%) precisaron reingreso hospitalario en los dos meses posteriores, 5 de ellos por reactivación COVID y dos por clínica respiratoria sin poder confirmar reactivación.

No se objetivaron reacciones infusionales ni otros efectos adversos relevantes con la administración de Sotrovimab.

Conclusión: En nuestra experiencia el uso de sotrovimab dosis única de 2500 en pacientes con hemopatías malignas e infección SARS-CoV2 leve ha resultado seguro y efectivo con una tasa e evolución desfavorable baja, 12%.

PO-185

TRATAMIENTO CON SOTROVIMAB DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN COVID19 LEVE-MODERADA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Meseguer Martínez Elena¹, Ortiz Salvador Pedro¹, Francés Aracil Eva¹, Cortés Ortega Omara¹, Pérez Serrano Sergio¹, Fernández Llavador M^a José¹, Fernández Zarzoso Miguel¹, Donato Martínez Eva¹, Panero Ruiz Miriam¹, Cejalvo Andújar M^a José¹, García Fera Ana¹, Marco Buades Josefa¹, Juan Marco M^a Luz¹, Tolosa Muñoz Alejandra¹, Tejada Chaves Christian¹, Beltrán Gómez Elena¹, Ribas García, Paz¹, Sayas Lloris M^a José¹

¹Hospital Doctor Peset

Introducción: Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 humanizado que se une a un epitopo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína spike del SARS-CoV-2. Está indicado en el tratamiento de la infección COVID19 en adultos y adolescentes que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a estadios graves de la enfermedad. El paciente hematológico, reúne las condiciones de alto riesgo en cuanto a la inmunosupresión y respuesta serológica negativa a la vacunación. La evidencia del uso de sotrovimab en pacientes con inmunosupresión de alto riesgo es limitada, siendo autorizado en nuestro medio para los pacientes de alto riesgo con bajo nivel de protección serológica (BAU < 260 U/mL). Presentamos los casos de pacientes hematológicos con enfermedad COVID19 leve-moderada, tratados con sotrovimab y analizamos sus características, factores pronósticos y evolución.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, monocéntrico. Se recogen los pacientes con enfermedad hematológica y diagnosticados de COVID19 leve-moderada entre febrero y abril del 2022. Se dispone de una determinación del estado serológico de todos los pacientes. Todos ellos recibieron sotrovimab en dosis única de 500 mg intravenosa.

Resultados: Se revisan 11 pacientes (7 varones y 4 mujeres). La edad media al diagnóstico fue de 73 años (50-88). Todos habían recibido la pauta de vacunación COVID19 completa. Los 11 están diagnosticados de neoplasias linfoides (Tabla 1). El 27% se encontraba en tratamiento activo, mientras que el 73% no. Del total de pacientes, el 73% había recibido en los seis meses previos terapia anti CD20, el 18% recibe tratamiento con ibrutinib y el 9% no había podido iniciar tratamiento en el momento del diagnóstico de la COVID19. En cuanto al estatus de la enfermedad hematológica, el 64% se encontraba en respuesta completa (RC), 18% en respuesta parcial (RP) y 18% con enfermedad activa. Al diagnóstico de la COVID19, el 90% presentaba síntomas leves, el 9% resultó asintomático y el 100% con nivel bajo de protección frente SARS-CoV-2 con título de anticuerpos 95%, el 64% presentaba linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL) y ninguno presentó neutropenia. Por lo que respecta al tiempo de evolución, el 73% recibió sotrovimab dentro de los 5 primeros días de síntomas y el 27% más allá de los 20 primeros días. Señalar que uno de los pacientes cumplía criterios de COVID persistente. Además, el 73% de los pacientes presentaba al menos 1 factor de riesgo de progresión a enfermedad grave, siendo la edad (72,7%), diabetes en tratamiento (27,3%) y enfermedad renal crónica (18,2%) los tres más frecuentes. Ningún paciente experimentó reacciones adversas al tratamiento con sotrovimab. Uno de los casos progresó a COVID19 grave, correspondiendo al paciente con COVID persistente que falleció por insuficiencia respiratoria. El resto de los pacientes (10/11) están vivos.

Conclusiones: Sotrovimab es una opción terapéutica eficaz y segura para pacientes hematológicos con infección COVID19 leve-moderada sin respuesta serológica. Más estudios son necesarios para ganar evidencia en el uso de sotrovimab en estos pacientes.

Edad	
• Media (rango) – años	73 (50 - 88)
• < 55 años – n (%)	3 (27%)
• ≥ 65 años – n (%)	0
• > 70 años – n (%)	8 (73%)
Sexo	
• Varón	7 (64%)
• Mujer	4 (36%)
Diagnóstico hematológico – n (%)	
• LDCGB	2 (18,18%)
• LDCGB primario de SNC	1 (9,09%)
• Linfoma folicular	3 (27,27%)
• Linfoma de células del manto	1 (9,09%)
• Linfoma linfoplasmocítico	1 (9,09%)
• LLC	2 (18,18%)
• Leucemia Burkitt	1 (9,09%)
Factores de riesgo de progresión a Covid-19 grave – n (%)	
• Edad ≥ 55 años	8 (72,7%)
• Diabetes en tratamiento	3 (27,27%)
• Obesidad (IMC > 30)	1 (9,09%)
• ERC	2 (18,18%)
• ICC	0
• EPOC	1 (9,09%)
• Asma moderada-severa	0
Nº de factores de riesgo concurrentes – n (%)	
• 0	3 (27,27%)
• 1	3 (27,27%)
• 2	3 (27,27%)
• ≥ 3	2 (18,18%)

LDCGB: linfoma difuso de células grande B; SNC: sistema nervioso central; LLC: leucemia linfática crónica; ERC: enfermedad renal crónica; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

PO-186

ANÁLISIS DEL USO DE REMDESIVIR Y SOTROVIMAB PROFILÁCTICO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS COVID19 POSITIVO: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

VERDUGO CABEZA DE VACA M^a VICTORIA¹, LÓPEZ PULIDO IRENE¹, JIMÉNEZ GUERRERO PATRICIA¹, VAZQUEZ VELA VICTORIA¹, LOPEZ CÁRDENAS SALVADOR¹

¹HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA FRONTERA

Introducción: Actualmente la infección por SARS-CoV-2 tiende a tener una gravedad leve-moderada en la mayoría de los casos, gracias al efecto protector de la vacunación, a la inmunidad generada durante infecciones previas y, posiblemente por la menor virulencia de las variantes ahora prevalentes. Sin embargo, en los pacientes hematológicos pueden no desarrollar una adecuada respuesta inmune debido a su patología de base, tratamientos recibidos o no tener un adecuado estado vacunal, estando expuestos a un riesgo elevado de sufrir COVID grave (mortalidad estimada del 12%). En este tipo de pacientes existe la evidencia de que determinados fármacos (antiviricos o anticuerpos monoclonales) pueden reducir dicho riesgo, indicados como TRATAMIENTO PRECOZ en pacientes que acaban de contraer COVID con alto riesgo de evolucionar a formas graves.

Objetivos: Analizar las características clínicas, analíticas y evolución tras la administración de forma precoz de Remdesivir y/o Sotrovimab en pacientes hematológicos con infección por SARS-COV-2, siguiendo el Protocolo establecido en nuestro centro (UGC Infecciones, Farmacia y URG).

Material y método: Análisis descriptivo-retrospectivo desde implantación del Protocolo (2021-22). Analizando datos demográficos, enfermedad hematológica, estadio y estado actual, tratamientos recibidos y fecha, estado vacunal, niveles serológicos de Ac contra el anti-N y Ac anti-S de clase IgG (*habiéndose establecido que el título mínimo para que resulten protectores sea 260 BAU/ml), estudio protocolo COVID, días de inicio de síntomas e inicio del fármaco y evolución. Se ha realizado análisis estadístico con SPSS.

Resultados: 29 pacientes (23 varones y 6 mujeres) recibieron Remdesivir y/o Sotrovimab en los 7 días del inicio de síntomas por SARS-COV-2, tras PAD positiva. La mediana de edad fue 71 años (6-88). El 62,1% de los pacientes presentaban comorbilidades (FRCV, DM...). En la tabla 1 mostramos las distintas enfermedades hematológicas, siendo LNH el más frecuente. El 55,2% estaban en Enfermedad activa, RP o Recaída/Progresión (tabla 2). Destacar que el 48,3% (14) había recibido tratamiento quimioterápico en el último mes, el 79,3% (25) en los últimos 6 m, resaltar que en el 37,9% (11) incluían Rituximab en el último esquema recibido, de los cuales el 90,9% hacía < de 6m. En el 51,7% (15) de los casos hubo que retrasar los tratamientos. El 93,1% (27) estaban vacunados con al menos 2 dosis y el 55,2% (16) habían recibido una dosis en los últimos 6 m de la PAD + (tabla 3). Solo el 10,3% (3) tenían título de Ac protector (*). El 62,1% (18) recibieron Remdesivir, el 17,2% (5) Sotrovimab y el 20,7% (6) tratamiento combinado (R+S), con excelente tolerancia. El 17,2%(5) ingresaron por infección SARS-COV-2, 2 tuvieron evolución tórpida con progresión a COVID19 grave, con fallecimiento (mortalidad a los 28 días de PAD+ para SARS-COV-2: 6,9%).

Conclusiones: El uso precoz de forma profiláctica ha sido seguro, con buenos resultados y mortalidad inferior a lo publicado, demostrándose su importancia para prevenir evolución tórpida, en nuestros pacientes. Es necesario disponer de un circuito ágil y accesible, evitando el retraso de inicio, con elección del tratamiento más óptimo, como tenemos definido en nuestro centro.

ENF. HEMATOLÓGICA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LH	1	3,4	3,4	3,4
	LNH	10	34,5	34,5	37,9
	LLA	3	10,3	10,3	48,3
	LLC	3	10,3	10,3	58,6
	LMA	3	10,3	10,3	69,0
	LMC	1	3,4	3,4	72,4
	MM	5	17,2	17,2	89,7
	GMSI	2	6,9	6,9	96,6
	Otro	1	3,4	3,4	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

		ESTADO DE LA ENFERMEDAD			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Pendiente de reevaluar	5	17,2	17,2	17,2
	RP	1	3,4	3,4	20,7
	RC	13	44,8	44,8	65,5
	ACTIVA	5	17,2	17,2	82,8
	RECAIDA O PROGRESION	5	17,2	17,2	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

		VACUNACION			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	27	93,1	93,1	93,1
	NO	2	6,9	6,9	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

		FCHA ULT VAC			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No administrada	2	6,9	6,9	6,9
	<1 mes	2	6,9	6,9	13,8
	<6 meses	14	48,3	48,3	62,1
	<1 año	11	37,9	37,9	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

PO-187

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA DURANTE LA PANDEMIA POR CORONAVIRUS 2019: EXPERIENCIA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE SEGOVIA

Jiménez Montero Pablo¹, Marcellini Antonio Shally¹, Mosquera Tapia Marta¹, Osorio Manyari Miguel Ángel¹, Torres Tienza Ana¹, Amarilla Lanzas Irene Florencia¹, García Mateo Aránzazu¹, Valencia Castillo Sandra Liliana¹, Galán Álvarez M^a Pilar¹, Olivier Cornacchia M^a Carmen¹, Queizán Hernández José Antonio¹

¹Complejo Asistencial de Segovia

Introducción: Las heparinas son fármacos empleados tanto para prevención como tratamiento de eventos trombóticos. En Estados Unidos se estima que entre un tercio y la mitad de los pacientes hospitalizados reciben en algún momento de su estancia tratamiento con heparinas.

Una de las complicaciones asociadas a la misma es el desarrollo de trombopenia inducida por heparina (TIH) cuyo uso se relaciona más con el uso de Heparinas no Fraccionadas (HNF) que de Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) caracterizada por el desarrollo de anticuerpos (ac) IgG frente al complejo heparina-factor plaquetario 4 (PF4). El desarrollo de dichos complejos es reconocido mediante sus neoepítopos por dichos ac y uniéndose a las plaquetas mediante su fragmento Fc

induciendo la activación de las mismas con el consiguiente desarrollo de factores procoagulantes (principalmente trombina y FVII), así como adhesión al endotelio que aumenta el factor tisular con el consiguiente desarrollo de trombosis. Además, dichas plaquetas son reconocidas por macrófagos y fagocitadas, lo que conduce a la trombopenia característica de este síndrome.

Ante la sospecha debe calcularse la probabilidad de su aparición mediante el índice 4T (Tabla 1), debiendo confirmarse mediante determinación de Ac antiPF4 mediante inmunoensayo con STic Expert® (detección cualitativa) o GTI & Hyphen (cuantitativa).

El tratamiento consiste en la retirada de la heparina así como la sustitución de la misma por otro fármaco anticoagulante, bien argatroban (inh de trombina) o Fondaparinux (inh Xa).

La pandemia por SARS-Cov-2 surgida a principios de 2020 generalizó el uso de heparina, dado que la enfermedad asoció un mayor riesgo trombótico según diversos estudios prospectivos.

Objetivos: Nuestro objetivo principal fue describir el efecto del incremento de uso de heparinas durante la pandemia por SARS-Cov-2 sobre la aparición de TIH.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes bajo sospecha de TIH desde 2019 hasta la actualidad, relacionándolo con la infección por Sars-Cov-2.

Resultados: Se analizaron los datos de 16 pacientes (Tablas 2 y 3) con sospecha de TIH a los cuales se agrupó en función de la probabilidad en función del score 4T, resultando positiva la determinación cualitativa de anticuerpos en uno de ellos. En 12 pacientes etiquetados de riesgo intermedio-alto con resultado negativo se procedió a determinación cuantitativa siendo la misma negativa.

Siguiendo el protocolo de nuestro hospital, se procedió a la retirada de la heparina y sustitución por Fondaparinux en todos los pacientes ante la sospecha de TIH, no siendo necesario argatroban

Conclusiones: El creciente uso de heparinas, particularmente desde el surgimiento de la pandemia por COVID, hace que el número de sospechas de TIH crezca. Si bien es verdad que los inmunoensayos tanto cualitativos como cuantitativos tienen elevados VPN resulta llamativo como en nuestro caso, pese a lo reducido de la muestra, se produjo mejoría tras la retirada de la heparina y la introducción de anticoagulación alternativa. Consideramos además que sería siempre conveniente realizar test cuantitativos en todos los casos con riesgo intermedio-alto en score 4T. Es interesante además destacar la importancia del criterio clínico basado en el índice 4T en aquellos pacientes con sospecha de TIH según score 4T riesgo intermedio-alto, mejoraron >50 % tras la retirada del fármaco.

Tabla 1. Índice 4T

Tabla 1. Puntuación de las 4T (4T Score)		Puntuación
Trombocitopenia: <100.000/mm ³ (para calcular el % comparar el recuento más alto y el más bajo de plaquetas)		
↓ >50% y nadir (valor mínimo de plaquetas) ≥ 20x10 ⁹ /L sin cirugías en los 3 días previos		2
↓ =30-50% o nadir de plaquetas =10 - 19x10 ⁹ /L con cirugías en los 3 días previos		1
↓ <30% o nadir de plaquetas <10x10 ⁹ /L		0
Tiempo (del descenso de plaquetas o de la trombosis. Día 0 es el primer día de exposición a heparina)		
↓ de plaquetas en los primeros 5-10 días (o caída en el día 1 tras exposición en los últimos 30 días)		2
↓ de plaquetas poco claro a los 5-10 días;		1
↓ de plaquetas tras día 10 o caída de día 1 tras exposición los días 31-100		0
↓ de plaquetas los primeros 4 días sin exposición últimos 100 días		0
Trombosis (para calcular el % comparar el recuento más alto y el más bajo de plaquetas)		
Nueva trombosis confirmada venosa o arterial. Necrosis cutánea en la zona de la heparina (incluso sin trombocitopenia). Reacción anafilactoide tras bolo de Heparina IV. Hemorragia adrenal		2
Trombosis progresiva o recurrente durante el tratamiento a dosis terapéuticas. Sospecha de trombosis en espera de confirmación. Lesiones eritematosas en puntos de inyección de heparina.		1
No síntomas de trombosis		0
Trombocitopenia por otras causas		
Sin explicación alternativa evidente		2
Otras causas posibles: Sepsis, Trombocitopenia asociada a la ventilación mecánica, otras		1
Otras causas probables: Postoperatorio (72h), Bacteriemia o fungemia, QT o RT últimos 20 días, CID, púrpura post-transfusional, farmacológica, otras		0
Interpretación	<ul style="list-style-type: none"> • Alta : 6-8 puntos • Intermedia : 4-5 puntos • Baja : ≤ 3 puntos 	

Tablas 2 y 3. Análisis de pacientes sospechosos de TIH en C.A Segovia. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. HNF: Heparina no fraccionada. TEP: Tromboembolismo pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda.

Paciente	Tratamiento	(Dosis?)	Score 4T	Probabilidad	COVID	Anticuerpos antiPF4	(Desarrollo de trombosis?)
1	HBPM (Encapsarina)	Profílica		5 INTERMEDIA	POSITIVO	Negativo	NO
2	HBPM (Encapsarina)	Anticoagulante		5 INTERMEDIA	POSITIVO	Negativo	SÍ (TEP)
3	HBPM (Encapsarina)	Anticoagulante		5 INTERMEDIA	NEGATIVO	Negativo	SÍ (TEP bilateral)
4	HBPM (Encapsarina)	Anticoagulante		5 INTERMEDIA	POSITIVO	Negativo	NO
5	HBPM (Encapsarina)	Profílica		4 INTERMEDIA	POSITIVO	Negativo	NO
6	HBPM (Encapsarina)	Profílica		5 INTERMEDIA	NEGATIVO	Negativo	NO
7	HBPM (Encapsarina)	Anticoagulante		6 ALTA	NEGATIVO	Negativo	SÍ (TEP bilateral)
8	HBPM (Encapsarina)	Profílica		5 INTERMEDIA	NEGATIVO	Negativo	NO
9	HBPM (Encapsarina)	Profílica		6 ALTA	POSITIVO	Negativo	NO
10	HBPM (Encapsarina)	Profílica		6 ALTA	NEGATIVO	Negativo	NO
11	HBPM (Encapsarina)	Profílica		5 INTERMEDIA	NEGATIVO	Negativo	NO
12	HBPM (Encapsarina)	Anticoagulante		5 INTERMEDIA	NEGATIVO	POSITIVO FUERTE	SÍ (TVP)
13	HBPM (Bemiparina)	Anticoagulante		5 INTERMEDIA	NEGATIVO	Negativo	SÍ (TEP)
15	HBPM (Encapsarina)	Profílica		6 ALTA	NEGATIVO	Negativo	NO
16	HBPM (Encapsarina)	Profílica		4 INTERMEDIA	NEGATIVO	Negativo	NO

Paciente	(Se dio dicho desarrollo durante el tratamiento?)	(Cifra mínima de plaquetas (x10E3/µl))	Días desde el comienzo de he (Recuperación >50% tras cesar heparina)
1	-	71	11
2	SÍ	13	16
3	SÍ	67	7
4	-	75	15
5	-	74	32
6	-	78	7
7	SÍ	77	5
8	-	74	49
9	-	12	6
10	-	32	97
11	-	55	6
12	NO	47	9
13	-	40	3
15	-	89	9
16	-	4	27

PO-188

TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE A LA COVID 19. A PROPÓSITO DE UNA SERIE DE CASOS

Capellán García Raquel¹, Vidal Laso Rosa¹, Martín Herrero Sara¹, Martínez Alfonso Inés¹, Velasco Rodríguez Diego¹, Llamas Sillero Pilar¹
¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La trombosis de senos venosos (TSV) se ha asociado a vacunas de adenovirus no replicantes, especialmente en menores de 60 años. Esta complicación se desarrolla dentro del cuadro de “síndrome de trombosis con trombocitopenia” (STT). Los síntomas característicos aparecen a los 10 días de la vacunación y se acompaña de trombocitopenia, elevación del dímero D y anticuerpos anti-PF4 positivos. El pronóstico depende de la precocidad diagnóstica e inicio del tratamiento, desaconsejándose los heparínicos. Presentamos 5 casos en los que se administró una vacuna contra el SARS-CoV-2 y desarrollaron una TSV, con criterios analíticos no concluyentes para STT.

Métodos: Se analizaron 5 pacientes de nuestras consultas con diagnóstico de TSV tras la administración de una vacuna contra el SARS-CoV-2. El diagnóstico se realizó entre el 10 de julio y el 9 de noviembre de 2021, encontrándose una asociación temporal entre la vacuna y la trombosis. Los datos clínicos y diagnósticos se obtuvieron a través de la historia clínica digital. Las pruebas de laboratorio de STT se hicieron mediante la determinación de ac anti-PF4 por ELISA, estudios de funcionalidad plaquetaria, cuantificación de dímero D y de plaquetas. Se utilizaron media, mediana, rangos intercuartílicos y porcentajes para el análisis descriptivo.

Resultados: Se registraron 2 (40%) varones y 3 (60%) mujeres, con una mediana de edad de 42 años (RI (27-43)). El tiempo medio transcurrido entre la administración de la vacuna y el inicio de síntomas fue de 18 días (RI (7-10)). El tipo de vacuna administrada fue en 4 (80%) pacientes de RNA: 2 (40%) Moderna y 2 (40%) Pfizer, y en 1 (20%) con vector recombinante de Janssen. En 2 (40%) de los vacunados con RNA el evento ocurrió tras la segunda dosis, en el resto (3 (60%)), tras la primera. Se realizó despistaje de STT a 4 (80%), presentando solo 1 (20%), que había recibido la vacuna de Janssen, positividad para anti-PF4. Ninguno había presentado previamente ETEV. 4 (80%) pacientes presentaban sobrepeso, con una media de IMC de 28.2 kg/m², y 1 (20%), obesidad (IMC=32 kg/m²). Ninguno presentó trombopenia y 3 (60%) cursaron con DD elevado (>1500 µg/ml). En el momento agudo se detectó en 1 (20%) paciente un anticoagulante lúpico positivo débil. Todos presentaban otros factores de riesgo trombótico. Se trató con ACOD a 2 (40%), con AVK a 1 (20%) y con HBPM a otros 2 (40%), pudiendo discontinuar el tratamiento a los 6 meses en 1 (20%) de ellos, y presentando 3 (60%) canalización incompleta en la reevaluación. Las características de los pacientes se encuentran recogidas en la **Tabla 1**.

Conclusiones: Con esta serie de casos podemos establecer una asociación temporal entre la vacuna de la Covid 19 y el desarrollo de TSV. Aunque todos presentaban otros factores de riesgo trombótico, la localización atípica y el tiempo entre vacuna y evento sugieren que podría tratarse de un STT. No se puede demostrarse causalidad directa, pero sí

TABLA 1. Características de los pacientes de la serie

EDAD	SEXO	FRCV	VACUNA	FC DE RIESGO
42	V	No	2ª dosis Pfizer	Mutación G20210A protrombina heterocigosis Antecedentes familiares de primer grado (2): ETEV
43	M	No	1ª dosis Janssen	Anticuerpos antifactor-4 plaquetario en dos determinaciones
58	V	No	1ª dosis Moderna	Catéter central (tipo reservorio) por linfoma folicular previo, en remisión completa
27	M	No	1ª dosis Pfizer	Anticoncepción (NuvaRing: etonogestrel y etinilestradiol)
20	M	DM tipo II	2ª dosis Moderna	Gestación en curso (9+1 s al diagnóstico)

observarse similitudes entre los casos que hacen que nos planteemos la posibilidad la vacuna como un factor de riesgo protrombótico a considerar en pacientes con otros factores conocidos.

PO-189

NEUTROPENIA SECUNDARIA A VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV2 EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS, EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL.

Feijóo Monroy S¹, Juárez Salcedo L¹, García Herce C¹, Alonso Cabrero A¹, Aguado Bueno B¹, Figuera Álvarez A¹, De la Cámara Llanza R¹
¹Hospital Universitario de la Princesa

Introducción: La infección por el virus SARS-Cov2 ha supuesto un factor importante en el aumento de la mortalidad en pacientes vulnerables, particularmente en aquellos con algún grado de inmunosupresión. A partir del desarrollo de vacunas específicas, ha disminuido la tasa de mortalidad y complicaciones, especialmente en los pacientes hematológicos; existiendo también poca información sobre la seguridad, tolerabilidad y efectos adversos a largo plazo de la vacunación. Se ha descrito trombopenia en relación con la administración de los diferentes tipos de vacuna, no obstante, existen pocos datos sobre la aparición de neutropenia. Aquí presentamos y analizamos la incidencia de neutropenia tras la vacunación en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) realizados en nuestro centro durante un año.

Métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo de 42 pacientes llevados a TPH durante el año 2021 en nuestro centro, a quienes se administró al menos una dosis de la vacuna contra SARS-CoV2, siguiendo la pauta vacunal establecida. Se realizó un análisis de las principales características demográficas de los pacientes trasplantados, así como el tipo de trasplante y el diagnóstico de indicación del mismo. Con respecto a los datos de vacunación, se incluyeron el tipo de vacuna recibido, el tiempo transcurrido desde el TPH y la vacunación, los pacientes con vacunación precoz (

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes llevados a TPH, tanto autólogo (n=16) como alogénico (n=26). El 22% presentó un episodio de neutropenia tras la vacunación. Analizamos el grupo de pacientes que presentaron neutropenia comparándola con el resto de pacientes (Tabla 1). Observamos que la mediana de edad de ambos grupos fue muy similar (55 vs 53 años). El mayor porcentaje de neutropenia se desarrolló entre los pacientes sometidos a TPH alogénico, particularmente en aquellos con donante HLA idéntico. En ambos grupos, la vacuna más utilizada fue la mRNA-1273 (Moderna), seguida de la BNT162b2 (Pfizer). La mediana de días entre el TPH y la vacunación fue similar entre ambos grupos (95 días vs 103 días), evidenciándose mayor porcentaje de neutropenia en la población vacunada precozmente (antes de los 100 días post TPH). Entre el grupo que presentó neutropenia, la mediana de días entre la vacunación y la aparición de la misma fue de 11 días, con una mediana de duración de 6 días. La mayoría de los pacientes presentó un grado 3-4 de neutropenia. Un 56% recibieron tratamiento con G-CSF, con recuperación más precoz de cifras de neutrófilos.

Conclusiones: La vacunación contra el SARS-CoV2 ha representado una mejora importante en la tasa de complicaciones y mortalidad de los pacientes inmunodeprimidos, particularmente los pacientes receptores de TPH. Existe poca información sobre la seguridad de los diferentes tipos de vacunas o la aparición de efectos adversos de perfil inmune,

SEHH - INSUFICIENCIA MEDULAR

PO-190

ABNORMAL EXPRESSION AND MUTATION OF THE CUX1 GENE MAY BE INVOLVED IN AUTOPHAGY ACTIVATION IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA

Wu Junshu¹, Li Liyan², Liu Hui², Liu Zhaoyun², Zeng Lijie¹, Fu Rong²

¹Tianjin Medical University, Tianjin, China; ²Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, China

Introduction: In recent years, autophagy has been implicated in bone marrow failure. However, the mechanism underlying autophagy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is largely unknown. Our previous study sequenced the whole genome exon of CD59- cells derived from 13 patients with PNH and identified additional mutant genes such as cut-like homeobox 1 (CUX1). And a PNH cell line(KO) was constructed by knocking out PIGA by Crsiper/Cas9 technology. Here we report that considering that the proliferative advantage of PNH clones is similar to that of tumors, the abnormal expression of CUX1 influence autophagy activation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Method: A total of blood samples from 6 PNH patients and 6 healthy controls were gained to measure CUX1 expression. To simulate CUX1 expression in PNH patients, we generated a panel of PNH cell lines (KO) by knocking out PIGA on K562 cell lines and transfected lentivirus of CUX1. CCK-8 technology was performed to test cell proliferation. And flow cytometry was used to check the cell cycle. Western-Blot was performed to detect Beclin1, LC3A, LC3B, ULK1, Caspase3, Bcl2, PI3K, AKT, p-AKT protein content. Transmission electron microscopy (TEM) observed autophagosomes.

Result: The mRNA expression and protein content of CUX1 in CD59- peripheral blood leukocytes from PNH patients were lower than those in CD59+ cells from PNH patients and peripheral blood leukocytes from healthy controls(P<0.05).According to this result, CUX1 expression was reduced and effect was verified in K562 cell lines and PNH cell lines (p<0.05). Once the expression of CUX1 decreased remarkably, cell proliferation activity of PNH cell line was higher than K562 cell line, and cells were blocked in S phase. Western-blot analysis revealed that levels of the Beclin1,LC3B and ULK1 protein in PNH cells after knocked down the CUX1 are all higher than before. (p<0.05) Transmission electron microscopy confirmed CUX1 inhibition induced autophagy in PNH cells. In contrast, the protein phosphorylation levels of AKT was significantly lower(p<0.05). Accordingly, loss of function mutation of CUX1 resulted in a stronger autophagy.

Conclusion: Our study demonstrates that the decrease of CUX1 in PNH leads to an increase in autophagy levels, which may be modulated through the PI3K/AKT pathway. Our results provide new insights into the mechanistic principles by which autophagy regulates the the proliferative of PNH clones.

The present study was supported by grants from National Natural Science Foundation of China (grant nos.82000128)

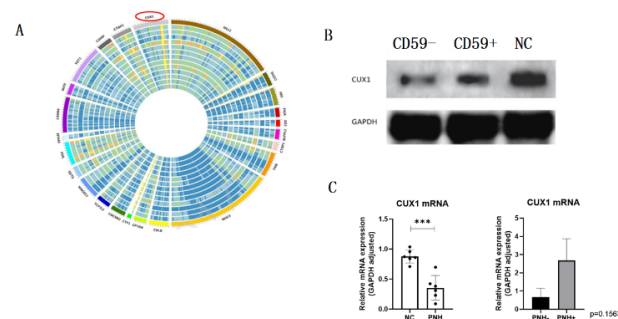


Fig.1 CUX1 in PNH patients and healthy controls. A. other mutant genes other than PIGA in patients with PNH/AA-PNH. B. Western-Blot analysis of CUX1 in CD59- and CD59+ peripheral blood leukocytes from PNH patients versus healthy controls. C. qRT-PCR analysis of CUX1 in CD59- and CD59+ peripheral blood leukocytes from PNH patients versus healthy controls.

	Citopenias	No citopenias
Número de pacientes, n (%)	9 (22)	33 (78)
Sexo, n (%)		
Femenino	4 (44)	19 (58)
Masculino	5 (66)	14 (42)
Edad a la vacunación (años), mediana (rango)	55 (25-70)	53 (20-76)
Tipo de TPH		
Alogénico	6 (66)	20 (60)
Autólogo	3 (34)	13 (40)
Tipo de donante, n (%)		
Donante no emparentado (DNE)	2 (33)	8 (40)
Donante HLA idéntico	4 (67)	5 (25)
Donante haploidéntico		7 (35)
Diagnóstico primario al TPH, n (%)		
Leucemia mieloide aguda	1	5
Leucemia linfoblástica aguda	3	7
Síndrome mielodisplásico	-	4
Anemia aplásica	1	-
Linfoma no Hodgkin	2	3
Mieloma múltiple	2	7
Leucemia linfática crónica	-	2
Linfoma de Hodgkin	-	3
Mielofibrosis	-	1
Vacuna utilizada, n (%)		
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	3 (33)	7 (21)
mRNA-1273 (Moderna)	5 (55)	12 (37)
Ambas	1 (12)	7 (21)
NA	-	7 (21)
Días desde TPH hasta la vacunación, mediana (rango)	95 (45-111)	103 (54-312)
Vacunación precoz (<100 días), n (%)	7 (78)	11 (33)
Días entre administración de vacuna y aparición de citopenia, mediana (rango)	11 (1-33)	-
Días entre infusión y aparición de citopenias	127 (93-330)	-
Días de duración de neutropenia, mediana (rango)	6 (3-24)	-
Grado de neutropenia, n (%)	Grado 1-2: 2 (22) Grado 3-4: 7 (78)	- -
Desarrollo de EICH, n (%)	4 (44)	16 (48)
Uso de esteroides para EICH, n (%)	3 (33)	15 (45)
Serología post vacunal:		
Positiva	5 (56)	10 (30)
Negativa	2 (22)	2 (6)
NA	2 (22)	21 (64)
Uso de G-CSF		
- Sí, n (%)	5 (56)	-
- No, n (%)	4 (44)	-
Días de recuperación de neutropenia, mediana (rango)	6 (3-24)	-
- Con G-CSF, mediana (rango)	4 (3-6)	-
- Sin G-CSF, mediana (rango)	18 (15-24)	-

como la aparición de neutropenia. La vacunación precoz (antes de los 100 días post TPH) parece ser un factor determinante en la aparición de neutropenia.

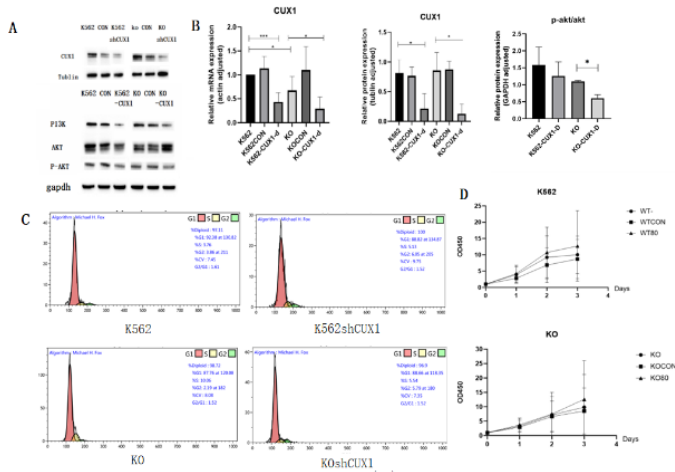


Fig.2 CUX1 knock down in K562 and PNH cells. A. Western-Blot analysis of CUX1, PI3K, AKT, p-AKT in K562, K562shCUX1, KO, K562shCUX1. B. The results of CUX1 and P-AKT/AKT by WB and qRT-PCR. C. Cell cycles of K562, K562shCUX1, KO, K562shCUX1. D. Cell proliferation of K562, K562shCUX1, KO, K562shCUX1. *p<0.05, **p<0.001.

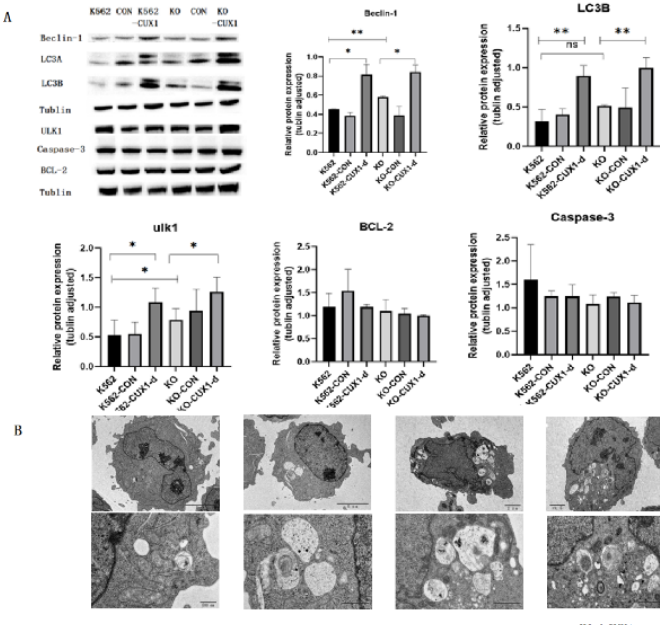


Fig 3 Cux1 KD promotes autophagy in PNH cells. A. Western-Blot analysis of Beclin-1, LC3A, LC3B, ULK1, Caspase3, BCL2 in K562, K562shCUX1, KO, K562shCUX1. B. Autophagosomes in K562, K562shCUX1, KO, K562shCUX1. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

PO-191

ABNORMAL LIPID RAFTS SUPPRESS CAVIN1- DEPENDENT IFN- α SIGNALING ENDOSOME IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA

Zeng Lijie¹, Liu Hui², Liu Zhaoyun², Wu Junshu¹, Fu Rong²

¹Tianjin Medical University; ²Tianjin Medical University General Hospital

Introduction: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is a clonal haematopoietic stem cell (HSC) disease. Numerous data suggest a role for immune-mediated mechanisms in the selection/expansion of abnormal HSC clone. Some researchers uncovered that PNH cells displayed a GPI-mediated defect in lipid-raft formation. However, Lipidrafts play a crucial role in signaling, the signaling underlying lipid rafts in PNH have not yet been addressed.

Methods: We measured plasma cytokine levels by flow cytometry. The differential ability of colony-forming in BMMCs were verified by colony-forming assay from 5 PNH patients and 5 controls, alone or in the presence of interferon (IFN)- α . And then, *PIGA* was eliminated by the CRISPR/cas9 technology in K562 cells, the most recognized *in vitro* model of PNH. PCR, western blot and flow cytometry were used to detect the gene is knocked out in PNH cell model. We use protein flo-

tation assay to isolate lipids rafts from cells. RT-PCR, and western blot analyses were used to verify the relationship between the expression levels of IFN- α R, p-STAT2, cavin1 and Interferon stimulating genes (ISGs) before and after IFN- α treatment.

Results: Compared with normal control, IFN- α was significantly increased in PNH. And patients' cells showed less clonogenic activity than did control cells. But PNH cells were more resistant to the inhibitory effects of

IFN- α . We also found that Interferon stimulating genes(APO-1, TRAIL, GATA2, IL-1 β , IFN- ζ , IL-6, IRF9) were downregulated in Flae- nucleated erythroid cells from PNH patients in comparison with Flae+ cells. Here we have already established PNH cell model. PNH cells showed obviously defected endocytosis of IFN α / β R in lipid rafts, causing suppressed STAT2 activation and the inflammatory response. We further investigated the possible mechanisms of interferon signaling endosomes mediate by cavin1.

Conclusion: Our findings provide crucial insight into the process of reduced IFN α signal transduction in PNH cells mediated by lipid rafts and suggest that cavin1 are a potential target for suppression of IFN- α inflammatory signaling. These results might further explain the growth advantage of PNH cells in an unfavorable microenvironment and provide new insight and supplement for the immune escape mechanism of PNH clone.

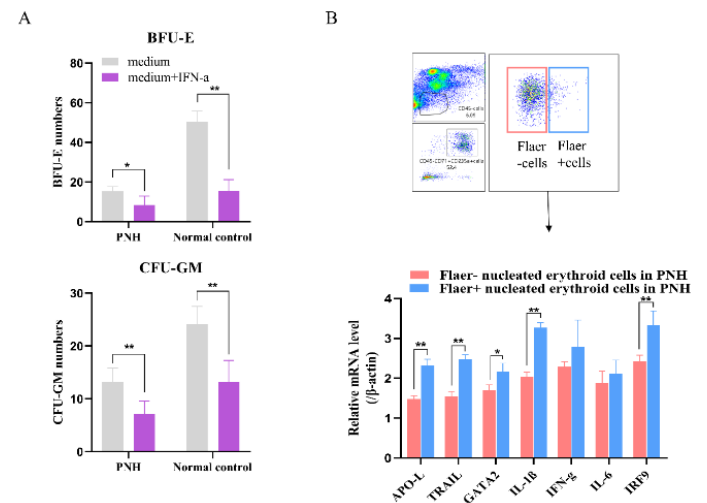


Figure 1 PNH cell resistant to the inhibitory effects of IFN- α . A. Number of BFU-E and CFU-GM in PNH patients and controls, in medium alone or in the presence of IFN- α . B. Relative gene expression levels from Flae-/+ nucleated erythroid cells in PNH were measured by real-time-PCR.

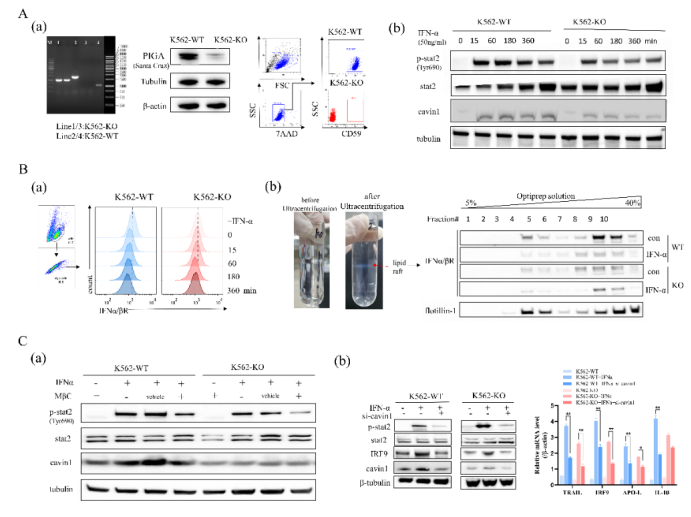


Figure 2 A. Identification of PNH cell model(PIGA knockout K562 cell line) and PIGA act as an integrated component of type I IFN-JAK-STAT signaling. (a) PCR and Western blot detected PIGA expression. Flow cytometry detected CD59. (b) K562-WT or K562-KO cells were treated with IFN- α (50ng/mL)

for the indicated times (minutes) and whole-cell extracts were followed by immunoblot analysis. B. Disrupted endocytosis of IFN α / β Rs in lipid rafts suppress IFN- α signaling. (a) IFN α / β Rs level were detected by Flow cytometry. (b) Lysates from the K562 cell line were subjected to Optiprep gradient centrifugation. 10 fractions were collected from top to bottom (1-10). Equal volumes of each of fraction were pooled together and subsequently subjected to western blot analysis using the indicated antibodies. C. IFN- α signaling endosomes mediate by cavin1 (a)K562 were treated with 5 μ M M β C and stimulated with IFN- α 15min. Stat2 phosphorylation (Tyr690) was detected by western blot analysis (b) Cavin1 was knockdown by siRNA in K562-WT and K562-KO cells and analyzed the expression of IFN-responsive genes by PCR.

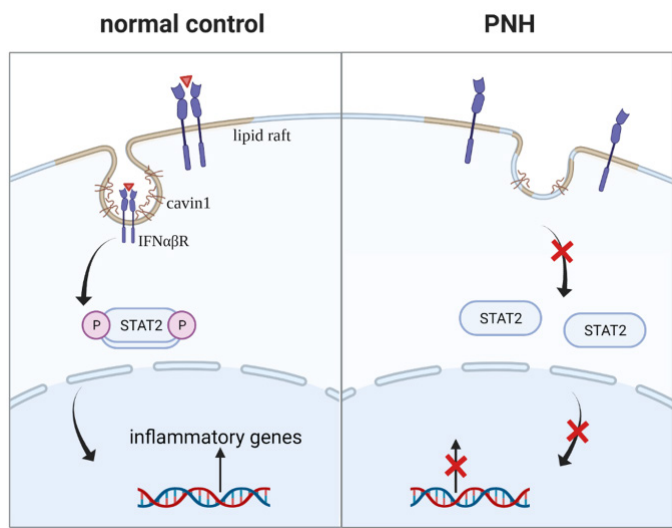


Figure 3 schematic of IFN- α signaling through lipid raft in PNH patients and health controls.

PO-192

ANÁLISIS RESTROSPECTIVO DEL USO DE ROMIPILOSTIM EN APLASIA MEDULAR GRAVE/MUY GRAVE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO JUAN RAMÓN JIMÉNEZ

Carranco Falcón AR¹, Solé Rodríguez M¹, Díaz Roldán, B¹, Velarde López de Ayala P¹, Gil Esparraga E²

¹HU Juan Ramón Jiménez; ²HU Virgen de Valme

Introducción: los análogos del receptor de la trombopoyetina (aTPO) estimulan tanto a los megacariocitos como a la célula madre multipotencial. De ellos, sólo Eltrombopag está actualmente aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con aplasia medular (AM) grave/muy grave no candidatos a Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (AloTPH) que hayan sido refractarios a terapia inmunosupresora (TIS) o que estén muy pretratados. Sin embargo, algunos estudios recientes apoyarían la efectividad y seguridad de Romiplostim en este tipo de pacientes.

Objetivo: analizar la efectividad y seguridad de Romiplostim en pacientes con AM grave/muy grave no candidatos a AloTPH y en situación de no respuesta a TIS (asociado o no a Eltrombopag).

Métodos: revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes diagnosticados de AM grave/muy grave en nuestro centro entre los años 2019-2022 y tratados con Romiplostim. Los criterios de respuesta a TIS fueron los establecidos por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH):

Respuesta parcial (RP): neutrófilos > 0.5x10⁹/L, plaquetas > 20x10⁹/L y hemoglobina > 8 g/dL e independencia transfusional.

Respuesta completa (RC): neutrófilos > 1.5x10⁹/L, plaquetas > 150x10⁹/L y hemoglobina > 12-13 g/dL.

Resultados: Se identificaron 4 pacientes cuyas características basales se resumen en la Tabla 1. Todos habían recibido TIS y Eltrombopag previamente (salvo un paciente que se negó a iniciar Eltrombopag). Sólo un paciente era candidato a AloTPH en el momento del diagnóstico, pero lo rechazó. Todos los pacientes estaban en situación de no respuesta a los tratamientos previos al inicio de Romiplostim. Romiplostim se inició a dosis de 1mcg/kg/semana, manteniéndose además ciclosporina (CSA) en el 50% de los pacientes. Tras una media de 5,5 meses (rango 2-8), el 100% de los pacientes RP con una dosis media de 7.75mcg/kg/semana (rango 6-10). No hubo complicaciones asociadas al uso de Romiplostim. Se ha conseguido retirar Romiplostim en todos los pacientes (manteniendo dos de ellos CSA en retirada) y tras una media de 25.5 meses de seguimiento (rango 19-34) todos los pacientes mantienen RP.

Conclusión: En nuestra experiencia Romiplostim es seguro y efectivo en pacientes con AM grave/muy grave no candidatos a AloTPH que no hayan respondido a los tratamientos estándar previos (100% de RP sin eventos adversos), si bien el pequeño tamaño muestral limita nuestros resultados y en dos de los pacientes no se ha podido interrumpir aún totalmente la CSA.

Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con Romiplostim

	N	4
Edad: media (rango)		56 años (Rango 34-75)
Sexo		
Hombre		2
Mujer		2
Diagnóstico		
Aplasia medular grave		2
Aplasia medular muy grave		2
TPH		
Candidatos		1
No candidatos		3
Líneas de tratamiento previas		
1		1
2		3
3		0
Tratamientos previos recibidos		
CSA monoterapia		0
TIS (CSA + ATGAM)		4
Eltrombopag		3
Plaquetas (antes de Romiplostim)		
<20x10 ⁹ /L		4
20-50x10 ⁹ /L		0
>50x10 ⁹ /L		0
Neutrófilos (antes de Romiplostim)		
<0.5x10 ⁹ /L		0
0.5-1x10 ⁹ /L		4
>1x10 ⁹ /L		0
Hemoglobina (antes de Romiplostim)		
<8 g/dL		3
>8 g/dL		1
Respuesta a Romiplostim		
No respuesta		0
Respuesta parcial		4
Respuesta completa		0

SEHH - LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA

PO-193

LA REVISIÓN DEL FROTIS EN PACIENTES CON ANEMIA Y MIELOMA MÚLTIPLE PUEDE AYUDAR A LA DETECCIÓN PRECOZ DE PACIENTES CON MAL PRONÓSTICO

Nuez Zaragoza Elisa¹, Bhambi Blanco Indira¹, Baena Díez Neus¹, Perea Duran Granada¹, Martínez de Sola Montserrat¹, Segura de la Torre Laura¹, Vilaseca Creus Xavier¹, Ramila Herrero M^aElena¹, Soler Campos Juan Alfonso¹, Muñoz Marín M^a Luz¹

¹Hospital Universitari Parc Taulí

Introducción: La leucemia de células plasmáticas (LCP) clásicamente se ha definido por la presencia de más de un 20% o $2 \times 10^9/L$ de células plasmáticas (CP) de mieloma múltiple (MM) en sangre periférica (SP) con un curso muy agresivo y un pronóstico infausto.

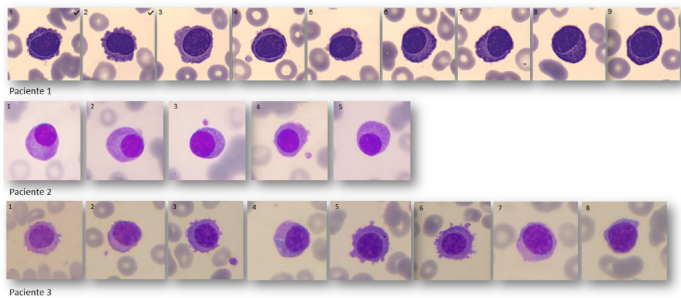
Estudios recientes han demostrado que los pacientes con MM y presencia de > 5% de CP en SP tendrían el mismo mal pronóstico que los pacientes con LCP según los criterios clásicos por lo que el International Myeloma Working Group (IMWG) ha recomendado revisar la definición de esta entidad. Por esta razón la revisión al frotis en pacientes con MM adquiere mayor importancia para detectar precozmente este subgrupo de pacientes de mal pronóstico.

Presentamos tres pacientes (pts) que consultaron por sintomatología inespecífica, sin sospecha de gammapatía monoclonal (GM) y que úni-

Tabla 1. Alteraciones genéticas estudiadas.

	Cariotipo	Alteraciones cromosómicas
Paciente 1	-	Ganancia <i>CKS1B</i> (1q)
Paciente 2	Cariotipo complejo	Ganancia <i>CKS1B</i> (1q),t(14;16)
Paciente 3	Cariotipo complejo	Delección <i>CDKN2C</i> (1p),delección <i>TP53</i>

Figura 1. Células plasmáticas de morfología aberrante observadas en la revisión del frotis de sangre periférica de los pacientes descritos.



camente presentaban anemia en el hemograma. La revisión del frotis permitió detectar un pequeño porcentaje de CP atípicas e identificar de forma precoz pacientes con MM de alto riesgo que podrían definirse como LCP según los nuevos criterios.

Resultados: Dos pts fueron estudiados de forma ambulatoria y uno requirió ingreso hospitalario. La clínica que presentaban era inespecífica y en ninguno había sospecha inicial de GM.

Los tres pts presentaban anemia, con una hemoglobina inferior a 10 g/dL (Hb 9,8 g/dL, 10 g/dL y 7 g/dL respectivamente) de patrón normocítico normocromico sin otras alteraciones en el hemograma, siendo éste el único motivo de la revisión del frotis. En todos se observaron unas células de morfología atípica, tamaño pequeño moderado, con núcleo excéntrico y citoplasma irregular (Figura 1). La morfología sugería tratarse de células linfoides/plasmáticas atípicas. El porcentaje de estas células fue de 9%, 5% y 8% respectivamente. El inmunofenotipo confirmó que se trataban de CP clonales con fenotipo de MM por lo que el diagnóstico se orientó como MM/LCP y se inició rápidamente el estudio.

Todos ellos presentaban insuficiencia renal, en dos casos leve (creatinina 1 mg/dL y 1.02 mg/dL) y un caso grave (creatinina 6.39 mg/dL), y ninguno presentaba hipercalemia.

En el proteinograma se observó que un pt no presentaba componente monoclonal (CM) pero sí una alteración de la ratio kappa/lambda (75,59). Los otros dos pts si tenían CM, uno tipo IgG-kappa de 24,20

g/L, y el otro de cadenas ligeras kappa de 4.03 g/L.

El estudio de médula ósea (MO) mostró en los tres casos una gran infiltración de CP de morfología atípica y el inmunofenotipo en MO fue idéntico al realizado en SP.

Posteriormente se realizaron técnicas de citogenética y FISH para valorar el pronóstico y todos ellos presentaron alteraciones relacionadas con mal pronóstico (Tabla 1).

Conclusión: En los tres casos presentados la anemia fue el único criterio de revisión del frotis y esta revisión fue clave en la orientación diagnóstica inicial ya que la detección de CP aberrantes en pacientes en los que no había sospecha de GM permitió iniciar rápidamente el estudio confirmando en todos la existencia de un MM/LCP de mal pronóstico.

Estos tres casos apoyarían la recomendación del IMWG, de considerar el diagnóstico de LCP en pacientes con MM y >5% de CP aberrantes en SP, así como la importancia de la exhaustiva revisión del frotis en pacientes con MM.

PO-194

MICROSCOPIC OBSERVATION OF BONE MARROW ROD-SHAPED NUCLEATED GRANULOCYTES AS A PROMISE PROGNOSIS PREDICTOR IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Yunhe Zhang Yunhe Zhang¹, Zhaoyun Liu Zhaoyun Liu¹, Rong Fu Rong Fu¹

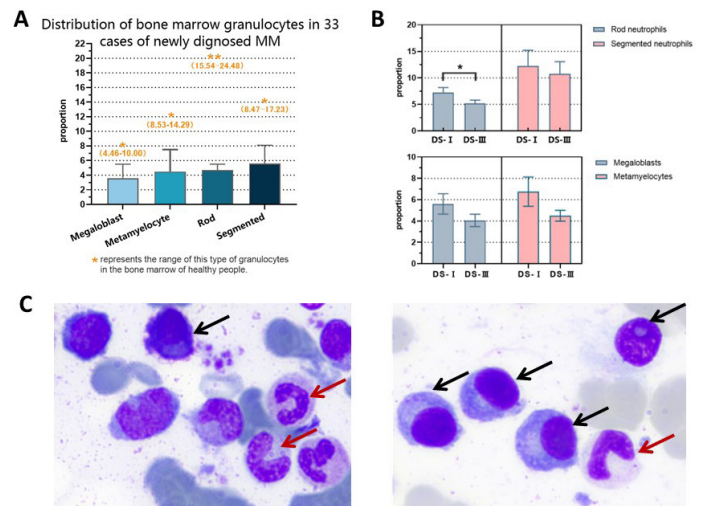
¹Tianjin medical university general hospital

Introduction: As the second most common malignancy of the hematological system, multiple myeloma (MM) has received widespread clinical attention because of its high recurrence rate and poor prognosis. With the development artificial intelligence, new tools take more advantages than handwork. Here we use a new artificial intelligence Morphogo to identify almost whole nucleated cells from bone marrow smear, and find granulocytes as a potential prognosis predictor for MM.

Methods: 33 patients newly diagnosed MM were enrolled. The bone marrow smears of these patients were read by Morphogo, a newly developed artificial intelligence system, by Hangzhou Zhiwei Information & Technology Co., Ltd. Morphogo is capable of quickly and accurately reading 9,999 nucleated cells from the smear and classify them for identification and counting. Then we evaluated the prognosis value of four types of granulocyte counts in the bone marrow (Megaloblasts, Metamyelocytes, Rod neutrophils and Segmented neutrophils).

Results: In 33 samples, all four types of granulocytes were significantly reduced in the bone marrow, with the most marked reduction in rod-shaped nucleated granulocytes. The median values of the four granulocytes were 3.6% for megaloblasts, 4.5% for metamyelocytes, 4.7% for rod neutrophils and 5.6% for segmented neutrophils. When looked at the proportion of the four types of granulocytes according DS stages, we found the number of rod neutrophils in DS stage I is significantly fewer than that in stage III (difference between means = 2.172 ± 0.9617 , CI(4.273 -0.07082), P=0.0438).

Conclusions: Artificial intelligence Morphogo is an useful tool to identify whole bone marrow smear efficiently, the percentage of rod neutrophils in myeloma as a potential prognosis predictor.



PO-195

UTILIDAD DE PARÁMETROS PLAQUETARIOS COMO CRITERIO PARA DISCERNIR PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS

Albeza Miralles Gema¹, Ruiz Simón Silvia¹, Lopez Perez Eugenia¹, Romero Casanova Alberto¹, Molina Guillamon Jose Antonio¹, Lopez Abadia Emma¹, Marin Jimenez Francisca¹, Conesa Garcia Venancio¹, Mompel Sanjuan Angela¹, Gomez Martinez Maria Elvira¹, Cabaleiro Otero Cristina¹, Lopez Ramal Andres¹, Ruiz Rodriguez Samuel¹

¹Hospital General universitario de Elche

El volumen plaquetar medio (VPM) es un parámetro de rutina que representa el tamaño medio de las plaquetas, mientras el componente medio plaquetar (CMP) se podría correlacionar con la granulación de las mismas. El objetivo de este trabajo es valorar la utilidad combinada de los parámetros VPM y CMP para la discriminación de diferentes patologías hematológicas. CMP es significativamente menor en pacientes con SMD (media 23,6 g/dL) comparado con los controles sanos (27,1 g/dL) (P < .001), mientras VPM es significativamente mayor en pacientes con SMD con respecto a los controles (media 11,7,0 fL vs 8 fL) (P < .001). Los resultados obtenidos demuestran que el uso conjunto de los valores de VPM y CMP pueden ser útiles como indicadores para ayudar a discernir entre diferentes patologías hematológicas, destacando sobre todo SMD

PO-196

Tabla 1

GRUPOS	CONTROLES	SMD	APLASIA	PTI	NMP
PLAQUETAS (x10 ⁹)	189	71	28	33	672
VPM, fl	8	11,7	8,1	9,9	9,1
CMP g/dl	27,1	23,6	24,1	26,8	24,7
TOTAL	50	18	3	9	10

PSEUDO PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) POR DÉFICIT DE VITAMINA B12

Alberdi Ballina Jone¹, Esteban Figuerola Ada¹, Campeny Najara Andrea¹, Hernández Pérez Prisma Monserrat¹, Larreina Pérez Javier¹, Farfán Quiroga Giovanna¹, García-Muñoz Ricardo¹, Feliú Sánchez Jesús¹, Nájera Irazu Maria José¹, Hermosilla Fernández Mar¹, Herrera Pérez Pilar¹, Barrio Terrazas Elia Pilar¹, Fernández Landázuri Sara¹

¹Hospital San Pedro, Logroño

Introducción: La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por presentar anemia hemolítica microangiopática (MAHA), trombocitopenia e isquemia de órganos. Según la etiología la MAT se clasifica como primaria o secundaria. De todas, una de las más importantes, debido a la gravedad del cuadro, es la PTT en sus variedades congénita y autoinmune que se caracteriza por una actividad reducida de la metaloproteasa ADAMTS13. Se trata de una emergencia médica que con el recambio plasmático (RP) alcanza tasas de supervivencia mayores al 90%. Sin embargo, hay otras entidades que plantean un diagnóstico diferencial.

Metodología: Se presenta un caso de un varón de 39 años que acude a Urgencias por anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia indirecta e hipertransaminasemia objetivadas en analítica realizada en su centro de salud.

Resultados: En Urgencias destaca una palidez cutánea asociada a hemoglobina (Hb) 6,7 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM) 115 fL, plaquetas (Pq) 89.000/microL, reticulocitos 1,7% con presencia de 37 esquistocitos por 1.000 hematíes en todos los campos junto a hipertransaminasemia y bilirrubina total de 3,9 mg/dL, estando el resto de resultados dentro de la normalidad. Ante la sospecha de PTT se inicia tratamiento con RP diario y Metilprednisolona a 1,5 mg/Kg/día a la espera de resultados analíticos realizados al ingreso que posteriormente mostraron Hb 7 g/dL, VCM 108 fL, Pq 64.000/microL, leucocitos 3.200, haptoglobina <7,8 mg/dL, LDH 6.422 U/L, bilirrubina total 5,6 mg/dL a expensas de indirecta e hipertransaminasemia junto a déficit

de vitamina B12, por lo que se decidió comenzar tratamiento de reposición, manteniendo RP diarios y tratamiento corticoideo hasta resultado de actividad y anticuerpos anti ADAMTS13. Una vez recibidos dichos resultados, se confirmó la sospecha y se continuó tratamiento únicamente con vitamina B12 con mejoría clínica y analítica.

Conclusiones: Ante una MAT, lo primero que se debe considerar es la PTT, con el apoyo de la escala PLASMIC, iniciando tratamiento de forma urgente con RP y corticoides debido al mal pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, ante una anemia de características hemolíticas con esquistocitos, VCM y LDH elevados, y reticulocitos normales, hay que sospechar un déficit de vitamina B12 lo que disminuye la gravedad del cuadro. Por ello, es necesario solicitar dicha determinación ante la sospecha de PTT, añadir tratamiento de reposición con vitamina B12 en caso de déficit y mantener RP y corticoides hasta confirmar déficit de ADAMTS13 y descartar definitivamente el diagnóstico de PTT.

PO-197

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE DEFICIENCIA DE PRÉ-CALICREÍNA: IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA Y DE LA METODOLOGÍA LABORATORIAL

Gonçalves Elsa¹, Sevivas Teresa², Freire Celeste; Marques Telma; Ferreira Teresa; Correia Ana; Rasteiro Guiomar; Pego João

¹Servicio Patología Clínica del Centro Hospitalar y Universitario de Coimbra (CHUC), Portugal; ²Servicio de Sangre y medicina Transfusional del Centro Hospitalar y Universitario de Coimbra (CHUC), Portugal

Introducción: La Pré-caliceína (PK) es una serina proteasa muy importante en la activación de los factores de contacto de la vía intrínseca. La deficiencia de PK (DefPK) es una enfermedad hereditaria rara de transmisión autosómica recesiva. Los pacientes son casi siempre asintomáticos, pero pueden presentar síntomas hemorrágicos leves. Es subdiagnosticada, una vez que el prolongamiento significativo e aislado del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) asociado a esta situación es muy poco investigado. Sin embargo, hay situaciones en las cuáles es necesario un diagnóstico definitivo (preoperatorios, por ej.), que pueda explicar la discrepancia entre el defecto *in vitro* y una tendencia hemorrágica previsiblemente ausente.

Material y Métodos: Niño, 5 años, en Urgencias por fiebre y petequias. Plaquetas 271x 10⁹/L, TP 12.4/11, TTPa 40.3/31. Reevaluado en consulta: TTPa 178.2/31. El LabH contactó el médico para averiguar si existía clínica hemorrágica y, cómo no existía, solicitó nueva muestra para confirmación e investigación del prolongamiento de TTPa. Muestras: citrato de sodio 3.2%, centrifugadas 2500rpm 12 min. Testes: Tiempo de Protrombina (TP) con RecombiPlastin2G®; TTPa con SynthAsil® (sílica) y SynthAFax® (ácido elálgico) y dos incubaciones (3 min, 15 min); Fibrinógeno método de Clauss; Factores VIII, IX, XI e XII, método coagulante con SynthAsil®; Anticoagulante lúpico (ACL) con dRVVT y *Silica Clotting Time*; Actividad de PK y Quininogénio de Alto Peso Molecular, método coagulante y plasmas deficientes de Technoclone®. Equipamentos: ACL TOP 550 (Werfen®) y Sysmex CS-2500 System (Siemens Healthineers®). El propósito fue evaluado en varios momentos clínico-laboratorialmente- ver Tabla. Se hicieron estudios familiares.

Resultados: Clínicamente todos los elementos de la familia con score ISTH-BAT 0. Resultados laboratoriales: ver Tabla.

Discusión: La investigación de enfermedades raras en el LabH debe basarse en una evaluación detallada de los resultados y un elevado grado de sospecha. En una muestra con TTPa muy prolongado, con un paciente sin clínica hemorrágica y con las primeras etapas de la investigación- doseamientos de factores VIII, IX, XI, XII, pesquisa de ACL e inhibidores, tiempo de trombina y doseamiento de fibrinógeno- sin alteraciones, se sospechó que pudiera ser una DefPK. Esta se confirmó por: 1. Normalización del TTPa post-aumento del tiempo de pré-incubación de la muestra; 2. Normalización del TTPa con reactivo con ácido elálgico; 3. Doseamiento de la actividad de PK. Esta metodología permitió diagnosticar deficiencia grave en el propósito y hermano 2, deficiencia leve en el hermano 1. Estudios moleculares están en curso para confirmación de las probables homocigosis/heterocigosis.

Algunos laboratorios no pueden realizar el test específico para doseamiento de PK, pero ante una sospecha pueden confirmarla efectuando el TTPa con 15 min de pré-incubación de muestra o con un reactivo con ácido elálgico. De esta forma, el LabH puede ayudar los clínicos en el esclarecimiento del prolongamiento del TTPa y en la obtención de un diagnóstico correcto.

Tabla 1.

		TTPa					Fib TT TR	ACL	Factores Vía Intrínseca					
		TP (seg)	Synthasil® (seg)			Synthafax® (seg)			VIII (%)	IX (%)	XI (%)	XII (%)	PK (%)	QAPM (%)
			3min de incubación	15min de incubación	Mix 1:1									
Propósito	ConsA (2018)	11.5/ 11 (9-13)	83.3/ 31 (24-38.4)	36/ 31	34	29.8/ 25	N	Neg	98 (59-142)	71 (47-101)	83 (56-150)	52 (50-174.7)	-	-
	ConsH (2021)	12.9/11 (10-14.6)	86.7/ 31 (26.9-38.7)	32.5/27	-	-	N	Neg	114 (60.6-154.4)	55.3 (55.3-156)	84.7 (31.8-154)	45.2 (49.4-153.5)	<3.3 (70-120)	59 (70-120)
	ConsH (2021)	13.6/ 11 (10-14.6)	150/ 31 (26.9-38.7)	31.1/ 27	-	-	-	-	-	-	-	-	<3.3 (70-120)	-
	Pré-Cir (2021)	13.4/ 11 (10-14.6)	97/ 31 (26.9-38.7)	42.5/ 29	-	-	-	-	-	-	-	-	<3.3 (70-120)	65 (70-120)
Padre		12.9/ 11 (9.4-12.5)	29.5/ 31 (23.4-35.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	186 (70-120)	100 (70-120)
Madre		13.3/ 11 (9.4-12.5)	34.7/ 31 (23.4-35.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82 (70-120)	74 (70-120)
Hermano 1		13.8/ 11 (10-14.1)	30/ 31 (24.6-38.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33 (70-120)	64 (70-120)
Hermano 2		14.6/ 11 (10-14.1)	89.5/ 31 (24.6-38.4)	32.8/ 29	-	-	-	-	-	-	-	-	<3.3 (70-120)	54 (70-120)

TP: Tiempo de Protombina, TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial activado, Fib: Fibrinógeno, TT: Tiempo de Trombina, TR: Tiempo de Reptilasa, ACL: Anticoagulante Lúpico, FVIII: factor VIII, FIX: factor IX, FXI: factor XI, FXII: factor XII, PK: Pré-Caliceína, QAPM: Quinínogénio de alto peso molecular, N: normal, Neg: negativo; ConsA: Consulta de Agudos; ConH: Consulta de Hemostasia; ConsPre-Cir: Consulta Pré-Cirugía.

PO-198

ERITROPOYETINA SÉRICA AISLADA O COMBINADA COMO MÉTODO DE SCREENING DE POLICITEMIA VERA PARA MEJORAR LA CALIDAD ASISTENCIAL

Montolío Chiva Sara¹, López Andrade Bernardo¹, Lo Riso Laura¹, Durán Pastor María Antonia¹, Díaz Carbonero Javier Octavio¹, Santés Bertó María¹, Gómez Fernández Paula¹, Medina Guerrero Elena¹, Sampol Mayol Antonia¹

¹HUSE

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas, representan un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una proliferación de las series hematopoyéticas de la médula ósea. La Policitemia Vera (PV) se caracteriza por la hiperplasia de la serie eritroide, presentando en la mayoría de los casos la mutación V617F del gen JAK2. En caso de ser negativa, se debe realizar la mutación del exón 12.

De acuerdo a los criterios diagnósticos de PV establecidos por la OMS (2017), se ha modificado uno de los tres criterios mayores, disminuyendo el rango de la Hemoglobina (Hb) y del hematocrito (Hcto). En hombres, Hb > 16,5 g/dl o Hcto > 49% y en mujeres Hb > 16g/dl o Hcto > 48%. El resto de criterios mayores no se han modificado. La Eritropoyetina sérica (EPO) disminuida continúa siendo un criterio menor. Esta modificación ha provocado un aumento de la derivación a consultas de hematología de pacientes para estudio de poliglobulia. La posibilidad de realizar un pre-screening desde el laboratorio para detectar y derivar precozmente a estos pacientes con alto riesgo de PV puede mejorar la calidad asistencial.

En un estudio publicado en 2021 por Villaespesa et al. se utilizaron puntos de corte en las cifras de neutrófilos (>5,9x10⁹/L) y plaquetas (248x10⁹/L) previo al screening con la mutación JAK2. En nuestro estudio, los hemos utilizado junto con los niveles de EPO sérica en aquellos pacientes con poliglobulia mantenida, para comprobar si aportan algún beneficio en el cribaje automatizado desde el laboratorio.

Objetivo: Valorar los niveles de eritropoyetina sérica de forma independiente y asociada a neutrofilia/trombocitosis como método de screening de PV en pacientes con poliglobulia persistente.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Son Espases.

Se realizó una búsqueda a través del programa informático SIL laboratorio GESTlab de hemogramas solicitados desde atención primaria (AP) durante 2021 con Hb > 16,5g/dl y hematocrito > 48%, mínimo en 2 determinaciones diferentes, obteniendo 950 casos.

Posteriormente, se seleccionaron pacientes que disponían de cifras de EPO, datos de confirmación del diagnóstico diferencial de poliglobulia y el resultado de la mutación JAK2 (V617F y/o Exón12). Se excluyeron

Tabla 1.

	PV	Poliglobulia Secundaria	Total
EPO < 4,5 mU/ml Plaquetas > 300x10 ⁹ /L	3	0	3
EPO < 4,5 mU/ml Plaquetas < 300x10 ⁹ /L	1	7	8
	4	7	11

aquellos con diagnóstico de Trombocitosis esencial JAK2+ y otros SMPC, obteniéndose 57 casos válidos. RESULTADOS:

De 57 pacientes, 11 (19,3%) presentaron EPO < 4,5 mU/ml, de los cuales 4 se confirmaba la PV con mutación JAK2 V617F, con EPO media 1,09 (0,9-3) y 7 fueron poliglobulias secundarias con ausencia de mutaciones: JAK2 V617F, JAK2 Exon12, Calreticulina y MPL; con EPO media 3,2 (2,47-4,3).

Por otro lado, 46 (80,7%) presentaron EPO normal (4,5-29 mU/ml), de los cuales 2 estaban diagnosticados de PV JAK2+ y 44 de poliglobulia secundaria con ausencia de mutaciones.

Con estos resultados, la sensibilidad y especificidad de utilizar los niveles de EPO sérica de forma aislada como método de screening para PV fue del 67% y del 86%, respectivamente.

Al añadir a los pacientes con EPO < 4,5 mU/ml, la presencia de neutrófilos > 5,9x10⁹/L y/o plaquetas > 248x10⁹/L, la sensibilidad y la especificidad fueron del 75% y 71%, respectivamente.

Decidimos en base a nuestra población, utilizar EPO < 4,5 mU/ml y plaquetas > 300x10⁹/L obteniendo una sensibilidad 75% y especificidad 99%, un VPP del 97% y VPN del 87%; con IC 95%.

Conclusiones: La ampliación de los niveles de EPO sérica en pacientes con poliglobulia persistente podría agilizar el diagnóstico de pacientes con PV.

Además, puede ser útil valorar el estudio de la mutación JAK2 previo a la consulta en pacientes con EPO disminuida y trombocitosis.

PO-199

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PARÁMETROS ANALÍTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DEPORTISTAS EN NUESTRO CENTRO

Alonso Carballo Aser¹, Horrillo Orejudo Ángel¹, Díaz Carbonero Javier Octavio¹, Medina Guerrero Elena¹, Gómez Cobo Cristina¹, Santes Bertó María¹, Canaro Hirnyk Mariana Isabel¹, Puget I Juan Guiomar¹, Galmés Sureda Bernat¹

¹hospital Universitario Son Espases

Introducción y objetivo: Los deportes organizados son una práctica habitual en jóvenes de edad escolar, por eso es importante realizar de manera previa a iniciar cada deporte una historia clínica y exploración física completas. Sin embargo, ¿qué sucede con las alteraciones analíticas en estos sujetos?

Generalmente esta población presenta necesidades adicionales para su correcto desarrollo y crecimiento, por lo que el estudio de su metabolismo y, especialmente si son deportistas, podría ser relevante.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de alteraciones analíticas en deportistas sanos.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo. Incluimos 158 deportistas voluntarios sanos, jugadores de un club de fútbol. Se analizaron distintas variables del hemograma, coagulación y bioquímica de la sangre.

Resultados: Ciento cincuenta y ocho deportistas eran varones (100%), con una mediana de edad de 12 años [rango 8-17].

Se obtuvo una mediana de hemoglobina de 14 gr/dL [11.32-16.02]. Cerca del 85% (134) de los individuos incluidos no presentaban anemia ni ferropenia. Detectamos niveles bajos de hierro en 20 de ellos (12.7%), mientras que dos (1.3%) presentaban anemia ferropénica, ambos en el grupo de edad = 15 años.

Un total de 8 varones (5.1%) presentaban leucocitosis, en ninguno de ellos se objetivó leucopenia. En cuanto al número de plaquetas, obtuvimos una mediana de 283.000/mm³, con tan sólo un caso (0.6%) de trombocitopenia y 10 pacientes (6.3%) con recuento superior al límite superior.

En los datos recogidos de los parámetros de coagulación, encontramos una mediana de tiempo de protrombina (PT) de 12.4 seg [10.5-14.8], habiendo tres determinaciones (1.9%) alteradas, por encima de los 15 seg. El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) fue de 32.8 seg [27.9-44.2]. Cincuenta y dos varones (32.9%) mostraban un TTPa acortado, sin otras alteraciones asociadas. Además, dos de los voluntarios (1.3%) presentaban niveles de fibrinógeno > 600 mg/dL, y en uno de ellos (0.6%) se objetivó un valor de fibrinógeno claus de 174 mg/dL.

En cuanto a resultados bioquímicos, destacar el déficit de vitamina D presente en 109 de los pacientes (68.9% del total).

Conclusiones: Más del 10% de los participantes de este estudio presentaron bajos niveles de hierro sin otras alteraciones significativas reseñables.

Los atletas jóvenes pueden precisar de mayor aporte férrico durante la etapa de crecimiento. Por ello, consideramos adecuado implementar control analítico previo y reglado en aquellos individuos dedicados a la competición, independientemente del ámbito de desarrollo deportivo.

Además, en concreto, la suplementación de hierro oral es un tratamiento fácil, cómodo y sobretodo efectivo para normalizar los depósitos férricos y evitar así su influencia negativa para en su práctica deportiva habitual.

Por último, mencionar que en aquellos individuos en los que se hayan detectado alteraciones de la coagulación habría que ampliar estudios y realizar un seguimiento más estrecho, prestando especial atención en la clínica y posibles complicaciones hemorrágicas.

SEHH - LEUCEMIAS

PO-200

CARACTERIZACIÓN DE LA LEUCEMOGÉNESIS ASOCIADA A LA VARIANTE RUNX1 P.LEU43SER EN UN MODELO MURINO KNOCK-IN GENERADO POR CRISPR/CAS9

Marín-Quílez Ana¹, Sanz David¹, Del Rey Mónica¹, Benito Rocío¹, Ordoñez José Luis¹, Díaz-Ajenjo Lorena², Santos-Mínguez Sandra¹, Miguel-García Cristina¹, González-Briones, Sara¹, Rodríguez Irene¹, González-Porras José Ramón¹, Guerrero Carmen³, Pérez-Losada Jesús¹, Rivera José¹, Hernández-Rivas, Jesús María⁴, García-Tuñón Ignacio⁵, Bastida José María¹

¹Centro de Investigación del Cáncer - CSIC - Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España;

²Laboratorio de Farmacología, Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España;

³Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca

(IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España; ⁴Servicio de Hematología y Oncología Médica, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, Murcia, España; ⁵En representación del Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

Introducción: Las variantes germinales en *RUNX1* provocan el Trastorno Plaquetario Congénito con Predisposición a Leucemia Mielóide (FPD/AML). Se estima que en el 40% de los casos desarrollan una hemopatía maligna al adquirir un segundo evento somático, aunque los mecanismos de leucemogénesis no están bien esclarecidos. Los modelos celulares y/o animales nos pueden ayudar para determinar la patogenicidad de las variantes en *RUNX1*, y su potencial mecanismo leucemogénico.

Objetivos: Caracterización de la leucemogénesis en un modelo murino *knock-in* generado por CRISPR/Cas9 portador de la variante germinales p.Leu43Ser en *RUNX1*, e identificación de segundos eventos y genes transcripcionalmente desregulados.

Metodología: Se estudiaron 75 ratones; 25 de cada genotipo (*RUNX1*^{WT/WT}, *RUNX1*^{WT/L43S}, *RUNX1*^{L43S/L43S}). Se analizaron las poblaciones maduras e inmaduras por citometría de flujo (CF) (Gr1*FITC, Mac1*PE, CD45*PerCPCy5.5, ckit*PECy7, CD3*APC, B220*APCH7, Sca1*PB) en sangre periférica (SP) cada 3 meses, en médula ósea (MO) y bazo. Los estudios de morfología/anatomía patológica se realizaron de muestras de MO y bazo al sacrificar los ratones (punto final: 22 meses, o por síntomas de enfermedad). Para detectar segundo eventos, se secuenciaron todos los exones de *RUNX1* y se analizaron genes desregulados en MO de 3 ratones / genotipo mediante RNA-seq. El análisis de la expresión diferencial entre los grupos experimentales se realizó con DESeq2 y goseq.

Resultados: Hemos detectado la presencia de células aberrantes mieloides Mac1+ Sca1+ ckit- en SP de dos ratones *RUNX1*^{L43S/L43S}: en *Hom1* un 15,3% a los 15 meses y; *Hom2* un 7,3% a los 20 meses, mientras que se detectaron un 2,4% de células aberrantes en sólo un ratón *RUNX1*^{WT/L43S} (*Het1*) a los 21 meses de edad. Las células Mac1+ Sca1+ ckit- estaban presentes tanto en MO como en bazo en los tres ratones afectados (Tabla 1) Además, la MO mostraba distribuciones anómalas de las diferentes series e hiperplasia (Figura 1), mientras que el bazo de los ratones *Hom1* y *Hom2* mostró una deestructuración de la pulpa blanca/roja del bazo, con presencia de células apoptóticas (Figura 1), y esplenomegalia. No se detectaron células Mac1+ Sca1+ ckit- en ningún ratón *RUNX1*^{WT/WT}. Los análisis de DNA-seq no mostraron mutaciones somáticas adicionales en *RUNX1* en los tres ratones enfermos.

Sin embargo, los estudios de RNA-seq mostraron 698 genes significativamente desregulados en los 3 ratones enfermos vs. 6 ratones *RUNX1*^{WT/WT}, *RUNX1*^{WT/L43S} y *RUNX1*^{L43S/L43S} sanos, destacando la sobreexpresión de *Rapgef1*, cuya alteración se ha relacionado previamente con leucemia mielóide crónica y tumores sólidos.

Tabla 1. Células aberrantes (%) en los tres ratones enfermos en médula ósea y bazo.

	<i>Het1</i>	<i>Hom1</i>	<i>Hom2</i>
% Mac1 + Sca1+ Médula ósea	1,68	8,85	3,89
% Mac1 + Sca1+ Bazo	5,46	1,72	2,3

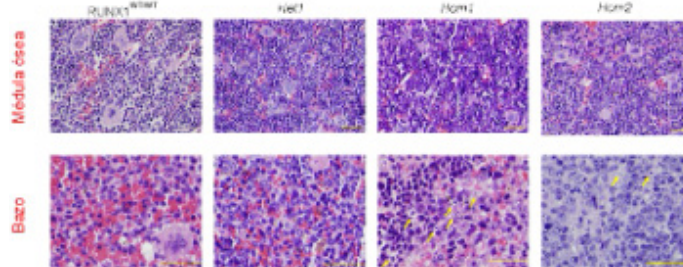


Figura 1. Histopatología con tinción hematoxilina-eosina de células de médula ósea y bazo de los ratones *RUNX1*^{WT/WT}, y los enfermos *Het1*, *Hom1* y *Hom2*. Las flechas amarillas en bazo indican células apoptóticas.

Conclusión: Hemos identificado células aberrantes en 2 ratones con la variante RUNX1 p.Leu43Ser en homocigosis y en un ratón heterocigoto. No se han identificado mutaciones somáticas en *RUNX1* adicionales. Estos ratones presentan una sobreexpresión de *Rapgef1*, lo que podría sugerir un nuevo mecanismo de progresión leucémica que requiere estudios adicionales.

Financiación: PI20/00926, GRS2135/A/2020, GRS2314/A/2021, FMM AP172142019. JCYL- EDU/556/2019

PO-201

PIEZO1 Y SU PAPEL EN DIFERENCIACIÓN HEMATOPOYÉTICA: POTENCIAL TERAPÉUTICO PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Navarro-Aguadero Miguel Ángel¹, Velasco-Estévez María¹, Fernández-Martínez Adrián¹, Otero-Sobriño Álvaro¹, Aguilar-Garrido Pedro¹, Sánchez-Pérez Ricardo², Garrido Vanesa², Giménez Alicia², Moreno Laura², Martínez-López Joaquín², Gallardo Miguel¹

¹CNIO; ²Hospital 12 de Octubre

Introducción: Mecanotransducción es el proceso que transforma señales mecánicas en bioquímicas; estímulos con gran importancia en procesos celulares como diferenciación y destino de células madre, senescencia y cáncer, entre otras.

Piezo1 es uno de los principales mecanorreceptores. Constituye un canal de cationes cuya activación da lugar a entrada de calcio. Mutaciones en *PIEZO1* dan lugar a *Xerocitosis hereditaria*, en la que debido a un aumento en la función de Piezo1 se produce anemia por estrés osmótico. Además, se ha demostrado que la activación de Piezo1 retrasa la diferenciación de progenitores eritroides. Sin embargo, su rol en hematopoyesis y su expresión y posible función en tumores hematológicos, como la LMA, es un aspecto que aún no se ha investigado.

Métodos: Para estudiar Piezo1 en hematopoyesis, se cultivaron células madre embrionarias de ratón (mESC) en gelatina, y se trataron con el bloqueador de Piezo1 (GsMTx4) y su activador (Yoda1), analizando luego por Western-Blot marcadores *stem*. Además, hemos desarrollado un modelo murino de sobreexpresión sistémica de Piezo1 tras tamoxifeno (Tg.Piezo1/UBCcreERT2), y realizado sangrado por vena facial a los 3 y 6 meses para ver los hemogramas correspondientes.

Se analizó la expresión de Piezo1 en LMA según distintas bases de datos (Bloodspot, GEPIA2 y MILE Study) y corroboramos estos datos a partir de cDNA de muestras de pacientes de LMA y donantes sanos del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Así mismo, se recogieron células mononucleadas en viabilidad de pacientes similares y se cultivaron en metilcelulosa, para analizar el fenotipo de la formación de colonias, corroborándolo con un panel de inmunofenotipaje.

Resultados: Al activar Piezo1 en mESCs aumentó la expresión de oct3/4, mientras que la inhibición no tuvo efectos significativos.

Al analizar la expresión de Piezo1 en LMA, en todas las bases de datos se observa un aumento de Piezo1 en LMA respecto a control, con mayor incremento en la LMA inv(16), cromosoma donde se encuentra el gen de Piezo1. Estos resultados se corroboraron con los datos de qPCR obtenidos con muestras de pacientes de LMA y sanos del Hospital 12 de octubre de Madrid.

Finalmente, tras cultivar las células mononucleadas extraídas de pacientes de LMA en metilcelulosa, se observó que GsMTx4 provocaba un aumento en el número de células, así como en el número total de colonias, y que estas estaban desplazadas hacia la formación de colonias eritroides. Sin embargo, Yoda-1 produjo el efecto fenotípico contrario, una disminución de colonias y una menor diferenciación eritroide. Estos efectos no fueron tan marcados en las células de pacientes sanos. Por último, se realizó inmunofenotipaje por citometría de flujo de estas muestras.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la activación de Piezo1 aumenta marcadores *stem*, y que podría ser un mecanismo por el que las células madre dirigen su diferenciación. Gracias al modelo murino desarrollado en nuestro grupo, podremos analizar más en detalle el papel de Piezo1 en hematopoyesis. Además, Piezo1 se sobreexpresa en LMA y su bloqueo resulta en una mayor diferenciación hacia la línea eritroide mientras que la activación produce el efecto contrario. Interesantemente, se observó que estos efectos son mucho más reducidos en las células de pacientes sanos, por lo que Piezo1 podría tener una ventana terapéutica para el tratamiento de LMA.

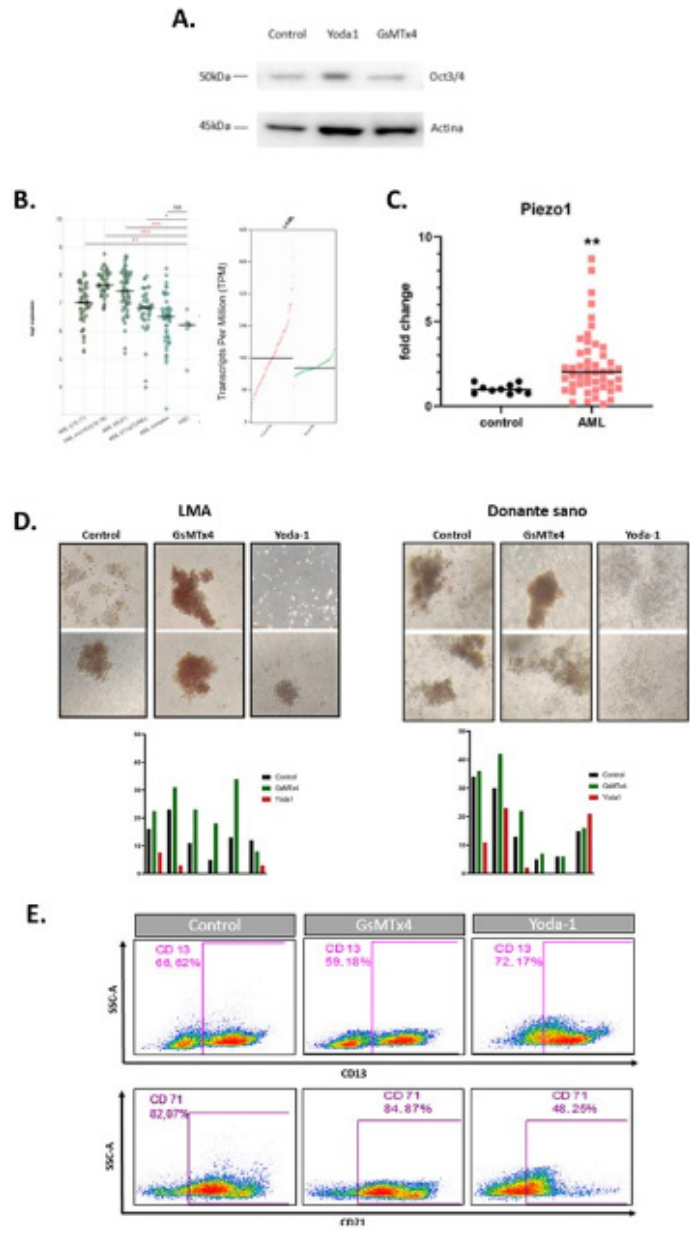


Figura: A. Expresión del marcador stem oct3/4 en mESC tras activación e inhibición de Piezo1. B. Niveles de Piezo1 en LMA según distintas bases de datos C. y cDNA de muestras de LMA y control sano obtenidos en el Hospital 12 de Octubre de Madrid (colección privada Dept Hematología). D. Ensayos de colonias en metilcelulosa de CD34+ de pacientes de LMA y sanos, e E. inmunofenotipaje de esas colonias por citometría de flujo.

PO-202

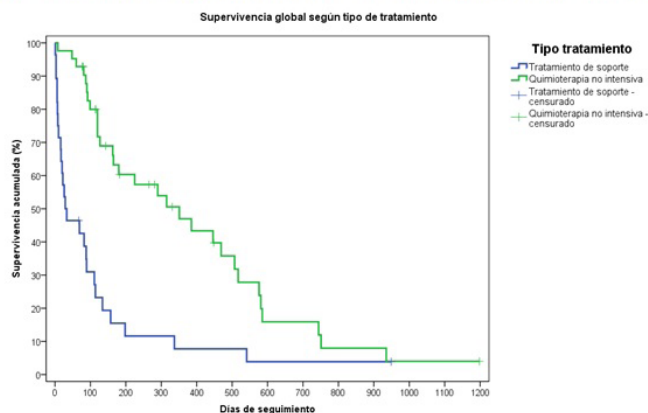
INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Bolea Jarreta Lucía¹, Nuñez-Torrón Stock Claudia², Jimenez Chillón Carlos¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, De Felipe Nogueras Blanca¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Marquet Palomanes Juan¹, Massó Asensio Pilar¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Martín Moro Fernando¹, Meijón Ortigueira María del Mar¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Pérez Lamas Lucía¹, López Jimenez Javier¹, Herrera Puente Pilar¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Universitario Infanta Sofía

Introducción: la leucemia mieloide aguda (LMA) se diagnóstica principalmente en pacientes mayores, con una mediana de edad al de-

Figura 1. Comparación curvas de supervivencia entre tratamiento de soporte vs. quimioterapia no intensiva



(11.4%) citarabina o hipotemilantes más venetoclax y 19/42 (45.2%) fueron incluidos en ensayos clínicos con nuevas moléculas. Los pacientes del grupo de TS eran significativamente mayores (84.38 años vs. 77.19 años en el grupo de QTNI, $p < 0.001$), presentaban mayor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson (7.03 vs. 4.94 en el grupo de QTNI, $p < 0.001$) y más frecuentemente ECOG = 2 al debut (84.2% vs. 15.8% en el grupo de QTNI, $p < 0.001$). Dentro de la subdivisión por patologías, reflejada en la tabla 1, ninguna de ellas mostró diferencias estadísticamente significativas. Con una mediana de seguimiento en la cohorte global de 117 días, 31 días (1 – 949) en el grupo de TS y 181 días (8 - 1198) en el grupo de QTNI, la mediana de SG fue de 134 días (87.4 - 180.5) en el conjunto de la cohorte. En el grupo de TS la mediana de SG fue de 29 días (0 – 88.6), en comparación con los 351 días (157.3 – 544.6) en el grupo de QTNI ($p < 0.001$) (Figura 1).

Conclusiones: mostramos una pequeña cohorte de pacientes mayores con LMA, en la que destaca que una edad elevada y ECOG = 2 son factores significativos que determinaron las decisiones terapéuticas. Como era esperable la supervivencia en ambos grupos es infausta, especialmente en el grupo de TS. La implantación de escalas de evaluación geriátrica podría ayudar a identificar pacientes candidatos a intervenciones dirigidas que mejoren su situación basal y nos permitan tratar a un mayor número de pacientes.

PO-203

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS NO PROMIELOCÍTICAS DIAGNOSTICADAS EN LA PROVINCIA DE GRANADA ENTRE 2014-2021.

Galindo Navarro P¹, Acevedo García AB¹, González Sierra P¹, Moratalla López L¹, Bernal Sánchez M¹, Jurado Chacón M¹
¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente en adultos ¹. El estado mutacional o biología de la enfermedad previo al tratamiento es objeto de estudio de cara al manejo de estos pacientes ².

Recientemente las mutaciones identificadas por secuenciación masiva (NGS) están siendo empleadas para caracterizar mejor el pronóstico de estos pacientes (2-4). El objetivo del estudio es conocer las características diagnósticas, biológicas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados de LMA en la provincia de Granada entre los años 2014-2021 y comprobar si existen diferencias entre pacientes de la zona norte y sur de la provincia.

Métodos: Se lleva a cabo una recogida de datos retrospectiva de pacientes diagnosticados de LMA no promielocítica entre 2014 y 2021. Después se realiza un análisis descriptivo de todas las variables. Las mutaciones detectadas por NGS, se ordenan en grupos funcionales descritos previamente en la literatura (5-6).

Se establecen 2 grupos geográficos, la zona norte y la zona sur, excluyendo a los pacientes procedentes de fuera de la provincia. Se realizan comparaciones entre ambos utilizando los estadísticos chi cuadrado y test exacto de Fisher para el contraste de hipótesis. Se analizan los datos recogidos mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20. Se establece el valor $p < 0,05$ para la significación estadística.

Resultados: Se obtienen un total de 140 pacientes, 56 de la zona norte, 74 de la zona sur y 10 fuera de la provincia. Se recoge el análisis descriptivo para cada grupo en la Tabla 1. Se ven mutaciones en el 96% de las NGS que se realizan. Las mutaciones encontradas por NGS se recogen agrupadas en la Tabla 2, siendo las mutaciones en los genes de la metilación del ADN los más frecuentes (32,8%), seguidos de las alteraciones en los genes relacionados con la activación de señales (29,8%).

Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en el contraste de hipótesis entre las 2 zonas, ni en las características clínicas/pronósticas ni biológicas ni en el tratamiento.

Conclusiones: Se obtienen mediante el análisis descriptivo una imagen de las características de los pacientes diagnosticados en este periodo en la provincia de Granada, presentando características similares a las observadas en la bibliografía (3,7). Sin diferencias significativas según las características biológicas, citogenéticas y de tratamiento según la zona de procedencia del paciente.

Nuevos estudios se llevarán a cabo para determinar diferencias en regiones geográficas más estrechas, extraer datos de incidencia poblacional y establecer posibles relaciones entre la biología y el pronóstico de estos pacientes.

Tabla 1. Características clínicas de la población al diagnóstico

		N = 70 (%)	QT no intensiva (N = 42)	Tratamiento de soporte (N = 28)	
Edad al diagnóstico, mediana (rango)		80 (67 – 95)	77 (67 – 87)	84 (68 – 95)	
Sexo	Hombre	45 (64.3%)	28 (66.7%)	17 (60.7%)	
	Mujer	25 (35.7%)	14 (33.3%)	11 (39.3%)	
Subtipo LMA	LMA de novo	28 (40%)	15 (35.7%)	13 (46.4%)	
	LMA secundaria	42 (60%)	27 (64.3%)	15 (53.6%)	
Quimioterapia y/o radioterapia previa	No	52 (74.3%)	32 (76.2%)	20 (71.4%)	
	Si	18 (25.7%)	10 (23.8%)	8 (28.6%)	
ECOG	=2	51 (72.9%)	39 (92.9%)	12 (42.9%)	
	=1	19 (27.1%)	3 (7.1%)	16 (57.1%)	
Índice de comorbilidad de Charlson al diagnóstico, mediana (rango)		5.77 (3 – 17)	4.94 (3 – 14)	7.03 (3 – 17)	
Comorbilidades al diagnóstico ¹	Enfermedad cardíaca	No	60 (85.7%)	39 (92.9%)	21 (75%)
		Si	10 (14.3%)	3 (7.1%)	7 (25%)
	Diabetes	No	55 (78.6%)	35 (83.3%)	20 (71.4%)
		Si	15 (21.4%)	7 (16.7%)	8 (28.6%)
	Enfermedad renal	No	60 (85.7%)	39 (92.9%)	21 (75%)
		Si	10 (14.3%)	3 (7.1%)	7 (25%)
	Enfermedad hepática	No	65 (92.9%)	39 (92.9%)	26 (92.9%)
		Si	5 (7.1%)	3 (3.1%)	2 (7.1%)
	Enfermedad neurológica	No	67 (95.7%)	42 (100%)	25 (89.3%)
		Si	3 (4.3%)	-	3 (10.7%)

¹ Las comorbilidades al diagnóstico fueron definidas en función de los ítems del índice de comorbilidad de Charlson. Enfermedad cardíaca: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica. Diabetes: diabetes mellitus no complicada y complicada. Enfermedad renal: enfermedad renal moderada o severa. Enfermedad hepática: enfermedad hepática moderada o severa. Enfermedad neurológica: demencia o hemiplejía.

but de 68 años. Además de factores relacionados con la biología de la enfermedad, existen numerosos factores clínicos que contribuyen a su mal pronóstico, como edad, síndrome de fragilidad o la presencia de comorbilidades concomitantes. En pacientes no candidatos a quimioterapia (QT) intensiva, aunque su pronóstico continua siendo adverso, la nuevas terapias disponibles han demostrado beneficio en la supervivencia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en vida real, no todos los pacientes mayores van a poder recibir dichos tratamientos debido a su estado basal. Nuestro objetivo es analizar el impacto que las características clínicas al diagnóstico pueden tener sobre las decisiones terapéuticas, así como, la supervivencia global (SG) en vida real de los pacientes que reciben QT no intensiva (QTNI) y tratamiento de soporte (TS).

Métodos: estudio unicéntrico y retrospectivo de 70 pacientes, no candidatos a QT intensiva, diagnosticados de LMA entre 2017-2022. Se incluyeron todos los pacientes con = 20% de blastos en frotis de sangre periférica y/o aspirado de médula ósea. Se dividió a la cohorte en dos grupos: 1) pacientes que habían recibido QTNI y 2) pacientes que sólo recibieron TS. Ninguno de los pacientes fue valorado por geriatría o cuidados paliativos al diagnóstico durante el periodo de reclutamiento de la serie. Se empleó el test de Chi cuadrado, la prueba exacta de Fisher y la prueba U de Mann-Whitney para comparar las características clínicas entre ambos grupos de tratamiento. La SG se calculó mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: la tabla 1 muestra las características clínicas de la población al diagnóstico. Del conjunto de pacientes, 28/70 (40%) recibieron TS y 42/70 (60%) QTNI. Dentro del grupo de QTNI, 15/42 (35.7%) recibieron citarabina a dosis bajas o hipotemilantes en monoterapia, 8/42

Tabla 1. Características diagnósticas, biológicas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados de LMA entre 2014-2021.

Variables	Todas (n= 140)	Norte (n=56)	Sur (n=74)	p valor
Sexo:				0,488
Hombres	80 (57,1%)	30 (53,6%)	41 (55,4%)	
Mujeres	60 (42,9%)	26 (46,4%)	33 (44,6%)	
Edad al diagnóstico:				0,833
14- 39:	26 (18,6%)	13 (23,2%)	13 (17,6%)	
40- 49:	17 (12,1%)	6 (10,7%)	11 (14,9%)	
50- 59:	26 (18,6%)	12 (21,4%)	12 (16,2%)	
60- 69:	40 (28,6%)	13 (23,2%)	23 (31,1%)	
70- 79:	25 (17,9%)	8 (14,3%)	15 (20,3%)	
>80:	6 (4,3%)	4 (7,1%)	0 (0,0%)	
FAB:				0,941
M0/M6	15 (10,7%)	6 (10,7%)	8 (10,8%)	
M1/M2	58 (41,4%)	22 (39,3%)	30 (40,5%)	
M4/M5	63 (45%)	27 (48,2%)	25 (33,8%)	
ND	4 (2,9%)	1 (1,8%)	11 (14,9%)	
OMS 2016:				0,557
t(8;21)	5 (3,6%)	2 (3,6%)	2 (2,8%)	
inv(16)	6 (4,3%)	3 (5,4%)	3 (4,1%)	
t(9;11)	2 (1,4%)	2 (3,6%)	0	
t(6;9)	1 (0,7%)	0	1 (1,4%)	
NMP1	41 (29,3%)	15 (26,8%)	24 (32,4%)	
CEBPA bialélico	5 (3,6%)	2 (3,6%)	3 (4,1%)	
LMA CRM	35 (25%)	15 (26,8%)	16 (21,6%)	
Sarcoma mielóide	4 (2,9%)	1 (1,8%)	3 (4,1%)	
t-LMA	4 (2,9%)	1 (1,8%)	3 (4,1%)	
NOS	33(23,6%)	14 (25,0%)	16 (21,6%)	
RUNX1	3 (2,1%)	0	3 (4,1%)	
ND:	1 (0,7%)	1 (1,8%)	0	
Riesgo citogenético ELN 2017:				0,793
Bajo riesgo	50 (35,7%)	22 (39,3%)	26 (35,1%)	
Riesgo intermedio	16 (11,4%)	5 (8,9%)	9 (12,2%)	
Alto riesgo	35 (25%)	14 (25,0%)	19 (25,7%)	
ND	39 (27,9%)	15 (26,8%)	20 (27,0%)	
NMP1:				0,654
Wild type	84 (60%)	35 (62,5%)	44 (59,5%)	
Mutado	42 (30%)	16 (28,6%)	4 (5,4%)	
ND	14 (10%)	5 (8,9%)	6 (8,1%)	
FLT3:				0,474
Wild type	94 (67,1%)	39 (69,6%)	48 (64,9%)	
Mutado (ITD/TKD)	32 (22,8%)	12 (21,5%)	20 (27,0%)	
ND	14 (10%)	5 (8,9%)	6 (8,1%)	
Tratamiento:				0,641
SopORTE transfusional	9 (6,4%)	2 (3,6%)	6 (8,1%)	
3+7 intensivo	84 (60%)	32 (57,1%)	50 (67,6%)	
3+7 atenuado	19 (13,6%)	8 (14,3%)	8 (10,8%)	
2+5	7 (5,0%)	3 (5,4%)	3 (4,1%)	
HMA	10 (7,1%)	6 (10,7%)	4 (5,4%)	
FLAGIDA	2 (1,4%)	1 (1,8%)	1 (1,4%)	
7 + 3 + inhibidor FLT3	5 (3,6%)	1 (1,8%)	0	
Otro	3 (2,1%)	3 (5,4%)	2 (2,8%)	
Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)				0,443
No TPH	89 (63,6%)	37 (66,1%)	42 (56,8%)	
Autólogo	7 (5,0%)	3 (5,4%)	4 (5,4%)	
Alogénico	43 (30,7%)	15 (26,8%)	28 (37,8%)	
ND	1 (0,7%)	1 (1,8%)	0	

OMS: Organización Mundial de la Salud. ELN: European LeukemiaNet. FAB: clasificación Franco-Americana-Británica. ND: No disponible. HMA: Agentes hipometilantes. NOS: Not otherwise specified. LMA CRM: LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia. t-LMA: LMA relacionada con el tratamiento.

Tabla 2. Mutaciones observadas según la técnica NGS.

Mutaciones NGS	Total (n=140)	Norte (n=56)	Sur (n=74)
NGS:			
Si	75 (53,6%)	30 (53,6%)	44 (59,5%)
No	65 (46,4%)	26 (46,4%)	30 (40,5%)
NGS con mutaciones			
Si	72 (96,0%)	30 (100%)	41 (93,2%)
No	3 (4,0%)	0	3 (6,8%)
Número de mutaciones observadas	198	88	108
Metilación del ADN: DNMT3, IDH1/2, TET2, ASXL1.	65 (32,8%)	23 (34,1%)	34 (31,5%)
NPM1	25 (12,6%)	10 (11,3%)	15 (13,9%)
Desregulación transcripcional: CEBPA, RUNX1, WT1, SETBP1, ETV6.	22 (11,6%)	12 (13,6%)	10 (9,2%)
Activación de señales: NRAS, KRAS, CBL, KIT, FLT3 ITD/TKD, PTPN11.	59 (29,8%)	25 (28,4%)	34(31,5%)
JAK2, MPL, CARL	1 (0,5%)	0	1 (0,9%)
Factores de Splicing: SF3B1, SRSF2, ZRSR2, U2AF1.	13 (6,6%)	6 (6,8%)	7 (6,5%)
TP53	10 (5,1%)	4 (4,5%)	6 (5,6%)
CUX1	1 (0,5%)	0	1 (0,9%)

NGS: Next Generation Sequencing.

PO-204

IMPACTO DE LA MUTACION EN TP53 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO.

Casado Calderón M^a Soledad¹, Lopez-Santamaria Castro Carolina¹, Guillen Sarmiento Carla¹, Alonso Escobar Nieves¹, Cobos Gonzalez Elena¹, Varea Calero Daniela¹, Crespo Núñez Celia¹, Moreno Risco Belen¹, Jurado Vinteño Elena¹, Cabanillas Nuñez Yolanda¹, Campano Val Javier¹, Groiss Buiza Jorge¹, Vagace Valero Jose Manuel¹, Ramos Fernandez de Soria Rafael¹, De la Maya Retamar M^a Dolores¹, Rincón Ferrari M^a Rosario¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Introducción: LMA es una enfermedad heterogénea, tanto genéticamente como fenotípicamente. Se han identificado más de 200 genes portadores de mutaciones recurrentes que contribuyen a la alteración de la hematopoyesis. La estratificación pronóstica de riesgo resulta crucial para adecuar/individualizar el tratamiento. La secuenciación masiva o NGS se ha incorporado al estudio diagnóstico de rutina de la LMA con el fin de identificar el perfil molecular y estratificar el riesgo de los pacientes en base a la presencia de la detección de mutaciones somáticas. La clasificación de la European LeukemiaNet(ELN) 2017

para la leucemia aguda mielóide (LAM) estratifica a los pacientes en tres categorías de riesgo según las características genéticas de la enfermedad; la presencia mutación TP53 y/o ASXL1 pertenecen al grupo de riesgo adverso.

Objetivos: Analizar el impacto de la presencia de la mutación TP53 en los pacientes con leucemia mielóide aguda.

Métodos Estudio descriptivo, retrospectivo, que incluye las LAMs con presencia de la mutación en TP53, en el Hospital Universitario de Badajoz en el periodo comprendido entre 2018 y 2021. Los datos de secuenciación masiva fueron analizados mediante la plataforma PETHEMA en el Hospital Universitario Virgen del Rocío desde el año 2017

Resultados: En el periodo estudiado se diagnosticaron, en nuestro Hospital, 38 leucemias mieloblásticas aguda en pacientes "FIT" (candidatos a quimioterapia intensiva), con una edad media al diagnóstico de 43.16 años (19-73); de estas leucemias el 15.78% presentaban la mutación en TP53 (6 pacientes. En la tabla nº1 se describen las mutaciones más relevantes según los grupos de riesgo establecidos por la ELN 2017 y en la tabla nº2 se describen los datos más relevantes de los pacientes con la mutación a estudio. Como observamos en nuestra serie de casos la mutación P53 va con mucha frecuencia asociada a cariotipos complejos o monosómicos confiriendo esto un peor pronóstico. A pesar de las diferentes líneas de tratamiento, con la inclusión en ensayos clínicos disponibles, todos nuestros pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad y/o complicaciones de esta.

Conclusiones: Aunque se trata de una casuística pequeña podemos concluir que la presencia de la mutación en TP53 se presenta con más frecuencia en los pacientes de mayor edad, confiriéndole muy mal pronóstico a corto plazo y refractariedad a los tratamientos actuales disponibles. Estos datos obtenidos se asemejan a los publicados por la ELN 2017 y los encontrados en la literatura. Asimismo, se observa una incidencia algo superior a la descrita en la literatura, ya que las mutaciones en TP53 han sido descritas en alrededor del 8% de los casos de LMA de novo.

Tabla nº1

Mutación detectada	Nº de pacientes
FLT3 (ITD o TKD)	5 (13.15%)
NMP1	4 (10.5%)
RUNX1	3 (7.89%)
TP53	4 (10.5%)
FLT3/NMP1	4 (10.5%)
TP53/ASXL1	2 (5.26%)
Sin significación pronostica	14 (36.8%)
Sin detección	4 (10.5%)

Tabla nº2

PACIENTES	SEXO	EDAD	CARIOTIPO	TRATAMIENTOS RECIBIDOS	SUPERVIVENCIA
Paciente 1	Mujer	63 años	Complejo	Inducción 1 (3+7)-> Inducción 2 (FLAG-Ida -> Ensayo clínico -> Hipometilante (Decitabina)	9 meses (exitus por progresión)
Paciente 2	Varón	69 años	Complejo	Ensayo clínico -> 2º ensayo clínico	11 meses (exitus por progresión)
Paciente 3	Varón	59 años	Complejo	Inducción (3+7)	15 días (exitus por complicaciones de la LMA)
Paciente 4	Varón	64 años	Complejo	Ensayo clínico	15 días (exitus por complicaciones de la LMA)
Paciente 5	Varón	74 años	Complejo	Hipometilante (5-Aza)	2 meses (exitus por complicaciones de la LMA)
Paciente 6	Varón	60 años	Complejo	Inducción (3+7) -> Ensayo clínico -> Hipometilante (5-Aza)-> Ensayo clínico -> Hipometilante (Decitabina)	8 meses (exitus por progresión)

PO-205

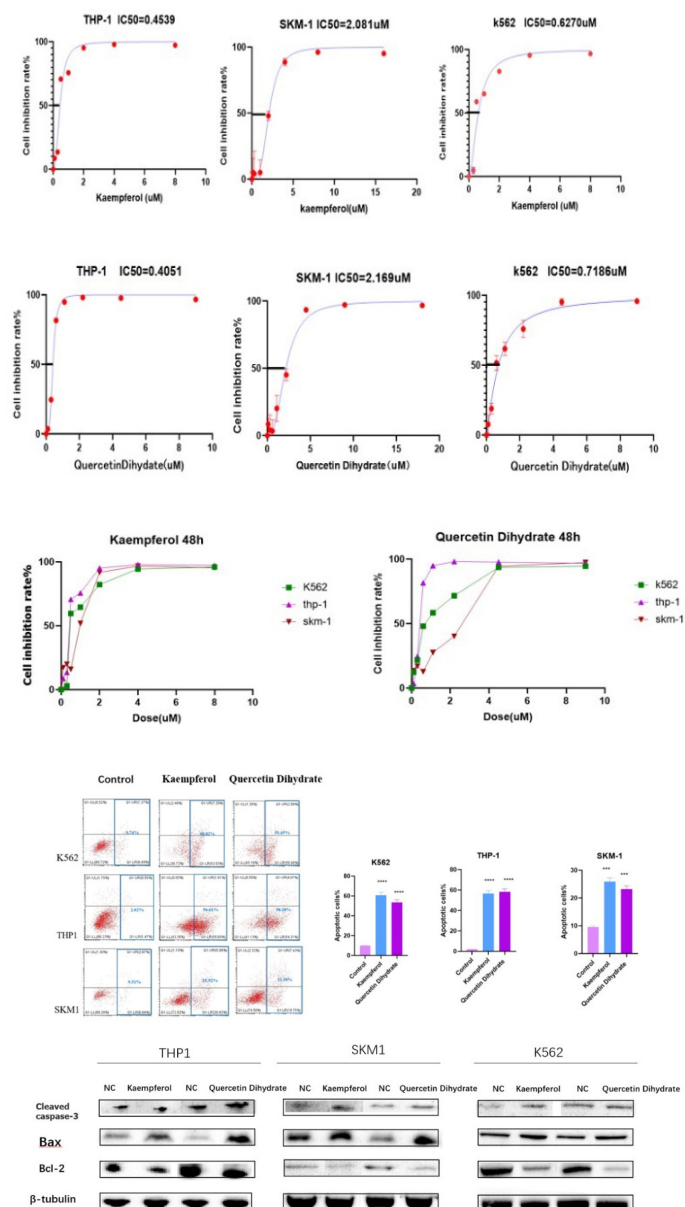
NOVEL NATURAL FLAVONOIDS KAEMPFEROL AND QUERCETIN DIHYDRATE REGULATE MYELOID TUMORS BY INHIBITING THE PIM KINASE FAMILY.

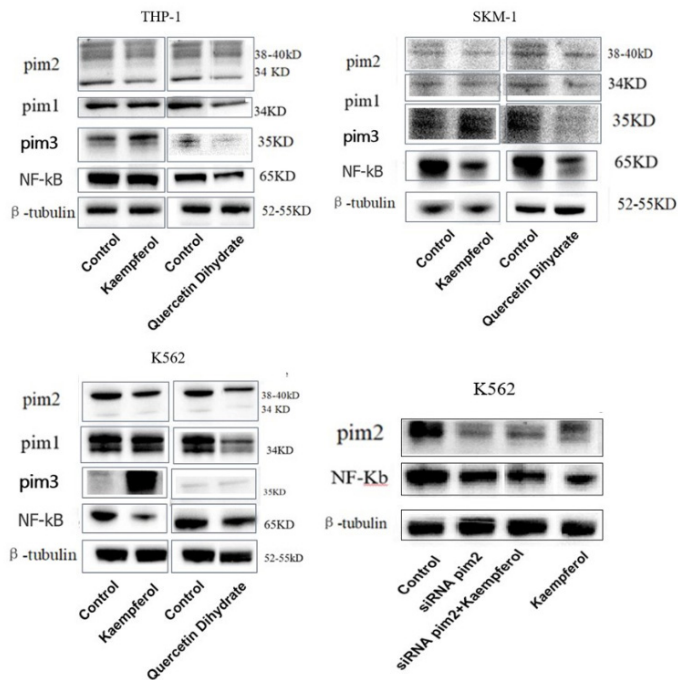
Wang Hao¹, Liu Zhaoyun¹, Fu Rong¹

¹Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital

Introduction: In the current medical era, natural compounds account for a large part of today's pharmaceutical preparations, especially in the field of cancer treatment. Traditional Chinese medicine (TCM) and its active components have been used for a long time in the treatment of cancer with multi-target pharmacological effects and minor side effects. In this context, we screened two flavonoids kaempferol and quercetin dihydrate from natural compounds, both from dietary plants, which have previously been reported to have antitumor effects on a variety of cancers.

Methods: Three hematological tumor cell lines were selected for culture, including leukemia cell lines K562 and ThP1, and myelodysplastic syndrome cell line SKM1. Cell viability was measured by using the tetrazolium salt-based CCK-8 assay (Bimake, Inc.). Kaempferol drug solubility respectively, 0uM,0.1uM,0.3uM,0.5uM,1uM,2uM,4uM,8uM,16uM.Quercetin Dihydrate drug concentration respectively, 0uM,0.1uM,0.3uM,0.6uM,1.1uM,2.2uM,4.5uM,9uM,18uM. The following equation was used to calculate cell viability: Inhibition rate (%) = [(control well absorbance - experimental well absorbance)/(control





well absorbance - blank well absorbance) × 100%. Apoptosis of all cell lines was measured by flow cytometry 48 h after Kaempferol and Quercetin Dihydrate was added. Western blot was used to evaluate the content of cleaved caspase-3, Bcl-2, and Bax in cell extracts after using Kaempferol and Quercetin Dihydrate. Western blotting was also used to investigate whether Kaempferol and Quercetin Dihydrate inhibit PIM kinase and regulate NF-κB in myeloid tumor cells. After 48 h of drug treatment, lentivirus transfection knockdown PIM2, PIM2 and NF-κB correlation proved.

Results: We demonstrate that Kaempferol and Quercetin Dihydrate inhibited cell proliferation in a concentration-dependent manner. Kaempferol and Quercetin Dihydrate inhibit myeloid tumor proliferation by down-regulating Bcl2 expression and up-regulating cleaved Caspase-3 and Bax protein expression, inducing tumor cell apoptosis. Two compounds were identified to regulate myeloid tumors by inhibiting PIM2 kinase. PIM2 kinase expression decreased in all cell lines after addition of Kaempferol or Quercetin Dihydrate. The addition of compound Kaempferol has little effect on PIM1 kinase expression, but PIM3 kinase expression may be increased. PIM1, PIM2, and PIM3 kinase expression is decreased due to Quercetin Dihydrate. Kaempferol is similar to a specific PIM2 inhibitor, inhibiting only PIM2 kinase expression, and Quercetin Dihydrate is similar to a pan-PIM inhibitor.

Conclusions: Kaempferol and Quercetin Dihydrate, two natural flavonoids, inhibit proliferation and induce apoptosis of myeloid tumor cells. PIM2 is an important target for the development and prognosis of acute myeloid leukemia and MDS. Kaempferol and Quercetin Dihydrate inhibit PIM2 kinase in myeloid tumor cells and subsequently participate in NF-κB expression, proliferation and regulation of myeloid tumors. These results suggest that Kaempferol and Quercetin Dihydrate, two flavonoids, may be good PIM2 inhibitors. This study raises the general awareness of the anticancer effects of natural dietary compounds, thus promoting the development of natural anticancer drugs with less toxic and side effects, and providing new ideas for the treatment of myeloid tumors.

PO-206

PENTASOMÍA 13 EN UN CASO DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA CON DIFERENCIACIÓN MÍNIMA (M0)

Logsdon Álvarez, Bárbara¹, Mascaró Riera, Martín¹, Astudillo Romero, Ivonne Lizett¹, Cladera Serra, Antonia¹, Del Campo García, Raquel¹, Bargay Lleonart Joan¹, Labraña De Miguel, Xavier²

¹Hospital Universitario Son Llàtzer (HUSLL); ²Reference Laboratory

Introducción: La trisomía 13 se ha descrito en Síndromes mielodisplásicos (SMD) y en Leucemia mieloblástica aguda (LMA) como única

anomalía citogenética, apareciendo en el 0,7% de LMA. Característicamente, la trisomía 13 en LMA presenta una marcada asociación con el subtipo LMA FAB M0, alta frecuencia de mutaciones en RUNX1 (80-100%) y coexistencia de mutaciones del spliceosoma (80-90%), especialmente SRSF2, implicando pronóstico adverso a pesar de quimioterapia intensiva. La tetrasomía 13 es aún más rara (<0,1%).

Métodos: Presentamos un caso de LMA con diferenciación mínima (M0) con pentasomía libre del cromosoma 13 como única alteración citogenética. Según revisión bibliográfica en PUBMED, se trataría del primer caso descrito.

Resultados: Varón de 76 años, sin antecedentes de interés, debuta con neutropenia en análisis de rutina, estando asintomático. La exploración física fue anodina. El hemograma mostraba hemoglobina de 12 g/dl, leucocitos 1840 x10⁹/L, neutrófilos 190 x10⁹/L, plaquetas 178 x10⁹/L. En el mielograma se observó infiltración del 90% por blastos de aspecto morfológico indiferenciado, con inmunofenotipo: CD34+, CD45+ débil y marcadores de diferenciación mioelode (CD33+, CD13+, CD117+), si bien la mieloperoxidasa fue negativa. Ausencia de marcadores de línea B (CD79a-, CD19-) y T (CD3c-, CD3-, CD5-, CD7-). Compatible con LMA con diferenciación mínima (M0).

El estudio citogenético medular al diagnóstico reveló la existencia de una pentasomía libre del cromosoma 13 en 14 de las 20 mitosis analizadas, siendo el cariotipo de las 6 mitosis restantes normal: 49,XY,+13,+13,+13[14]/46,XY[6] (imagen 1).

Estudio molecular: negatividad para NPM1, FLT3 (ITD/TKD), IDH1-2, RUNX1/RUNX1T1, CBFβ-MYH11.

Por NGS se detectaron las variantes del gen RUNX1 p.(Ile_Ser303delinsAsn*) (44,14% VAF) y p.(Ala142Glyfs*4) (40,62% VAF), además se encontraron mutaciones en SRSF2 p.(Pro95Arg) (VAF 47,66%) y DNMT3A p.(Arg882His) (VAF 43,75%).

El paciente fue incluido en el ensayo clínico PEVOLAM, con tratamiento de inducción con Pevonedistat y Azacitidina. Tras 2 ciclos se evaluó la respuesta a nivel medular, objetivando resistencia al tratamiento (blastosis medular del 33%) (la citogenética no fue valorable por falta de crecimiento celular "in vitro"), por lo que el paciente salió del ensayo clínico, iniciando tratamiento con Decitabina y Venetoclax. Tras 4 ciclos presentó respuesta completa medular, con recuperación hematológica incompleta (por neutropenia y trombopenia) y respuesta citogenética completa. El paciente continúa vivo 8 meses después del diagnóstico.

Conclusiones: Haciendo una revisión bibliográfica, este es el primer caso de LMA con pentasomía libre del cromosoma 13 como única alteración citogenética. El caso descrito presenta características típicas de la LMA con trisomía 13 (subtipo FAB M0, con mutaciones en RUNX1 y SRSF2); esto parece sugerir que los mecanismos de leucemogénesis en la LMA con pentasomía 13 podrían ser similares a los de la trisomía 13.

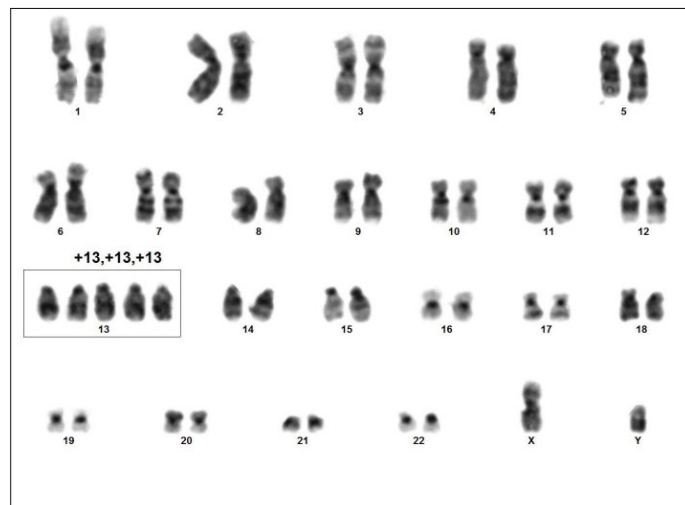


Imagen 1. Cariotipo (24 h) Declaro no tener conflictos de interés.

PO-207

PERFIL MUTACIONAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON RIESGO GENÉTICO INTERMEDIO: ANÁLISIS EN UN CENTRO

Arrieta Aguilar Julia¹, Landeta Callejo Elena¹, Ancín Arteaga Idoya¹, Arzuaga Mendez Javier¹, Roldán Galiacho Veronica¹, Casado Sanchez Maria¹, Lobo Olmedo Ana¹, Aranguren del Castillo Laura¹, Zoco Gallardo Paula¹, Garcia Ascacibar Ariadna¹, Arambarri Oyarzabal Amaia², Pinedo Martin Gorka¹, Hormaza de Jauregui Sara¹, Amutio Diez Elena¹, Garcia Ruiz Juan Carlos¹

¹H. Universitario Cruces; ²H. Universitario Donosti

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia de origen clonal con gran heterogeneidad.

La estratificación del riesgo basado en analisis molecular dio lugar a la clasificación European Leukemia Net (ELN) 2017, la cual se ha mostrado útil para la correcta aproximación terapéutica en los pacientes de bajo y alto riesgo. No obstante, los enfermos incluidos en el grupo de riesgo intermedio siguen mostrando una gran heterogeneidad clínica. La identificación de mutaciones genéticas mediante la incorporación de la Next Generation Sequencing (NGS) está permitiendo matizar el riesgo de recaída en este subgrupo y pone las bases para adecuar el tratamiento de una forma más precisa.

Métodos: Estudio descriptivo de los casos diagnosticados en nuestro centro de LMA de riesgo genético intermedio según los criterios de la European Leukemia Net 2017.

El estudio de mutaciones se ha realizado de manera centralizada mediante secuenciación masiva (NGS) en la plataforma Ion S5 con el panel Oncomine Myeloid Research Assay – Chef Ready (Ref: A36941).

El panel incluye los genes consenso definidos por PETHEMA y cubre la región codificante y hotspots de mutaciones en 40 genes, (Región Hotspot de ABL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, FLT3, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NPM1, NRAS, PTPN11, SETBP1, SF3B1, SRSF2, U2AF1 y WT1 y la región codificante completa de ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, ETV6, EZH2, IKZF1, NF1, PHF6, PRPF8, RB1, RUNX1, SH2B3, STAG2, TET2, TP53 y ZRSR2).

Resultados: Se han incluido 12 pacientes diagnosticados de LMA con riesgo genético intermedio entre los años 2018-2022 con una mediana de edad de 63 años (23-81) siendo el 50% mujeres.

En el estudio citogenético 7/12 (58%) presentaba un cariotipo normal y 5/12 (42%) una única alteración (monosomía 15, delección 19q, trisomía 11, delección 7q).

La mayoría de los pacientes ha presentado al menos tres mutaciones 10/12 (83%) (Tabla 1). La edad avanzada no se ha relacionado con un mayor número de mutaciones.

Los genes más frecuentemente mutados han sido IDH2 6/12 (50%) seguido de DNMT3A 4/12 (33%).

3/4 (75%) de los pacientes que presentaron una mutación de DNMT3A ha recibido quimioterapia intensiva y un alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dentro de este grupo 2/3 (66%) ha fallecido y 1/3 (33%) ha recaído.

8/12 (66%) pacientes ha recibido tratamiento intensivo. 3/8 han fallecido. De esos 3, 2 (66%) presentaban una mutación en DNMT3A.

La NGS nos ha permitido reclasificar 9/21 (42%) pacientes con riesgo citogenético intermedio y 8 pacientes sin citogenética convencional en riesgo desfavorable. De los de citogenética intermedia 5/9 (55%) han presentado mutaciones en ASXL1 y 4/9 (45%) en RUNX1. De los 8 pacientes sin citogenética convencional 6/8 han presentado mutaciones en TP53, 1/8 en RUNX1 y 1/8 tanto en RUNX1 como ASXL1.

Conclusiones: Aunque la mutación de DNMT3A es la más frecuente dentro del riesgo genético intermedio, en nuestra serie limitada de pacientes es la IDH2. Como está descrito en la bibliografía, la mutación de DNMT3A parece conferir un peor pronóstico en este subgrupo.

La NGS es de gran importancia para estratificar a los pacientes de acuerdo a categorías de riesgo y personalizar así las estrategias terapéuticas.

Conflictos de interés: No hay.

PO-208

IMPACTO DE LA CLASIFICACIÓN DE LA ELN 2017 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Jiménez Chillón Carlos², Bolea Jarreta Lucía², Marquet Palomanes Juan², Moreno Jimenez Gemma², López Jiménez Javier², Herrera Puente Pilar²

¹Hospital Infanta Sofía; ²Hospital Ramón y Cajal

IMPACTO DE LA CLASIFICACIÓN DE LA ELN 2017 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Introducción: en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), es especialmente relevante la clasificación citogenética y molecular para estratificar el riesgo al diagnóstico de la European LeukemiaNet (ELN) 2017. Esta clasificación estratifica a los pacientes en riesgo favorable (RF), intermedio (RI) y adverso (RA). Su validación ha sido más constatada en pacientes <60 años candidatos a quimioterapia intensiva, y es más incierto su valor pronóstico en pacientes mayores.

Objetivos: nuestro objetivo es analizar el impacto de la clasificación de la ELN en un grupo de pacientes con LMA tratados en un centro. Además, se ha analizado el impacto de dicha clasificación estratificando según la edad.

Material y métodos: se realizó un análisis unicéntrico retrospectivo de 97 pacientes diagnosticados de LMA entre los años 2016 y 2021. Se estratificó a la muestra en 2 grupos según la edad al diagnóstico (<60 años vs =60 años). La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) se calcularon con el método de Kaplan-Meier.

Resultados: de los 97 pacientes 30 (30.9%) eran <60 años y 67 (69.1%) eran =60 años al diagnóstico. Además de la edad, las únicas diferencias significativas entre ambas poblaciones fueron una mayor trombopenia en el grupo de pacientes jóvenes (38000 plaquetas 10³/dL vs 68100) y una mayor proporción de pacientes que recibieron quimioterapia intensiva (100% vs 29.9%) (Tabla 1). La mediana de seguimiento de la población global fue de 21.25 meses (IC 95% 1-92.3). En la población general no se encontraron diferencias significativas según el riesgo por la ELN para la SLE (SLE-2a RF 49% vs RI 37% vs RA 36%, p=0.16). Tampoco se encontraron diferencias para la SG (SG-2a RF 59% vs RI 50% vs RA 52%, p=0.5). En el grupo <60 años la SLE-2a fue 72% en RF vs 35% en RI vs 18.5% en RA (p=0.018) y la SG-2a en RF 100% vs 73% en RI vs 35% en RA (p=0.07). En el grupo de =60 años la SLE-2a fue del 35% RF vs 38% RI vs 40% RA (p=0.5) y la SG-2a fue del 35% en RF vs 42% en RI vs 57% en RA (p=0.7) (Figura 1). En el grupo de pacientes =60 años que recibieron tratamiento no intensivo, 7 eran de RF, 14 de RI, y 17 de RA. En este subgrupo no hubo diferencias en la SLE (p=0.96) ni en la SG (p=0.57). Debido al escaso número de pacientes con tratamiento intensivo en el grupo = 60 años con RA (n=2) no se ha realizado el análisis de este subgrupo.

Conclusiones: la clasificación de la ELN ayuda a discernir el pronóstico en los pacientes jóvenes, en cambio en los pacientes mayores no se ha visto impacto en el pronóstico. Sería recomendable la búsqueda de nuevas clasificaciones que estratifiquen mejor a estos pacientes. Actualmente estamos recogiendo un mayor número de pacientes para poder analizar si la ausencia de impacto en el grupo de = 60 años difiere en función del tipo de tratamiento recibido (intensivo vs no intensivo).

Tabla 1:

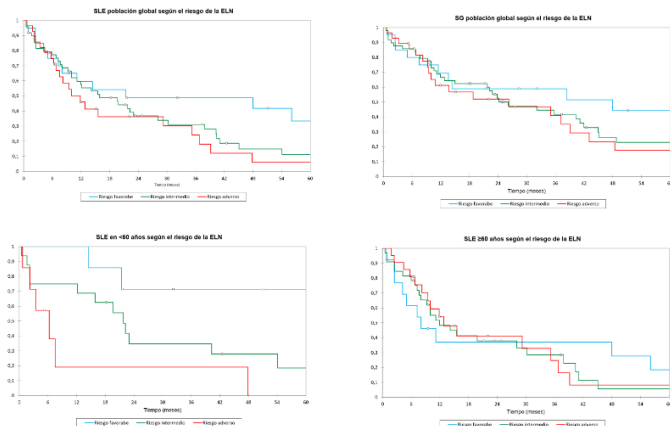
Paciente	NGS	Cariotipo
1	FLT3-TKD 0.4, WT1, KMT2A	46,XY[20]
2	IDH1, STAG2, BCOR, BCORL1	46,XX,t(1;14)(p22;q32)[7]/46,XX[13]
3	TET2, KRAS, ZRSR2	45,XY,-15[4/8]/46,XY[4/8]
4	FLT3-TKD 0.4, IDH2, DMT3A	46,XY[20]
5	NRAS, TET2	46,XX,del(19)(q13)[20]
6	DNMT3A, PTPN11, IDH2	47,XX,+11[20]
7	FLT3 –TKD 0.4,TET2 y DNMT3A	46,XX[20]
8	IDH2	46,XY[20]
9	IDH2, SRSF2, DNMT3A, JAK2	46,XY[40]
10	IDH2, STAG2, SRSF2	46,XX[20]
11	IDH2	46,XY,del(7)(q22)[2]/46,XY[18]
12	CEBPA monoalélico, IDH1	46,XY[40]

Tabla 1. Características basales de la población en función de la edad al diagnóstico.

Característica	<60 años (n=30)	≥ 60 años (n=67)	P value
Edad al diagnóstico, mediana (rango)#	53.12 (47.8-57.2)	73.9 (68.9-80.24)	<0.001
Sexo varón, n (%)	20 (66.7%)	43 (64.2%)	0.8
% blastos en médula al diagnóstico, mediana (rango)	61 (28-91)	45 (26-76)	0.19
Hb al diagnóstico g/dL, mediana (rango)	9.2 (8.4-10.8)	8.6 (7.4-9.7)	0.08
Plaquetas al diagnóstico 103/dL, mediana (rango)	38000 (19500-57900)	68100(27775-148750)	0.01
Leucocitos al diagnóstico 103/dL, mediana (rango)	21850 (2705-47800)	7430 (3040-25200)	0.25
Clasificación OMS, n (%)			
LMA con anomalías genéticas recurrentes	9 (30%)	14 (20.9%)	0.5
LMA con cambios asociados a mielodisplasia	10 (33.3%)	29 (43.3%)	
LMA secundaria a Terapia	4 (13.3%)	4 (6%)	
NMPc en fase blástica	1 (3.3%)	2 (3%)	
LMA sin otras especificaciones	6 (20%)	18 (26.9%)	
Clasificación ELN, n (%)			
Riesgo favorable	7 (23.3%)	13 (19.4%)	0.7
Riesgo intermedio	16 (53.3%)	33 (49.3%)	
Riesgo adverso	7 (23.3%)	21 (31.3%)	
Cariotipo complejo y/o monosómico, n (%)	5 (16.7%)	13 (19.4%)	0.7
NPM1 mutado/realizado (%)	6/28 (21.4%)	10/52 (19.2%)	0.5
FLT3-ITD mutado/realizado (%)	6/28 (21.4%)	8/52 (15.4%)	0.4
Tratamiento recibido, n (%)			
Soporte	0 (0%)	9 (13.4%)	<0.001
No intensivo	0 (0%)	38 (56.7%)	
Intensivo	30 (100%)	20 (29.9%)	
Consolida con trasplante alogénico, n (%) *	13 (43.3%)	6 (30%)	0.25

Rango intercuartílico

*Considerando sólo a los pacientes que recibieron tratamiento intensivo



PO-209

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE CON MUTACIÓN CORE BINDING FACTOR: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

BLANCO SÁNCHEZ ALBERTO¹, CUBILLAS GARCÍA DE LA TORRE DAMIAN¹, COLMENARES GIL RAFAEL¹, RAMOS MORENO GUILLERMO¹, PARRA VIRTO ESTHER¹, GIL MANZANO RODRIGO¹, GIL ALÓS DANIEL¹, POZA SANTAELLA MARÍA¹, ZAMANILLO HERREROS IRENE¹, ÍÑIGUEZ GARCÍA RODRIGO¹, MARTÍNEZ SÁNCHEZ PILAR¹, AYALA DÍAZ ROSA¹, MARTÍNEZ-LÓPEZ JOAQUÍN¹

¹HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación Core Binding Factor (CBF) es un grupo de LMA con alteraciones genéticas recurrentes que incluye aquellas con t(8;21) (que origina el gen de fusión RUNX1/RUNX1T1) y las que presentan inv(16) o t(16;16) (generando el gen de fusión CBFβ-MYH11). Se caracterizan por una

mayor tasa de respuestas completas (RC), mayor duración de estas y la posibilidad de seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR) mediante técnicas de biología molecular (RT PCR), como recomiendan los protocolos PETHEMA. Ambas son consideradas como LMA de riesgo favorable por la ELN. Sin embargo las mutaciones en algunos genes como cKIT y NRAS parecen ensombrecer los resultados de este grupo de neoplasias.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron los casos de LMA de nuevo diagnóstico en nuestro centro entre 2015 y 2021 en los que se detectó una de las traslocaciones definitorias de CBF. Los datos se analizaron con SPSS (versión 25).

Resultados: Se estudiaron 12 casos; el 33% eran mujeres y la mediana de edad al diagnóstico fue de 53 años. Las principales características de los pacientes se exponen en la tabla adjunta. En siete de los pacientes se detectó la fusión RUNX1/RUNX1T1 (seis con la traslocación t(8;21) por técnicas citogenéticas y uno con cariotipo normal). Cuatro pacientes presentaban inv(16) y uno la t(16;16). En el 50% de pacientes se detectaron otras alteraciones moleculares asociadas (el 25% presentaba mutación en cKIT y el 33% en NRAS, un paciente presentaba mutación de FLT3-ITD). El 80% recibió tratamiento de inducción intensivo (3+7 o FLAGIDA).

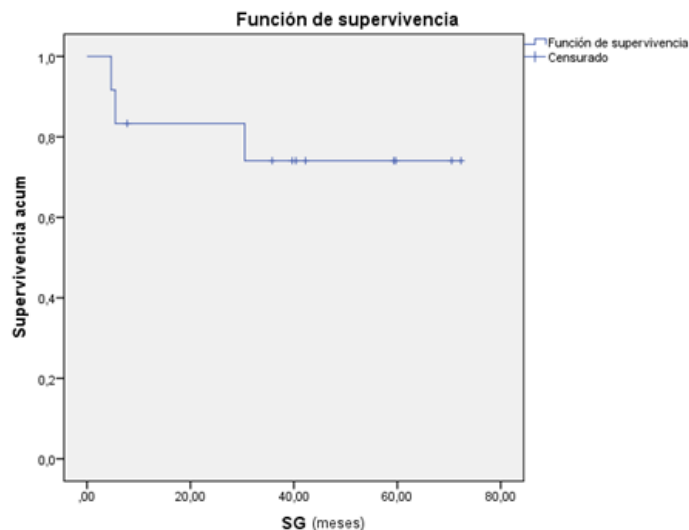
Entre los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva, el 90% experimentó respuesta completa tras la inducción. Dentro de estos, el 40% con enfermedad mínima residual por citometría de flujo <0,01% y dos pacientes consiguieron EMR negativa por RT PCR en médula ósea (MO). Tras la primera consolidación, el 50% tenía EMR negativa por CMF y el 30% por RT PCR en MO, y tras la última consolidación, el 70% mostraba EMR negativa por RTq PCR en MO. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con mutaciones asociadas en NRAS o cKIT en cuanto a las tasas de EMR negativa.

6 pacientes (50%) fueron sometidos a trasplante (25% autólogo y 25% alogénico). El trasplante alogénico se realizó en dos casos por recaída (1 con t(16;16) y otro con t(8;21), ambos mostraban mutación de NRAS) y en otro caso (con t(8;21) por mutación de FLT3-ITD con ratio alélico alto. Con una mediana de seguimiento de 40 meses, la supervivencia global fue del 70%. 2 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad y 1 por shock séptico durante el trasplante alogénico.

Conclusiones: Los datos de nuestra serie concuerdan con mostrados por otros estudios que demuestran buenas tasas de respuesta completa en pacientes con LMA y mutación CBF. El pequeño tamaño muestral no permite demostrar diferencias con los pacientes que muestran mutaciones adicionales de cKIT y NRAS. Sin embargo algunos estudios apuntan a peores tasas de supervivencia en estos casos, lo que sugiere emplear estos marcadores para una mejor estratificación pronóstico de este grupo de neoplasias.

Tabla 1. Características principales de los pacientes

Edad al diagnóstico	Mediana	Rango
Leucocitos	16.000/mm3	2.600-229.000/mm3
Hemoglobina	9,3g/dL	3,3-10,9g/dL
Plaquetas	42.000/mm3	6.000-160.000/mm3
	n	%
Sexo		
Hombres	8	66%
Mujeres	4	33%
Alteración genética		
t(8;21)	6	50%
inv(16)	4	33%
t(16;16)	1	8%
Cariotipo normal con reordenamiento RUNX1/RU	1	8%
Subtipo FAB		
M1	1	8%
M2	6	50%
M4	4	33%
M5	1	8%
Respuesta tras inducción con quimioterapia intensiva (11 pacientes)		
Enfermedad estable	1	10%
RC	10	90%
EMR por CMF <0,01%	4	40%
EMR por RTqPCR negativa	2	20%
Respuesta tras 1ª consolidación con quimioterapia intensiva (10 pacientes)		
EMR por CMF <0,01%	5	50%
EMR por RT PCR negativa	3	30%



PO-210

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA: EXPERIENCIA Y RESULTADOS EN UN CENTRO.

Ramos Cillan Sergio¹, Zaratiegui Vergara Almudena², Cornago Navascues Javier¹, Lopez Garcia Alberto¹, Lopez Lorenzo Jose Luis¹, Garcia Raso Aranzazu¹, Alonso Dominguez Juan Manuel¹, Capellan Garcia Raquel¹, Lazaro Garcia Alberto¹, Pardo Gambarte Laura¹, Castaño Bonilla Tamara¹, Solan Blanco Laura¹, Llamas Sillero Pilar¹

¹fundación Jiménez Díaz; ²universidad Autónoma De Madrid

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente del adulto, con mayor incidencia a partir de los 60 años. La quimioterapia intensiva (seguida o no de trasplante alogénico) es el tratamiento estándar en pacientes fit.

El objetivo de este trabajo es revisar los resultados en ese subgrupo de pacientes diagnosticados y tratados en nuestro centro así como identificar posibles factores de riesgo asociados a la supervivencia.

Métodos: Se han analizado todos los casos de LMA diagnosticados y tratados con quimioterapia intensiva en nuestro centro entre 2011 y 2022. Para el análisis de supervivencia se ha utilizado la prueba

Tabla 1.- Descripción de la población. Pacientes candidatos a tratamiento intensivo diagnosticadas en FJD entre 2011 y 2021.

Número pacientes (n)	89
Edad al diagnóstico (años)[mediana] [extremos]	56 [18 - 77]
Sexo, n (%)	
Varón	49 (55,1 %)
Mujer	40 (44,9 %)
ECOG al diagnóstico, n (%)	
0 - 1	84 (94,4 %)
2 - 3	5 (5,6 %)
Antecedentes personales, n (%)	65 (73 %)
FRCV	44 (67,7 %)
Respiratorios	10 (15,4 %)
Autoinmunes	10 (15,4 %)
Oncológicos	10 (15,4 %)
Hepáticos	6 (9,2 %)
Cardiopatía	5 (7,7 %)
Síndromes genéticos	1 (1,5 %)
Datos analíticos al diagnóstico [media, extremos]	
Leucocitos (x10 ⁹ /mm3)	42 [0,6 - 323]
Hb (g/dL)	9,42 [5,7 - 14,8]
Plaquetas (x10 ³ /mm3)	99 [7 - 916]
Blastos en m.o. (%)	59,7 [0 - 99]
Subtipo FAB, n (%)	
M0	14 (15,7 %)
M1	9 (10,1 %)
M2	22 (24,7 %)
M3	1 (1,1 %)
M4	13 (14,6 %)
M5	23 (25,8 %)
M6	1 (1,1 %)
Otros	6 (6,7 %)
LMA secundaria, n (%)	23 (25,8 %)
Cariotipo al diagnóstico, n (%)	
Normal	39 (43,8 %)
Otros de pronóstico intermedio	16 (18,0 %)
Complejo/ monosomías	13 (15,7 %)
Otros de pronóstico adverso	9 (10,1 %)
Sin metafases/ no disponible	7 (7,9 %)
CBF [t(8;21), inv(16)]	5 (5,6 %)
Marcadores moleculares, n (%)	
NMP1 positivo - FLT3 negativo	14 (15,7 %)
FLT3 positivo	16 (18,0 %)
NPM1 positivo	12 (13,5 %)
NPM1 negativo	4 (4,5 %)
Mutación RUNX1	6 (6,7 %)
Mutación CBF	5 (5,6 %)
CEBPA bialélico	2 (2,2 %)
Mutación p53	4 (4,5 %)
Mutación ASXL1	1 (1,1 %)
Pronóstico ELN 2017, n (%)	
Buena	21 (23,6 %)
Intermedio	39 (43,8 %)
Mala	29 (32,6 %)

FRCV, factores de riesgo cardiovascular; Hb, hemoglobina; m.o., médula ósea; FAB, franco-americana-francesa; LMA, leucemia mieloblástica aguda; CBF, core binding factor; t, traslocación; inv, inversión; ELN, European Leukemia Net.

Kaplan-Meier; para comparar variables cualitativas el test Chi-cuadrado y para estudiar diferencias entre variables cuantitativas en grupos independientes U-Mann-Whitney. El soporte informático ha sido IBM-SPSS-Statistics v.23.

Resultados: De un total de 211 pacientes tratados en el centro se han excluido 122 (56,5%) por no ser candidatos a quimioterapia intensiva o tratarse de leucemia promielocítica aguda. Se han analizado 89 pacientes cuyas características se muestran en la Tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 20,73 meses.

El 25,8% de los casos fueron LMA secundarias y según los criterios establecidos por European Leukemia Net (ELN) en 2017, 21 (23,6%) tendrían pronóstico favorable, 39 (43,8%) intermedio y 29 (32,6%) adverso.

Respecto al esquema de tratamiento empleado en inducción, el más frecuente (95,5%) fue el basado en daunorubicina y citarabina (3x7), asociado en el 9% de los casos a un inhibidor de FLT3. El 59,6% logró alcanzar respuesta completa (con o sin recuperación hemoperiférica; RC/RCi), pero sólo 28 (31,5%) alcanzaron EMR negativa por citometría de flujo (CMF).

Tabla 2.- Esquemas de tratamiento aplicados y resultados.

Inducción 1, n (%)	89 (100%)
Esquema inducción	
Danurubicina/Citarabina (3x7 // 2x5)	85 (95,5%)
+ inhibidor FLT3	8 (9,0%)
Danurubicina/Citarabina liposomal (CPX351)	2 (2,2%)
IDA-FLAG	1 (1,1%)
HyperCVAD	1 (1,1%)
Respuesta citológica, n (%)	
RC/RCi	53 (59,6%)
RP	11 (12,4%)
EPR	15 (16,9%)
Respuesta por citometría de flujo, n (%)	
RC ^{EMRneg}	28 (31,5%)
Respuesta molecular (por RT-qPCR), n (%)	
RC ^{EMRneg}	8 (9,0%)
Reinducción, n (%)	12 (13,5%)
Esquema reinducción	
IDA-FLAG	10 (83,3%)
MEC	1 (8,3%)
HyperCVAD	1 (8,3%)
Respuesta citológica, n (%)	
RC/RCi	8 (66,7%)
RP	1 (8,3%)
EPR	2 (16,7%)
Respuesta por citometría de flujo, n (%)	
RC ^{EMRneg}	3 (25,0%)
Respuesta molecular (por RT-qPCR), n (%)	
RC ^{EMRneg}	0 (0,0%)
Inducción - 2, n (%)	41 (46,1%)
Esquema inducción - 2	
Danurubicina/Citarabina (3x7 // 2x5)	40 (97,6%)
+ inhibidor FLT3	4 (9,8%)
Danurubicina/Citarabina liposomal (CPX351)	1 (1,1%)
Respuesta citológica	
RC/RCi	40 (97,6%)
Respuesta por citometría de flujo, n (%)	
RC ^{EMRneg}	22 (53,7%)
Respuesta molecular (por RT-qPCR), n (%)	
RC ^{EMRneg}	5 (12,2%)
Consolidaciones con AraC, n (%)	
Consolidación 1	41 (46,1%)
Consolidación 2	22 (24,7%)
Consolidación 3	11 (12,4%)
Consolidación 4	4 (4,5%)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos, n (%)	
Estado, n (%)	
Vivo	41 (46,1%)
Muerto	48 (53,9%)

RC, respuesta completa; RCi, respuesta completa sin recuperación de recuentos; RP, respuesta parcial; EPR, enfermedad primaria refractaria; EMRneg, enfermedad residual negativa; RT-qPCR, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa mediante transcripción inversa; AraC, citarabina.

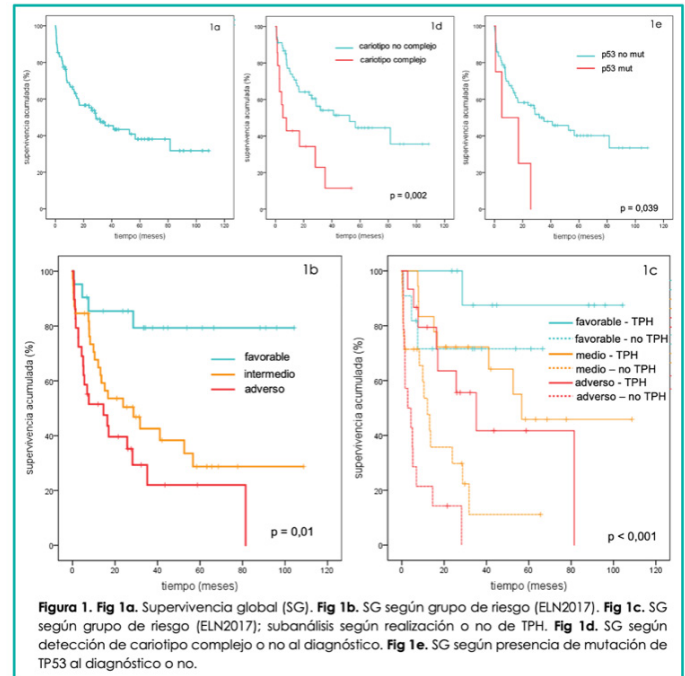


Figura 1. Fig 1a. Supervivencia global (SG). Fig 1b. SG según grupo de riesgo (ELN2017). Fig 1c. SG según grupo de riesgo (ELN2017); subanálisis según realización o no de TPH. Fig 1d. SG según detección de cariotipo complejo o no al diagnóstico. Fig 1e. SG según presencia de mutación de TP53 al diagnóstico o no.

Doce pacientes (13,5%) fueron refractarios primarios, siendo el esquema de rescate más empleado en estos casos Ida-FLAG (83,3%). De estos, ocho (66,7%) alcanzaron RC/RCi.

Respecto a la terapia postremisión, el 47,2% de pacientes se sometió a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) (Tabla 2).

La supervivencia global (SG) en la muestra fue de 28,7 meses (figura 1a).

Se han analizado los resultados de SG a los 2 años del diagnóstico por grupos de riesgo (figura 1b).

En el grupo de pronóstico adverso la SG a los 2 años del diagnóstico es significativamente menor en aquellos que no se han sometido a alo-TPH que en los que sí (20% vs. 68%; p=0,004).

Estas diferencias también se observaron en el grupo de riesgo intermedio tanto al año del diagnóstico (39% vs. 82%; p<0,0001) como a los dos años (15% vs. 70%; p<0,0001). En contra de lo anterior, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de buen pronóstico (figura 1c).

Se han analizado diferentes variables analíticas y clínicas que se asocian a una mayor SG. El haber alcanzado RC/RCi temprana tras la inducción se ha asociado significativamente a una mayor SG a los 2 años (67% entre los que sí alcanzaban respuesta y 38% entre los que no; p<0,0001).

Como predictores de especial mal pronóstico destacan el cariotipo complejo (figura 1d) y la mutación de TP53 (figura 1e).

Conclusiones: El pronóstico de la LMA en adultos sigue siendo desfavorable. El alo-TPH es fundamental para mejorar los resultados en supervivencia, especialmente en los grupos de riesgo intermedio y adverso. En los pacientes con mutación de p53 y cariotipo complejo el tratamiento estándar se muestra insuficiente, por lo que incluir a estos pacientes en ensayos clínicos resulta esencial. Estudios prospectivos con mayor número de pacientes permitirán caracterizar mejor la estrategia de consolidación óptima en este grupo de pacientes.

PO-211

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) CON MUTACIÓN EN NPM1: ANÁLISIS Y EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN UN ÚNICO CENTRO.

Nuevo López I¹, Merchán Muñoz B¹, Mora Argumanez M¹, Pérez Alonso R¹, Gil Pérez A¹, Guillén García H¹, Vazquez Ramo A¹, Santos Montero A B¹, Morales Sanz M^a D¹, Herrero Martín S¹, Golbano López N¹, Arbeteta Juanis J¹, Subirá Pérez D², De Miguel Llorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología; ²Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología-Immunología

Introducción: La LMA es una enfermedad clonal sumamente compleja y con variedad pronóstica. La nucleofosmina (NPM1) es una fosfoproteína con funciones proliferativas y oncogénicas. Es reconocida como entidad diagnóstica distinta la LMA con NPM1 mutado según la clasificación actual de neoplasia mielóide de la OMS, siendo un subtipo específico frecuente, 30%. Se considera de riesgo favorable según la ELN 2017, este pronóstico empeora si asocia la mutación FLT3-ITD con alto ratio alélico. Falini et al, observó una correlación entre NPM1 citoplasmático y ciertas características clínico-biológicas en la LMA. El objetivo es analizar la incidencia y características clínico-biológicas de LMA NPM1 diagnosticadas en nuestro centro.

Metodología: Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes (pcts) diagnosticados (dg) de LMA NPM1 por biología molecular entre 2017 – 2022 en el Hospital Universitario de Guadalajara. Se examinan características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas. Datos recogidos en plataforma informática Mambrino y Siglo.

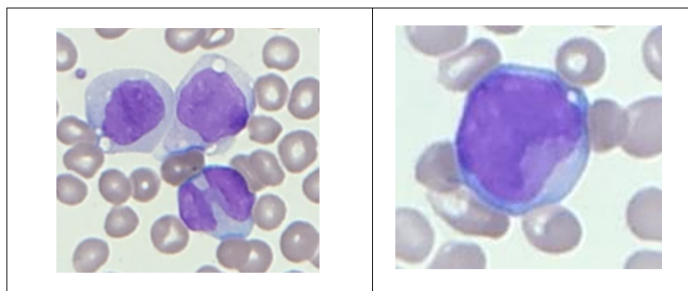


Figura 1. Características citomorfológicas sugestivas de NPM1.
Imágenes: blastos con invaginación que comprime la cromatina nuclear por elementos del citoplasma núcleo con forma de copa, denominados “cup like” o “en boca de pez”.

Figura 1. Características citomorfológicas sugestivas de NPM1.
Imágenes: blastos con invaginación que comprime la cromatina nuclear por elementos del citoplasma núcleo con forma de copa, denominados “cup like” o “en boca de pez”.

Casos clínicos	% Blastos	CD 34	MPO	HLA-DR	CD123	Diferenciación monocito	
						Patrón CD14/IREM	Patrón CD14/CD35
Caso 1	86	Positivo débil	Positivo	Positivo	Heterogéneo	Invertido	NE
Caso 2	80	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Invertido	NE
Caso 3	15	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Anómalo	Anómalo
Caso 4	92	Negativo	Positivo	Heterogéneo	Negativo	Invertida	Invertida
Caso 5	77	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo débil	Invertida	Anómalo
Caso 6	86	Negativo	Positivo débil	Heterogéneo	Negativo	Invertido	Anómalo

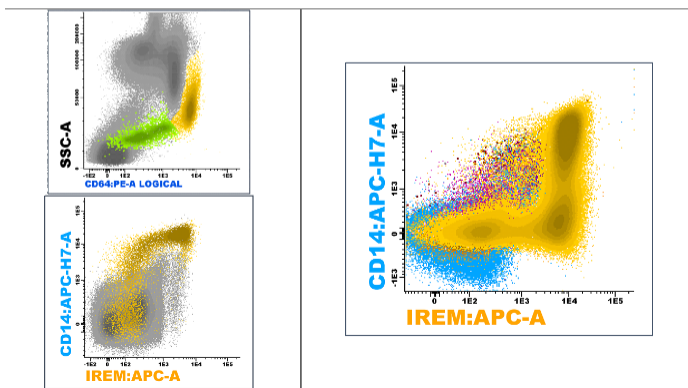


Figura 2. Características inmunofenotípicas sugestivas de NPM1.
Tabla con características inmunofenotípicas frecuentes en blastos LAM NPM1. Expresión negativa CD34 y HLA-DR con CD123 + homogéneo (descrito en literatura). NE; no especificado.
Imágenes inferiores: gráfico izquierda patrón inmunofenotipo diferenciación monocítica normal de adquisición secuencial CD14 y CD300e o IREM. Gráfico derecha patrón inmunofenotipo de diferenciación monocítica en LMA con NPM1 mutado; presentan distribución invertida (adquisición asincrónica) de CD14 y CD300e.

Tabla 1. Características clínicas-biológicas de las LMA NPM1. NA; no realizado. Hb; hemoglobina. LDH; lactato deshidrogenasa. SG; supervivencia global. SLP; supervivencia libre de progresión.

Datos clínicos al diagnóstico	Mediana	RI
Edad (años)	65	54- 78
Datos Analíticos al diagnóstico	Mediana	RI
Cifra Hb (g/dl)	9	(8- 11)
Cifra Leucocitos (μLx10 ⁹)	41050	(29600- 144900)
Cifra neutrófilos (μLx10 ⁹)	2600	(1475- 3300)
Cifra linfocitos (μLx10 ⁹)	10850	(6150-72300)
Cifra monocitos (μLx10 ⁹)	29700	(12275- 69600)
Cifra plaquetas (μLx10 ⁹)	83000	(51500- 233000)
LDH UI/L	595	(353- 988)
Datos biológicos	Nº pacientes	Porcentaje
Citogenética	Normal (5) NA (1)	Normal 84 NA 16
Clasificación FAB	M4 (3) M5 (3)	M4 (50) M5 (50)
Molecular	Caso 1: NPM1, FLT3-ITD Caso 2: NPM1, FLT3 TKD, MLL Caso 3: NPM1 Caso 4: NPM1, IDH1, DNMT3a, KRAS, SATG2 Caso 5: NPM1 Caso 6: NPM1, IDH2, DNMT3a	FLT3 (33); MLL (16); IDH1 (16); IDH2 (16); DNMT3a (33); KRAS (16); SATG2 (16)
SG (meses)	103	(33 – 42)
SLP (meses)	78	(33 – 42)

Resultados: Se recogen 6 pcts LMA NPM1. Dos pcts varones y cuatro mujeres. Al dg 67% (4 pcts) eran LMA de novo y 33% LMA secundaria (1 posible SMD-EB, previamente LNH-BDCG habiendo recibido quimioterapia intensiva (QTI) esquema R-CODOX/M-IVAC y otro pct cáncer vesical con instilaciones BCG hasta fecha dg LMA). Según ECOG; 3 pcts correspondían al grado 2, 2 pcts al grado 3 y 1 pcts grado 1. Sintomatología referida: síndrome febril (50%), síndrome anémico (33%), sangrado menor (50%) e infiltración tisular (33% - 1 pct cutáneo, 1 pct gingival). Tabla 1 características clínico-biológicas. Figura 1 características citomorfológicas y figura 2 Inmunofenotipo.

Según ELN 2017; riesgo favorable 4 pcts e intermedio 2 pcts. Todos reciben QTI, según esquema 3+7 (50%); 3+5 (33%) y 2+5 (17%). Resultados tras inducción: EMR por IF con 1 pcts negativo y 5 pcts positivos; según panel NGS mielóide NPM1 negativo en 5 pcts (84%) y según citomorfología 5 pcts remisión completa salvo caso 6 con respuesta parcial, IF EMR+ y NGS NPM1+. Siguiendo evolución; sólo 1º consolidación (conso) como esquema inducción (100% pcts) y midostaurin en 2pcts (33%) por mut FLT3. El 66% reciben 4º ciclos conso completos, salvo 33%; caso 6 se suspende QTI por ingreso en UVI shock mixto cardio/sepsis y FRA akin 3 e inicia terapia puente aza+venetoclax previo trasplante alogénico (tph alo) HLA idéntico y caso 3 suspendida QTI e inicio paliativos hasta exitus por mala evolución y recaída precoz (93% blastos por IF/cito y NPM1+). Del 66% que recibió tratamiento (tto) completo, recaída caso 2 al año tto, con DNMT3a, IDH2 y NPM1 positivos, se administra Flag-Ida seguido de tph alo HLA idéntico. Hasta fecha fin estudio 84% pcts en RC. SLP a los 3 años fue del 50%. Tasa mortalidad 16%.

Conclusiones: Se confirma peor curso clínico en LMA NPM1 con riesgo intermedio según ELN 2017 o NPM1 + FLT3 y/o IDH y/o DNMT3a. En el 100% de los casos clínicos estudiados asocian hiperleucocitosis al dg y presentan características morfológicas como son los

blastos en forma “cup-like” e IF sugestivas de mut en NPM1 (figura 1 y 2), a confirmar en futuros estudios más amplios, pues puede ser un método para predecir y priorizar características fenotípicas y mutaciones de NPM1 con un alto grado de fiabilidad.

PO-212

FORZANDO LA SALIDA DE LA QUIESCENCIA EN CELULAS MADRE LEUCEMICAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Láinez González Daniel¹, Serrano López Juana¹, Núñez-Torrón Stock, Claudia², Labrador Jorge³, Llamas Sillero Pilar¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹

¹Hematología Experimental, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ²Departamento de Hematología, Hospital Infanta Sofía, Madrid; ³Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Introducción: La leucemia mieloide aguda es una neoplasia con alta tasa de recaída. Una de las actuales explicaciones para estas recaídas es la existencia de las células madre leucémicas. Las células madre leucémicas son la contraparte maligna de las células hematopoyéticas, por lo tanto, comparten importantes propiedades como la quiescencia celular. Esta quiescencia otorga a las células un estado de quimiorresistencia, haciéndolas inmunes a los tratamientos actuales. Tres de las rutas más importantes que parecen regular la quiescencia en las células madre leucémicas son la ruta Hedgehog, Notch y Wnt/Beta-Catenina. Una adecuada inhibición de estas rutas podría favorecer la salida de la quiescencia de estas células madre resistentes para lograr su quimiosensibilización y erradicación con los tratamientos habituales.

Material y métodos: Se obtuvieron muestras primarias de leucemia mieloide aguda al diagnóstico (n = 13) para ser tratadas durante 48 horas con 15 nM de Glasdegib, 10 nM de Nirogacestat y 150 nM PRI-724 o una combinación de éstos. Dichos fármacos tienen como dianas las proteínas SMO, Gamma-Secretasa y Beta-Catenina de las rutas Hedgehog, Notch y Wnt/Beta-Catenina, respectivamente. Se estudió el ciclo celular dentro de la población CD34⁺/CD38^{-dim} mediante citometría de flujo con el marcaje de la proteína intranuclear Ki67 y la tinción fluorescente 7AAD. Además, se estudió la viabilidad mediante Anexina V y 7AAD tras combinar los tratamientos propuestos previamente con 500 nM de citarabina durante 48 horas.

Resultados: Se observa un patrón en la disminución de la fase quiescente respecto al control con DMSO y un aumento de la fase proliferativa S/G2/M. La inhibición de las rutas Hedgehog y Notch muestra una reducción de la fase quiescente estadísticamente significativa (p = 0.0455). Por el contrario, no se encuentran diferencias en la viabilidad de la subpoblación CD34⁺/CD38^{dim} con los tratamientos propuestos.

Conclusiones: La inhibición de las rutas Hedgehog, Notch y/o WNT/Beta-Catenina muestra un patrón de disminución en la fase quiescente de la célula madre leucémica CD34⁺/CD38^{-dim}. Además, como consecuencia de la disminución de la fase quiescente, se observa un aumento en la fase proliferativa S/G2/M. Aún así, el único tratamiento estadísticamente significativo se ha logrado al inhibir la ruta de Hedgehog y Notch de forma simultánea.

Ciclo celular de muestras primarias tras 48h de tratamiento con inhibidores de Hedgehog, Notch y Wnt

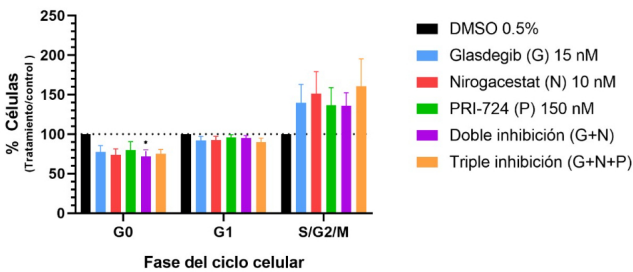


Figura 1. Ciclo celular tras 48 horas de tratamiento con inhibidores de Hedgehog, Notch y Wnt/Beta-Catenina en la población CD34⁺/CD38^{-dim} de muestras primarias de leucemia mieloide aguda (n = 13).

PO-213

TRATAMIENTOS QUIMIOTERAPÉUTICOS TRAS INHIBIR LA QUIESCENCIA DE LAS CÉLULAS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Láinez González Daniel¹, Alonso Aguado Ana Belén¹, Serrano López Juana¹, Llamas Sillero Pilar¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹

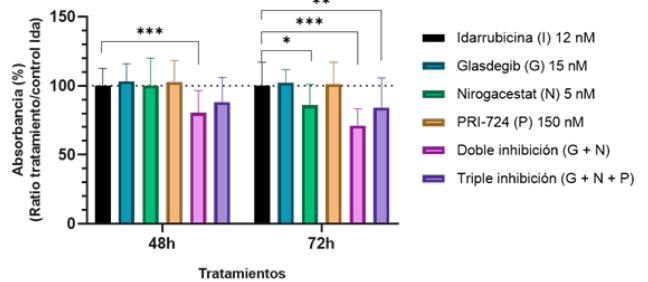
¹Hematología Experimental, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción: Uno de los principales obstáculos en el abordaje de la leucemia mieloide aguda es la recaída de los pacientes tras el tratamiento con quimioterapia convencional, cuya principal diana son las células proliferativas. Una explicación puede ser la existencia de células madre leucémicas en un estado reversible de quiescencia (fuera del ciclo celular) que les confiere quimiorresistencia. La activación de las rutas de Hedgehog, Notch y Wnt/β-catenina parece favorecer el mantenimiento de la quiescencia, por lo que su inhibición podría inducir la entrada de estas células en el ciclo celular y mejorar la eficacia de la quimioterapia convencional como es el caso de la citarabina, estudiada previamente por el grupo, o la azacitidina y la idarrubicina, presentadas en este trabajo.

Materiales y métodos: Se trabajó con tres líneas celulares de LMA humanas denominadas HL-60, OCI-AML3 y KASUMI-1. Las células se trataron durante 48h y 72h con el IC50 de la Idarrubicina o Azacitidina, determinado previamente por el grupo, y distintas combinaciones de los fármacos Glasdegib, Nirogacestat y PRI-724, inhibidores de las rutas de Hedgehog, Notch y Wnt/β-catenina, respectivamente. Para determinar la citotoxicidad de los tratamientos (n = 24) se empleó el agente WST8, obteniendo así una medida de absorbancia proporcional al número de células viables.

Resultados: En combinación con Idarrubicina, la viabilidad al inhibir la ruta Notch en la línea HL60 disminuyó un 14% comparado con el control (p < 0.05), un 30% cuando se inhibían de forma conjunta las rutas de Hedgehog y Notch (p < 0.001), y un 16% cuando se inhibían las tres rutas (p < 0.01). Los tratamientos combinados de Azacitidina e inhibidores de las rutas de señalización revelaron una reducción de la viabilidad celular respecto al control de monoterapia de un 20% cuando se inhibía la ruta de Notch (p < 0.01) y un 18% cuando se inhibía la

(A) Viabilidad células HL-60 tras 48h y 72h de tratamiento en combinación con Idarrubicina



(B) Viabilidad células HL-60 tras 48h y 72h de tratamiento en combinación con Azacitidina

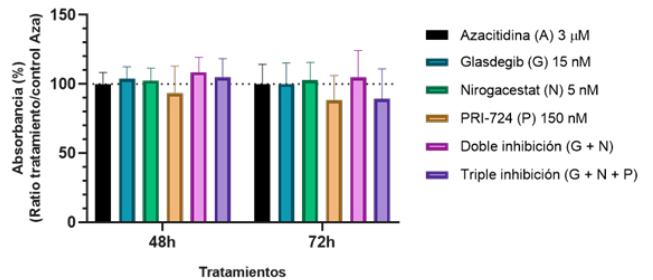


Figura 1. Porcentaje de absorbancia (proporcional a la viabilidad celular) obtenido tras el tratamiento de células HL-60 con los inhibidores de las rutas moleculares de Hedgehog (Glasdegib), Notch (Nirogacestat) y Wnt (PRI-724) en combinación con los agentes quimioterapéuticos Idarrubicina (A) o Azacitidina (B). P-valores: * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001, **** < 0.0001

ruta de Wnt ($p < 0.05$) en OCI-AML3, y entre un 12%-24% cuando se inhibían de forma conjunta las tres rutas de señalización tanto en OCI-AML3 como KASUMI1 ($p < 0.001$).

Conclusiones: Las combinaciones de la quimioterapia con los inhibidores de las vías de señalización mostraron una mayor reducción de la viabilidad celular respecto al control de monoterapia a las 72h

comparado con las 48h de tratamiento. Asimismo, las HL60 mostraron un patrón más sensible a la Idarrubicina, mientras que las OCI-AML3 y las KASUMI1 resultaron ser más sensibles a la Azacitidina. Los resultados obtenidos muestran una mayor eficacia de la quimioterapia convencional al inhibir las rutas de Hedgehog, Notch y Wnt/ β -catenina en líneas celulares de leucemia mieloide aguda.

PO-214

INHIBICIÓN DE LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN HEDGEHOG A DISTINTOS NIVELES PARA INHIBIR LA QUIESCENCIA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Láinez González Daniel¹, Justo Bermejo Francisco Javier¹, Serrano López Juana¹, Llamas Sillero Pilar¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹

¹Hematología Experimental, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción: Una de las posibles explicaciones ante la recaída de los pacientes con leucemia mieloide aguda es la quimiorresistencia de las células que se encuentran en estado de quiescencia. Esta fase quiescente es regulada por varias rutas de señalización, siendo una de las más importantes la ruta Hedgehog. La ruta Hedgehog se activa canónicamente mediante PTCH y SMO, finalizando la cascada de activación en las proteínas GLI, pero varios autores han remarcado la importancia de las activaciones no canónicas de la ruta, activando los factores de transcripción GLI sin necesidad de las proteínas *upstream*. Por lo tanto, una doble inhibición de la ruta podría sacar de la fase quiescente a las células leucémicas, independientemente del tipo de activación de la vía, para posteriormente erradicarlas con quimioterapia como la citarabina.

Material y métodos: Se trabajó con tres líneas celulares de leucemia mieloide aguda denominadas HL60, OCI-AML3 y KASUMI1. Se trataron con los fármacos GANT61 y Glasdegib, inhibidores de GLI y SMO de la vía Hedgehog, respectivamente. La concentración y exposición a los fármacos variaron dependiendo de la línea celular. Posteriormente, se realizó un análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo ($n = 9$) a través de la expresión de la proteína KI-67 y la tinción fluorescente del 7-aminoactinomicina D (7-AAD). Además, se estudió la viabilidad de las líneas celulares tras la inhibición de Hedgehog y la combinación de citarabina mediante absorbancia con el compuesto WST8. Se realizaron análisis de absorbancia mediante WST8 para el estudio de la citotoxicidad de los tratamientos ($n = 12$).

Resultados: Se observa una disminución estadísticamente significativa de la fase quiescente en todas las líneas celulares. El tratamiento con Glasdegib disminuye la fase quiescente aproximadamente un 40% en todas las líneas celulares ($p < 0.01$; $p < 0.001$) respecto al control con DMSO. Por otro lado, el tratamiento con GANT61 disminuyó la quiescencia de forma significativa únicamente en las OCI-AML3 y en las KASUMI1, llegando a reducir esta fase en un 60% respecto al control ($p < 0.0001$). Además, la combinación de estos tratamientos redujo la fase quiescente entorno al 40% ($p < 0.001$) en estas dos últimas líneas. Finalmente, en los ensayos de viabilidad no se obtuvieron resultados significativos con los tratamientos propuestos en combinación con la citarabina.

Conclusiones: La inhibición de la ruta Hedgehog ayuda a la salida de la quiescencia de las células de la leucemia mieloide aguda. No se observaron diferencias entre la inhibición a dos niveles y la inhibición en monoterapia, lo cual puede sugerir que la activación de la ruta Hedgehog en leucemia mieloide aguda se realiza mediante activación canónica a través de la proteína SMO.

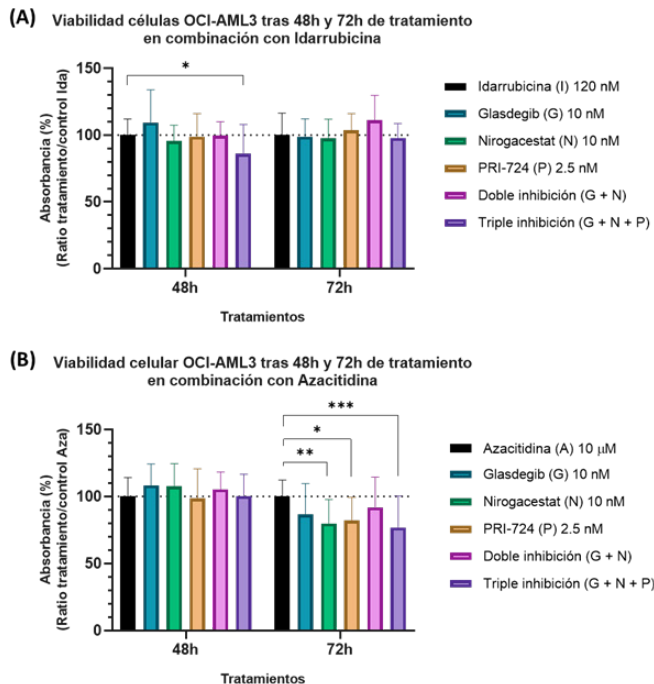


Figura 2. Porcentaje de absorbancia (proporcional a la viabilidad celular) obtenido tras el tratamiento de células OCI-AML3 con los inhibidores de las rutas moleculares de Hedgehog (Glasdegib), Notch (Nirogacestat) y Wnt (PRI-724) en combinación con los agentes quimioterapéuticos Idarrubicina (A) o Azacitidina (B). P-valores: * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001 , **** < 0.0001

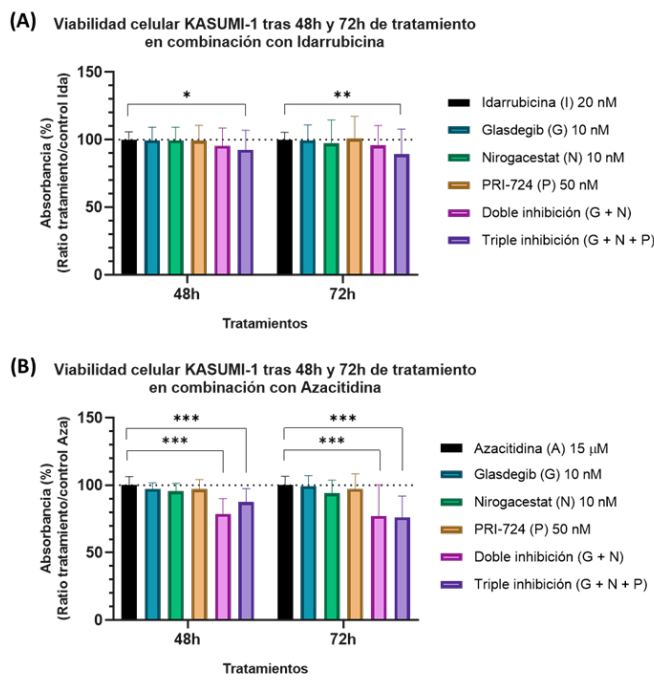


Figura 3. Porcentaje de absorbancia (proporcional a la viabilidad celular) obtenido tras el tratamiento de células KASUMI-1 con los inhibidores de las rutas moleculares de Hedgehog (Glasdegib), Notch (Nirogacestat) y Wnt (PRI-724) en combinación con los agentes quimioterapéuticos Idarrubicina (A) o Azacitidina (B). P-valores: * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001 , **** < 0.0001

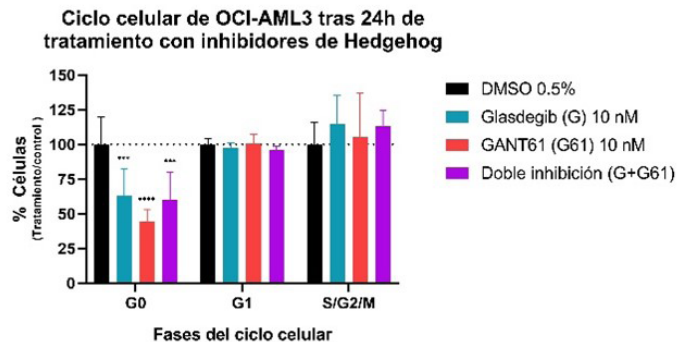


Figura 1. Ciclo celular en HL60, OCI-AML3 y KASUMI1 tras tratamientos de inhibición de la ruta Hedgehog con Glasdegib, inhibidor de SMO, y GANT61, inhibidor de GLI. P-valores: * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001 , **** < 0.0001

PO-215

TRATAMIENTO CON VENETOCLAX Y AZACITIDINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PAPEL DE LAS SUBPOBLACIONES MONOCÍTICAS EN LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

De la Torre de la Paz M¹, Yebra Fernández E¹, Daza Pozo S¹, Cartier Gómez JM¹, Díez Guerrero A¹, Figaredo García-Mina G¹, Casado Montero LF¹, Gómez Roncero MI¹, Pérez Rodríguez G¹, Parrila Navamuel L¹, Moreno Ramírez S¹, Compañón Herce A¹, Alonso Aldama, I¹, Cuesta Tovar J¹

¹Hospital Universitario de Toledo

Introducción: La adición de Venetoclax a los agentes hipometilantes en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no candidatos a trasplante mejora las tasas de respuesta y prolonga la supervivencia global. Sin embargo, algunos casos presentan una clara refractariedad al tratamiento sin que las causas se hayan aclarado aún por completo. Uno de los mecanismos sobre el que existe evidencia creciente es la selección de clones con diferenciación monocítica, que parecen menos sensibles a la acción de Venetoclax mediante un mecanismo de resistencia basada en la ausencia de sobre-expresión de BCL2.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en un único centro. Se han analizado 9 casos de LMA tratados entre el 2021 y abril de 2022 con al menos dos ciclos de Azacitidina y Venetoclax. Para el diagnóstico morfológico se ha empleado la clasificación de la FAB. El análisis de citometría de flujo (CF) se realizó con BDFACSLyric. La respuesta al tratamiento se evaluó según los cri-

Características biológicas de los pacientes con LAM que reciben Azacitidina + Venetoclax	
Variable	Valor (porcentaje)
Edad al diagnóstico, mediana (rango)	71 (52-78)
Sexo varón	6 (66,6%)
SMD transformado a LMA	2 (22,2%)
LMA recaída/refractario	7 (77,7%)
ELN - Grupo pronóstico según citogenética	
Favorable	1 (11,1%)
Intermedio	5 (55,5%)
Adverso	3 (33,3%)
Cariotipo complejo	1 (11,1%)
TP53 mutado	1 (11,1%)
IDH1/IDH2 mutado	2 (22,2%)
NPM1 mutado	1 (11,1%)
FLT3 ITD/D835 mutado	2 (22,2%)
Ratio bajo (<0,5)	2
Ratio elevado	0
Clasificación FAB	
M0	1 (11,1%)
M1	0
M2	5 (55,5%)
M3	0
M4	2 (22,2%)
M5	0
M6	0
M7	1 (11,1%)

Evolución de los pacientes en función de la diferenciación morfológica (FAB)						
FAB diagnóstico	Grupo riesgo ELN	Nº ciclos Azacitidina+ Venetoclax	Respuesta a tratamiento	Incremento del clon monocítico	Situación paciente	
M4 (n=2)	N1	Intermedio	2	Fallo de tratamiento	Si	Exitus por progresión
	N2	Adverso	3	Fallo de tratamiento	Si	Exitus por progresión
No M4 (n=7)	M0 (1 paciente)	Intermedio	4	Respuesta completa + ALOTPH	Si	Vivo
M2 (5 pacientes)	N1	Intermedio	7	Respuesta parcial	Si	Exitus (ICC)
	N2	Adverso	7	No recaída*	NA**	Vivo
	N3	Favorable	14	No recaída*	NA**	Vivo
	N4	Intermedio	10	Respuesta parcial	No	Vivo
	N5	Intermedio	5	Fallo de tratamiento	Si	Exitus por progresión
M7 (1 paciente)	Adverso	7	Fallo de tratamiento	Si	Exitus por progresión	

*No recaída: en respuesta hematológica sin evidencia de blastos en sangre periférica, pero sin estudio de médula ósea de reevaluación. **NA: no analizado

terios de la European Leukemia Network (ELN).

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 71 años y el sexo mayoritario el masculino. El 22,2% de nuestros pacientes presentaba LAM-M4, no hubo ningún caso de LAM-M5. El resto correspondía a LAM M0-M2 y M7. El 11,1% presentaban un riesgo citogenético favorable, el 55,5% intermedio y el 33,3% adverso según la clasificación ELN.

La enfermedad se reevaluó medularmente en 7 de los 9 pacientes. Los dos restantes presentaron respuesta hematológica completa sin blastos en sangre periférica y prefirieron que no se les realizase una punción medular.

Respuestas: LAM-M4, los 2 pacientes fueron refractarios primarios al tratamiento y fallecieron por progresión con crecimiento predominante de la subpoblación monocítica.

LAM M0-M2, 5/6 mostraron distintos grados de respuesta. Sólo uno resultó refractario primario y falleció debido a progresión con fenotipo mixto (B/monoblástico).

LAM-M7 el paciente fue refractario al tratamiento y falleció por progresión con crecimiento de la subpoblación monocítica.

Por tanto, tras recibir al menos dos ciclos de Azacitidina + Venetoclax, hemos detectado tanto morfológicamente como por CF un incremento de la subpoblación de blastos con diferenciación monocítica en 4 de los 5 pacientes con respuesta evaluada y LMA no M4 al diagnóstico.

Conclusiones:

1. Nuestros resultados, muestran un aumento de la subpoblación monocítica en 6 de los 7 pacientes con evaluación de la respuesta medular, concordando así con la posible relación entre la resistencia a terapias basadas en Venetoclax y la diferenciación monocítica de las células leucémicas. Necesitamos más pacientes y estudios para poder demostrar relación de la refractariedad con otros factores genéticos o moleculares al diagnóstico que se correlacionen con el fenotipo monocitoide.

2. Son necesarios más estudios para conocer con mejor las propiedades biológicas de las subpoblaciones monocíticas y desarrollar fármacos más efectivos para este grupo de pacientes con resistencia a Venetoclax.

PO-216

VENETOCLAX COMBINADO CON HIPOMETILANTES O CITARABINA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Montalvo Saavedra Minerva¹, Bienert García Álvaro¹, Reyes González-Casanova Paula¹, Pérez Pinilla Belén¹, Lacalzada Higuera Carolina¹, Ávila Idrovo Laura Francisca¹, Martín Martín Alejandro¹, González González Bernardo¹, Lakhwani Lakhwani Sunil¹, Hernández García Miguel Teodoro¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción y objetivo: Venetoclax (VEN) es un inhibidor selectivo del BCL-2 que tiene actividad en múltiples neoplasias hematológicas. En los últimos años se ha puesto de manifiesto su capacidad en el tratamiento de la leucemia aguda mieloide (LMA), en especial cuando se asocia con hipometilantes (HMA) con los que parece tener sinergia con unos resultados sorprendentemente buenos¹. También la asociación de VEN con citarabina ofrece buenos resultados².

El objetivo de este estudio es describir la eficacia y seguridad de los pacientes con LMA tratados con VEN en combinación en nuestro centro.

Método: Revisamos retrospectivamente los pacientes con LMA que iniciaron tratamiento con VEN entre noviembre de 2019 y septiembre de 2021 en el Hospital Universitario de Canarias. Los criterios de respuesta empleados para este estudio se derivan de las recomendaciones revisadas del Grupo de Trabajo Internacional para Criterios de respuesta³. Tanto la supervivencia global (SG) como la supervivencia libre de progresión (SLP) se contaron a partir del inicio de VEN.

Resultados: Se han incluido 8 pacientes (5 varones y 3 mujeres) afectos de LMA que han recibido VEN combinado con citarabina en 2 casos y con HMA en 6 casos. En 5 pacientes (62,5%) la LMA fue secundaria a un síndrome mielodisplásico que estaba en tratamiento con azacitidina previamente, en 2 pacientes se empleó VEN tras refractariedad a varias líneas de tratamiento previas (mediana 3 líneas) y en una paciente se empleó VEN + azacitidina como tratamiento de primera línea. La media de edad al inicio del tratamiento fue de 72,5 años (rango 55 -80 años). De los seis pacientes con citogenética valorable, cinco (83%) tenían riesgo citogenético adverso según ELN2017.

La tasa de RC (incluyendo RCi) fue del 62,5% (5/8 pacientes) y todos ellos tras el segundo ciclo de tratamiento. De los 5 pacientes que alcanzaron RC o RCi, dos (25% del global) se mantienen en tratamiento y sin progresión de la enfermedad. La mediana de SLP fue de 132 días (4,4 meses) y la mediana de SG fue de 184 días (6,1 meses), Figuras 1 y 2.

Todos los pacientes presentaron toxicidad hematológica con neutropenia grado 4 y trombopenia grado 3-4. Además, todos los pacientes sufrieron neutropenia febril y cinco pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento de forma transitoria por la toxicidad.

Conclusión: Nuestros datos en vida real muestran una buena actividad de VEN asociado a HMA o citarabina en una población de pacientes de pronóstico muy malo. Es probable que el empleo de VEN en pacientes en líneas más precoces y de mejor pronóstico proporcione mejores resultados.

Sin conflicto de interés.

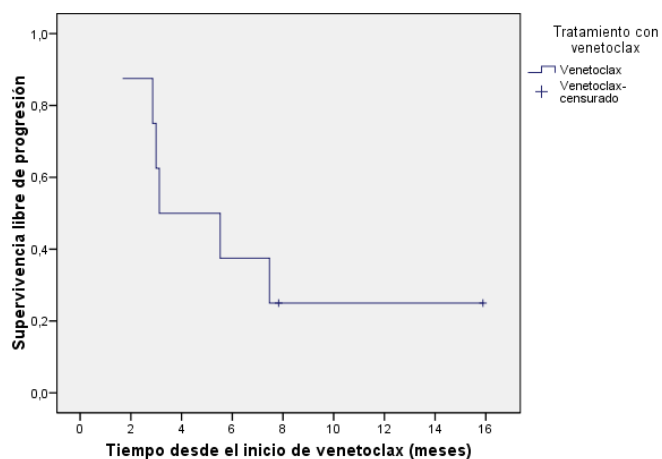


Figura 1.

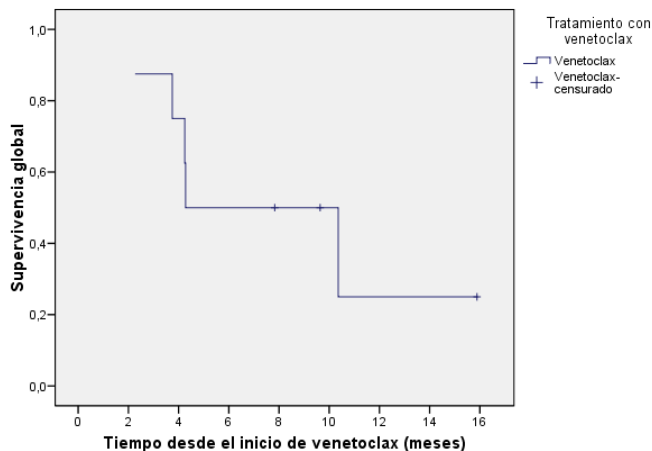


Figura 2

¹ Di Nardo CD, Jonas BA et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated

Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629.

(2) Wei AH, Montesinos P et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020 Jun 11;135(24):2137-2145.

(3) Cheson BD, Bennett JM et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4642-9.

PO-217

AZA-VENETOCLAX EN LMA: ¿QUÉ APORTA EN 1ª LÍNEA Y RECAÍDA/REFRACTARIEDAD?

Recio Luque MT¹, Valenzuela Caballero A¹, Fernández Holguín F¹, Raposo Puglia JA¹, Morán Sánchez J¹, Marchante Cepillo I¹

¹Hospital Universitario Puerta del Mar

Introducción: Venetoclax, una molécula inhibidora de Bcl-2, ha sido recientemente aprobada en combinación con agentes hipometilantes para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico (LMA-ND) no candidatos a quimioterapia intensiva por su condición "unfit" y/o edad = a 75 años. Las limitadas opciones terapéuticas y los pobres resultados en pacientes con LMA recaída o refractaria han conducido al empleo de esta combinación también en estos pacientes.

Nuestro objetivo es evaluar los resultados del empleo de Azacitidina-Venetoclax (AZA-VEN) en pacientes con LMA en nuestro centro.

Métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico y no aleatorizado que incluye todos los pacientes con LMA en tratamiento con AZA-VEN entre mayo 2019 y mayo 2022.

Se realiza una estadística descriptiva de la muestra analítica. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, tipo de leucemia (ND/secundaria), clasificación de la OMS y la FAB, porcentaje de blastos en médula ósea previo al primer ciclo, riesgo citogenético según la European Leukemia Net (ELN), mutaciones halladas, uso previo de hipometilantes, dosis de Venetoclax administradas junto con el número de ciclos recibidos, necesidades transfusionales, respuestas completas (RC) y supervivencia.

Resultados: Tamaño muestral (16). Edad media de la muestra: 69.5 años

Empleo de AZA-VEN en 1º línea de tratamiento: 5 (31.25%). Continúan vivos 3 (mediana de 50 mg de dosis alcanzada y 7 ciclos, con disminución de los requerimientos transfusionales. Mediana de supervivencia 8 meses). Éxito 2 (ambos con riesgo según ELN adverso, un solo ciclo de 100mg, mediana de supervivencia 1 mes).

Los ¹¹ restantes (^{68.75%}) reciben AZA-VEN en ^{2º} o sucesivas líneas de tratamiento. De estos, ⁶ pacientes continúan vivos (^{54.54%}). Todos LMA-ND (^{50%} en recaída vs ^{50%} refractaria). Riesgo ELN: favorable ¹, intermedio ² y adverso ³. La mediana de dosis de Venetoclax fue de ⁷⁰ mg, con una media de ⁸ ciclos recibidos y una mediana de supervivencia de ⁸ meses. Los ⁵ pacientes que fueron éxitos

(45,45%); edad media ^{63,8} años. LMA de nuevo diagnóstico ⁴ y LMA secundaria ¹. La mediana de dosis de Venetoclax fue de ¹⁰⁰ mg, con un solo ciclo, obteniéndose una supervivencia de ² meses.

Conclusiones: En pacientes ancianos y no candidatos a quimioterapia intensiva, la alternativa Azacitidina-Venetoclax en primera línea de tratamiento puede ser una buena opción terapéutica según los resultados obtenidos, mientras que en pacientes que reciben Azacitidina-Venetoclax en segunda o sucesivas líneas de tratamiento los resultados no son tan esperanzadores. Además, un riesgo citogenético adverso empeora aún más los resultados.

1º línea AZA-Venetoclax	VIVOS	ÉXITOS
N pacientes	3	2
Sexo	100% mujeres	100% varones
Edad media	77,66 años	73 años
Tipo de leucemia	33,3% LMA ND/ 66,6% LMA 2º	50% LMA ND/ 50% LMA 2º
Media % blastos en MO antes del 1º ciclo	49,5%	39,83%
Riesgo citogenético (ELN)	33,3% adverso /33,3% Intermedio / 33,33% favorable	100% adverso
Mediana dosis Venetoclax	50 mg	100 mg
Mediana ciclos recibidos Aza-Venetoclax	7 ciclos	1 ciclo
Requerimientos transfusionales	Disminución	Sin cambios
Mediana de supervivencia	8 meses	1 mes

Variables a estudio en pacientes con LMA y AZA-Venetoclax como 1ª línea de tratamiento

≥/2ª línea AZA-Venetoclax	VIVOS	ÉXITOS
N pacientes	6	5
Sexo	66,66% hombres/ 33,33% mujeres	80% hombres/ 20% mujeres
Edad media	58,83 años	63,8 años
Tipo de leucemia	100% LMA ND	80% LMA ND/ 20% LMA 2º
Media % blastos en MO antes de 1º ciclo		
Riesgo citogenético (ELN)	16,66% favorable/ 33,33% intermedio/ 50% adverso	60% intermedio/ 40% adverso
Mediana dosis Venetoclax	70 mg	100 mg
Mediana ciclos recibidos	8 ciclos	1 ciclo
Requerimientos transfusionales	Sin cambios	Sin cambios
Mediana de supervivencia	8 meses	2 meses

Variables a estudio en pacientes con LMA y AZA-Venetoclax como 2ª línea de tratamiento o superior

PO-218

EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE GENTUZUMAB OZOGAMICINA COMBINADO CON "3+7" EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN NUESTRO CENTRO.

Sanz Rekalde Leire¹, García Fortes Maria¹, Fernández Fernández Alfonso¹, Rodríguez González Maria¹, Conde Ausín Marina¹, Luque Lupiañez Elena¹, García Delgado Regina¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Introducción: La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) es una enfermedad con una incidencia de 3-4 casos por 100.000 habitantes año. El tratamiento de la LMA se basa en el esquema "3+7", que consiste en la administración de 3 infusiones diarias de idarubicina y 7 días de infusión continua de citarabina¹. Durante los últimos años los avances en investigación han permitido la incorporación de nuevas terapias dirigidas que se pueden asociar al esquema tradicional de quimioterapia mejorando las tasas de respuesta y supervivencia. Gentuzumab Ozogamicina es un conjugado de anticuerpo y fármaco compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD33 que ha demostrado mayor supervivencia en los pacientes tanto con citogenética como con pronóstico favorable e intermedio, sin mostrar beneficio en el grupo de pronóstico adverso².

Método: Se ha realizado un análisis retrospectivo de los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) de novo que han recibido Gentuzumab Ozogamicina (GO) en nuestro centro desde 2021.

Resultados: Se han analizado 12 pacientes, 8 mujeres y 4 hombres con una mediana de edad de 51.5 años. Tras clasificar a los pacientes según el pronóstico, 8 de los pacientes presentaban mutaciones de pronóstico favorable (4 CBF y 4 NPM1) y 4 se encontraban dentro del grupo de pronóstico intermedio. Las características basales se describen en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron GO en los días 1, 4 y 7 de la inducción a excepción de 2 pacientes, que por presentar LMA hiperleucocitaria al diagnóstico únicamente fueron tratados con "3+7". Durante las consolidaciones, hubo que posponer la administración de GO por trombocitopenia en 3 pacientes y por neutropenia en 1 paciente. Tras la inducción 11 de los 12 pacientes presentaron respuesta completa (RC), de los cuales 7 tenían EMR negativa y 4 positiva. Hubo un paciente que fue refractario al esquema administrado. La mediana de días de aplasia durante la inducción fue de 27 días, y de las consolidaciones de 10.5 días. Durante el periodo de aplasia tras la inducción se observó eleva-

TABLA 1. Características de los pacientes evaluados.

Género	Hombres	8 (67%)	
	Mujeres	4 (33%)	
Edad (mediana)	51.5 Años (22-67)		
LMA	Favorable 8 (67%)	CBF	4 (50%)
		NPM1	4 (50%)
	Intermedio 4 (33%)		
Administración de GO	Inducción	10 (83%)	
	Consolidación 1	8 (67%)	
	Consolidación 2	3 (25%)	
Dosis de GO recibidas	2	1 (8%)	
	3	3 (25%)	
	4	4 (33%)	
Días de aplasia (mediana)	5	4 (33%)	
	Inducción	27	
	Consolidación 1	10	
LDH tras inducción	Consolidación 2	14	
	Consolidación 3	7.5	
	>1.000	4 (40%)	
Hepatotoxicidad	500-1.000	4 (40%)	
	G1-2	9 (75%)	
	G3-4	0	
Respuesta tras inducción	Respuesta completa	11 (92%)	EMR+ 4 (36%)
			EMR- 7 (64%)
	Refractariedad	1 (8%)	

ción de LDH sin alteración de parámetros hepáticos en el 80% de los pacientes, con cifras >1.000 en el 40%. De los pacientes analizados, 5 (42%) han recibido posteriormente trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) sin complicaciones hepáticas.

Conclusión: Nuestros resultados apoyan que la administración de GO combinado a "3+7" tiene un perfil de seguridad aceptable con buenas tasas de respuesta y supervivencia en pacientes de citogenética y pronóstico favorable e intermedio, sin suponer mayor tasa de complicaciones incluso en pacientes que posteriormente reciben aloTPH.

PO-219

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA E INFECCIÓN. ANÁLISIS DE RIESGO, INCIDENCIA Y ESTRATEGIA PROFILÁCTICA.

RAMOS CILLAN SERGIO¹, ZARATEGUI VERGARA ALMUDENA¹, CORNAGO NAVASCUES JAVIER¹, LOPEZ GARCIA ALBERTO¹, LOPEZ LORENZO JOSE LUIS¹, GARCIA RASO ARANZAZU¹, PARDO GAMBARTE LAURA¹, LAZARO GARCIA ALBERTO¹, CAPELLAN GARCIA RAQUEL¹, CASTAÑO BONILLA TAMARA¹, ALONSO DOMINGUEZ JUAN MANUEL¹, LLAMAS SILLERO PILAR¹, SOLAN BLANCO LAURA¹

¹FUNDACION JIMENEZ DIAZ

Introducción: Uno de los retos en el tratamiento leucemia mieloblástica aguda (LMA) sigue siendo infección. El objetivo de este trabajo es revisar incidencia en nuestro centro; profilaxis empleada y su influencia sobre LMA.

Métodos: Se analizaron los casos de LMA tratados con quimioterapia intensiva nuestro centro entre 2011 y 2021. Se trata de estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que analizaron infecciones con aislamientos microbiológicos, así como profilaxis y relación con evolución de LMA. Según se tratase de asociación, supervivencia o estudio de riesgo se han empleado pruebas estadísticas oportunas(-

ChiCuadrado, Kaplan-Meier, ROC o regresión de Cox). Se estableció nivel significación estadística en $p < 0,05$. El soporte informático fue IBM-SPSS-Statistics.v.23.

Resultados: De un total de 211 pacientes tratados en el centro se han excluido 122 (56,5%) por no recibir quimioterapia intensiva o tratarse de leucemia promielocítica aguda. Se analizaron 89 pacientes cuyas características se muestran en la Tabla 1. El esquema de tratamiento más empleado durante la inducción fue 3x7 (daunorubicina/citarabina) (95,5%). Dieciséis (18,0%) pacientes recibieron reinducción (con Ida-FLAG o segundo 3x7) y treinta y siete (41,6%) una primera consolidación con esquemas intensivos tipo 3x7 o su forma liposomal (97,3% y 2,7%). Los sucesivos ciclos de consolidación fueron basados en citarabina a dosis intermedias/altas según las características del paciente. La supervivencia global (SG) fue de 28,7 meses.

Se revisaron aislamientos microbiológicos (Figura 1, Tabla 2a) y la profilaxis antimicrobiana recibida (Figura 2, Tabla 2b) durante todos los ciclos de tratamiento.

Las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes durante inducción, reinducción e inducción-2 (31,26 y 16 aislamientos microbiológicos respectivamente). Seis pacientes presentaron bacteriemias relacionadas

Tabla 1. Descripción de la población. Pacientes candidatos a tratamiento intensivo diagnosticados entre 2011 y 2021.

Número pacientes (n)	89
Edad al diagnóstico (años) [mediana] [extremos]	56 [18 - 77]
Sexo, n (%)	
Varón	49 (55,1%)
Mujer	40 (44,9%)
ECOG al diagnóstico, n (%)	
0 - 1	84 (94,4%)
2 - 3	5 (5,6%)
Antecedentes personales, n (%)	65 (73%)
FRCV	44 (67,7%)
Respiratorios	10 (15,4%)
Autoinmunes	10 (15,4%)
Oncológicos	10 (15,4%)
Hepáticos	6 (9,2%)
Cardiopatía	5 (7,7%)
Síndromes genéticos	1 (1,5%)
Datos analíticos al diagnóstico [media, extremos]	
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	42 (0,6 - 323)
Hb (g/dL)	9,42 (5,7 - 14,8)
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	99 (7 - 916)
Blastos en m.o. (%)	59,7 (0 - 99)
Subtipo FAB, n (%)	
M0	14 (15,7%)
M1	9 (10,1%)
M2	22 (24,7%)
M3	1 (1,1%)
M4	13 (14,6%)
M5	23 (25,8%)
M6	1 (1,1%)
Otros	6 (6,7%)
LMA secundaria, n (%)	23 (25,8%)
Cariotipo al diagnóstico, n (%)	
Normal	39 (43,8%)
Otros de pronóstico intermedio	16 (18,0%)
Complejo/ monosomías	13 (15,7%)
Otros de pronóstico adverso	9 (10,1%)
Sin metafases/ no disponible	7 (7,9%)
CBF [t(8;21, inv[16])]	5 (5,6%)
Marcadores moleculares, n (%)	
NMP1 positivo - FLT3 negativo	14 (15,7%)
FLT3 positivo	16 (18,0%)
NPM1 positivo	12 (13,5%)
NPM1 negativo	4 (4,5%)
Mutación RUNX1	6 (6,7%)
Mutación CBF	5 (5,6%)
CEBPA bialélico	2 (2,2%)
Mutación p53	4 (4,5%)
Mutación ASXL1	1 (1,1%)
Pronóstico ELN 2017, n (%)	
Bueno	21 (23,6%)
Intermedio	39 (43,8%)
Malo	29 (32,6%)

FRCV, factores de riesgo cardiovascular; **Hb**, hemoglobina; **m.o.**, médula ósea; **FAB**, franco-americana-francesa; **LMA**, leucemia mieloblástica aguda; **CBF**, core binding factor; **t**, traslocación; **inv**, inversión; **ELN**, European Leukemia Net.

Agente infeccioso	Inducción (n=89)		Inducción-2 (n=41)		Consolidaciones (1-4) (n=122+114)	
	Eventos	Acu. (%)	Eventos	Acu. (%)	Eventos	Acu. (%)
Bacterias Gram positivas	12	20,22	4	26,42	11	14,10
SAMS	0	0	2	3,17	0	0
Staph. epidermidis	0	0	0	0	1	1,28
Staph. coagulans neg	3	3,37	0	0	2	2,54
Otros	8	8,99	4	7,54	3	3,85
Enterococcus	5	5,62	3	5,66	1	1,28
Otros	1	1,12	0	0	0	0
Leucostoc	1	1,12	0	0	0	0
Clostridium difficile	2	2,25	3	5,66	1	1,28
Clostridium perfringens	0	0	0	0	1	1,28
Clostridium tertium	0	0	0	0	1	1,28
Streptococcus viridans	0	0	0	0	1	1,28
Streptococcus mitis	0	0	2	3,17	0	0
Bacterias Gram negativas	13	14,60	12	29,24	5	6,41
Enterobacteriaceae	3	3,37	8	15,09	1	1,28
Escherichia coli	3	3,37	1	1,89	2	2,56
Pseudomonas spp.	2	2,25	1	1,89	1	1,28
Stenotrophomonas spp.	2	2,25	2	3,17	0	0
Pantoea spp.	1	1,12	0	0	0	0
Parabacteroides distansis	1	1,12	0	0	0	0
Campylobacter spp.	1	1,12	0	0	0	0
Aeromonas hydrophila	0	0	0	0	1	1,28
Hongos	3	3,37	3	5,66	1	1,28
Candida spp.	3	3,37	2	3,17	1	1,28
Aspergillus	0	0	1	1,89	0	0
Virus	4	4,49	0	0	4	5,13
Rhinovirus/enterovirus	1	1,12	0	0	0	0
Influenza	1	1,12	0	0	0	0
Coronavirus	2	2,25	0	0	3	3,85
SARS	0	0	0	0	1	1,28

SAMS, Staphylococcus aureus metilasa sensible; **SAMS**, Staphylococcus aureus metilasa resistente; **Staph.**, Staphylococcus; **CMV**, Citomegalovirus; *Infección probable.

Figura 1. Riesgo de infección según cifra de plaquetas (2A) y blastos en médula ósea (2B) al diagnóstico.

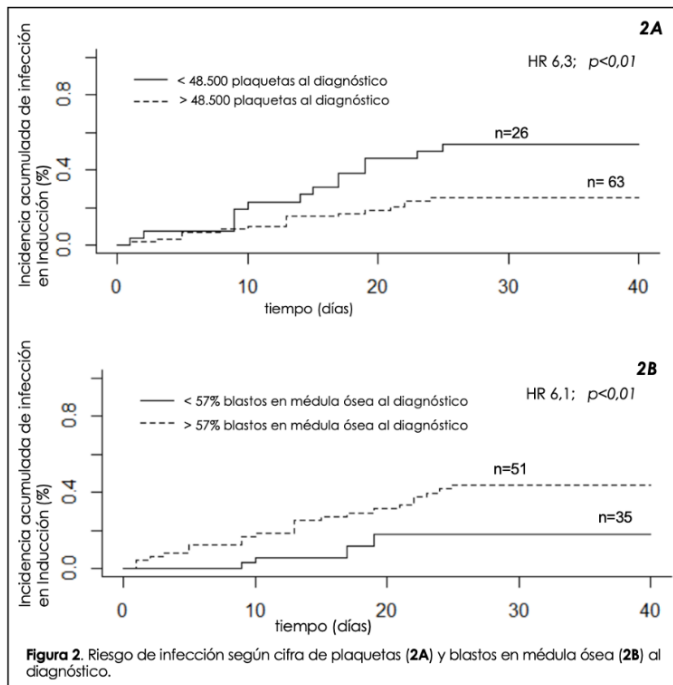


Figura 2. Riesgo de infección según cifra de plaquetas (1A) y blastos en médula ósea (1B) al diagnóstico.

con catéter central (BRC) durante la inducción. Entre las bacterias destacan las Gram positivas, siendo los cocos coagulans negativos el grupo más frecuente.

Sólo se documentó un caso de infección fúngica probable en reinducción y 6 casos de infecciones sistémicas por *Candida* spp en el conjunto de los ciclos.

La profilaxis antibacteriana fue habitual durante las consolidaciones con citarabina (73,2%). En inducción el 39,3% recibió antibioterapia empírica desde el inicio y de los restantes, 33 (61,1%) profilaxis basada en quinolonas (100%). Al estudiar asociación entre profilaxis e infección confirmada durante el ciclo de inducción se objetivó una mayor frecuencia de infección en el grupo sin profilaxis (50% vs. 22,6%; $p = 0,047$).

La profilaxis antifúngica tuvo una implantación en torno al 80% en todas las fases siendo posaconazol el fármaco mayoritario, especialmente en inducción (87,7%).

La profilaxis frente a herpesvirus con aciclovir fue habitual en todas las fases (91% en inducción, 70% en inducción-2 y 80,5% en el caso de las consolidaciones con Ara-C); como en el caso de la profilaxis antifúngica, la información durante la reinducción fue incompleta.

Se realizó un estudio de asociación entre parámetros basales del paciente e incidencia de infección en inducción. No se encontró asociación entre sexo, antecedentes, tipo LMA, características moleculares habituales, hemoglobina o leucocitos al diagnóstico y la incidencia de infecciones en inducción. Si se encontró relación significativa con la cifra de plaquetas y blastos en médula ósea (m.o.) al diagnóstico. Mediante análisis ROC se determinó el nivel de plaquetas y blastos en m.o. con la suficiente sensibilidad y especificidad como para construir un modelo predictivo mediante análisis de riesgo (regresión Cox) (Figura 2A y 2B). También se estudió la posible asociación entre infección y tasa de respuesta al tratamiento de la LMA sin encontrar relación.

Conclusiones: En nuestro centro la profilaxis frente virus herpes y antifúngica presentan tasa de instauración alta. No ocurre lo mismo con profilaxis antibacteriana, que sin embargo sí asocia una menor tasa de infección. En nuestra serie, una menor cifra de plaquetas al diagnóstico así como una mayor infiltración blástica de la m.o. son factores de riesgo para infección durante la inducción. Más estudios son necesarios para encontrar factores predictivos de infección en LMA.

PO-220

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON EL USO DE ISAVUCONAZOL COMO PROFILAXIS PRIMARIA ANTIFÚNGICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MURILLO CORTES VICTORIA¹, GEMPERLE ORTIZ NATALIA¹, SOPENA CARRERA LUCIA¹, MOLES GUERRERO MARIA DEL MAR¹, ANGOS VAZQUEZ SONIA¹, RIVAS ESTABEN IRENE¹, ORTIZ LOPEZ ALICIA¹, OLAVE RUBIO MAYTE¹, PALOMERA BERNAL LUIS¹

¹HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO LOZANO BLES A

Introducción: La infección fúngica invasiva (IFI) constituye un reto diagnóstico y terapéutico ya que se trata de un problema persistente con elevada incidencia y tasas de morbimortalidad entre los pacientes hematológicos. En los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) en tratamiento activo, las guías de consenso recomiendan el uso de profilaxis antifúngica primaria clásicamente con fármacos como voriconazol o posaconazol. El isavuconazol, el antifúngico triazólico introducido más recientemente, está aprobado actualmente para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Se trata de una alternativa como profilaxis primaria antifúngica con espectro extendido, menos interacciones farmacológicas con tratamientos antileucémicos dirigidos (venetoclax, midostaurin, etc), ausencia de necesidad de monitorización y mejor perfil de toxicidades (hepática, no alarga el intervalo QT, etc).

Objetivo: describir las características clínicas y la evolución de los pacientes tratados con isavuconazol como profilaxis primaria de IFI en nuestro centro.

Material y métodos: estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se incluyen 30 episodios de profilaxis primaria con isavuconazol en tratamiento de la LMA desde enero de 2020 a mayo de 2022. Fueron recogidas de la historia clínica electrónica características de los pacientes (sexo, edad, comorbilidad y patología de base) y del tratamiento con isavuconazol (motivo de elección, desarrollo de IFI de brecha, éxito por IFI y toxicidad durante el tratamiento que conllevara cambios en posología o discontinuación).

Discusión: en un total de 30 ocasiones se realizó profilaxis primaria con isavuconazol en tratamiento de LMA en nuestro centro. En 27 episodios fue elegido el isavuconazol por su mejor perfil de interacciones con el tratamiento de base de la LMA del paciente (midostaurin o venetoclax), y en 3 de ellos fue por su mejor perfil de toxicidad hepática. La tasa de respuesta al tratamiento es del 100%, ya que ninguno de los pacientes ha desarrollado IFI de brecha durante el tratamiento, no ha habido éxito por IFI, no ha habido toxicidad hepática y en ninguno de los casos se ha tenido que reducir dosis o discontinuar isavuconazol.

Conclusiones: El isavuconazol es un fármaco eficaz en la prevención primaria de IFI en pacientes con LMA en tratamiento activo como alternativa a los triazoles clásicos. Presenta un adecuado perfil de seguridad en los pacientes con mayor complejidad, más comorbilidades, y se evitan interacciones farmacológicas significativas que, dado el contexto creciente de nuevos agentes antileucémicos dirigidos, es imprescindible tener en cuenta.

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes

Características basales	n(%)
Sexo varón	4 (36%)
Media edad años	52
Comorbilidad	
Hepática	1 (9%)
Renal	1 (9%)
Pulmonar	1 (9%)
Otros	2 (18%)
Ninguna	5 (40%)
Patología de base	
LMA riesgo genético alto	8 (72%)
LMA riesgo genético intermedio	1 (9%)
LMA riesgo genético bajo	2 (18%)

Tabla 2: Características del tratamiento con isavuconazol

Motivo elección de isavuconazol	n(%)
Interacción farmacológica	27 (90%)
Mejor perfil de toxicidad	3 (10%)
IFI de brecha	
No	30 (100%)
Si	0 (0%)
Exitus por IFI	0 (0%)
Toxicidad al tratamiento	0 (0%)

PO-221

PRIMARY PROPHYLAXIS OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS WITH POSACONAZOLE OR ISAVUCONAZOLE IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA UNDERGOING INTENSIVE CHEMOTHERAPY: A RETROSPECTIVE ANALYSIS AT A SINGLE INSTITUTION

Cámara A¹, Sánchez-Salinas MA¹, Martí S¹, Arroyo I¹, Fernández B¹, Calabuig M², Carretero C², Solano C³, Tormo M³

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia; ²Hospital Clínico Universitario de Valencia, Biomedical Research Institute INCLIVA; ³Hospital Clínico Universitario de Valencia, University of Valencia, Biomedical Research Institute INCLIVA

Introduction: Invasive fungal infections (IFI) are a major concern in patients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing intensive cytotoxic chemotherapy and the use of antifungal prophylaxis (AP) with triazoles is the standard of care in this high-risk situation. However, the choice of the specific agent must be personalized according to the characteristics and treatment of each patient. The aim of this study is to compare the outcomes of posaconazole and isavuconazole prophylaxis approaches in a real-world setting.

Methods: This is an observational, single-center, retrospective study comparing two sequential cohorts of patients with AML who underwent intensive chemotherapy at our institution between 2016 and 2021. The inclusion criterion was the use of posaconazole or isavuconazole for primary IFI prophylaxis. Posaconazole was used by default except in patients on treatment with strong CYP3A inhibitors in whom isavuconazole was used. The primary end point was the composite efficacy/toxicity rate, defined as efficacy failure plus failure due to toxicity. The secondary endpoints included the rate of proven, probable and possible IFIs during prophylaxis, the use of other antifungal treatment and the rate of failure due to treatment-related adverse effects.

Results: One hundred and fifty-four admissions attributable to 57 patients with AML were included in this study. The main clinical characteristics are shown in table 1. Antifungal prophylaxis with posaconazole or isavuconazole was administered in 103 (67%) and 51 (33%) of the hospital admissions, respectively (five patients received both antifungal agents in different admissions). Antifungal prophylaxis failure (APF) due to proven/probable/possible breakthrough fungal infection was 3 and 1 in the posaconazole and isavuconazole group, respectively (2,9% vs 2,0%; p= 0,91), one was associated to candidemia (proven) in the posaconazole group, the remaining were associated

with invasive pulmonary aspergillosis (3 possible). APF due to toxicity (10 out of 154 patient admissions; 6,5%) was more frequent in the posaconazole group (9,7% vs 0%; p= 0,05), all of them were related to hepatotoxicity (grade 3-4) except for one that was related to hyperaldosteronism (grade 4). The overall prophylaxis failure was 15 out of 103 and 2 out of 51 patients, in the posaconazole and isavuconazole group, respectively (14,5% vs 3,9%; p=0,06). The main outcomes are summarized in table 2.

Conclusion: Despite the inherent limitations of this study, our results suggest that the prophylactic efficacy of the posaconazole and isavuconazole groups is similar, however, the former has a higher toxicity-associated failure rate, especially related to hepatotoxicity.

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

	Total (n=154)	Posaconazole (n=103)	Isavuconazole (n=51)	p
Age, years, median (range)	58 (24-72)	58 (28-72)	58 (24-72)	0.36
Male gender, n (%)	70 (45)	50 (49)	20 (39)	0.22
Chemotherapy, n (%)				0.94
First induction	55 (36)	37 (36)	18 (35)	
Second induction	5 (3)	3 (3)	2 (4)	
Consolidation	94 (61)	63 (61)	31 (61)	
Duration of neutropenia in days, median (range)	12 (4-54)	12 (4-54)	13 (4-45)	0.67
Inpatient stay in days, median (range)	23 (7-64)	23 (7-64)	23 (16-51)	0.92

Table 2. Antifungal prophylaxis outcomes.

	Total (n=154)	Posaconazole (n=103)	Isavuconazole (n=51)	p
Duration of prophylaxis in days, median (range)	15 (2-44)	14 (2-44)	16 (6-40)	0.30
Efficacy failure due to infection	8 (5,2)	6 (5,8)	2 (4,0)	0.91
Proven/probable/possible IFI, n (%)	4 (2,6)	3 (2,9)	1 (2,0)	
Empirical antifungal treatment, n (%)	4 (2,6)	3 (2,9)	1 (2,0)	
Failure due to toxicity, n (%)	10 (6,5)	10 (9,7)	0	0.05
Use of other antifungal treatment, n (%)	16 (10,3)	15 (14,5)	1 (2,0)	0.03
Composite efficacy/toxicity failure, n (%)	18 (11,7)	16 (15,5)	2 (3,9)	0.06

IFI: Invasive fungal infection

PO-222

LEUCEMIA AGUDA DE CÉLULAS DEL DONANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Sáez Pomares Tomás¹, Cámara Gallego Ángela¹, Algar Rodríguez Ester¹, Arroyo Martín Ignacio¹, Carretero Márquez Carlos¹, Calabuig Muñoz Marisa¹, Tormo Díaz Mar¹, Ferrero Lores Blanca¹, Solano Vercet Carlos¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: Las neoplasias derivadas de células del donante son hemopatías secundarias infrecuentes originadas por la disregulación inmune y la toxicidad por tratamientos previos propias de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH). De ellas, la más frecuente es la leucemia aguda de células del donante (LCD).

Caso clínico: Mujer de 53 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico que es propuesta para TAPH en nuestro centro por recaída

tras 4 líneas de tratamiento, incluyendo trasplante autólogo. Finalmente se alcanza respuesta tras esquema BEGEV y se realiza un TAPH de su hijo. Presenta un postrasplante tórpido con múltiples complicaciones: EICR aguda global IV con necesidad de 3 líneas terapéuticas, infección CMV refractaria que requirió infusión de linfocitos CMV específicos del donante y un injerto pobre por el que recibió un boost de progenitores CD34+. Tras ello se alcanza una recuperación hemoperiférica que permite la retirada de inmunosupresión. Durante el seguimiento postrasplante la paciente mantiene respuesta completa de su enfermedad por PET-TAC y quimera completa desde el día +60. Un 1 año y 5 meses después del procedimiento se objetiva una bicitopenia y leucocitosis en el hemograma (hemoglobina 9.2 g/dL, leucocitos 24.99 x 10⁹/L, plaquetas 62 x 10⁹/L) y un 51% de blastos en el frotis de sangre periférica. Se confirma la sospecha de leucemia aguda mediante estudio medular, que muestra un 36% de blastos, de estirpe mieloide según inmunofenotipo. La citogenética muestra un cariotipo 46XY[20/20],del(7)(p11q11)[16/20], y una delección de 7q y monosomía del 7 en el 75 y el 10% de los núcleos analizados por FISH, respectivamente. Se observó un quimerismo CD3/CD15 del 100% por biología molecular y mediante NGS se detectan mutaciones del exón 26 de NF1 (VAF del 34.29%), del exón 5 de RUNX1 (VAF del 32.52%) y del exón 3 de NRAS (VAF del 28.2%). Ante un quimerismo completo y presencia de cariotipo XY, se establece finalmente el diagnóstico de LCD.

Discusión: El EBMT estima una incidencia de 124 casos de LCD por cada 10.000 trasplantes, la mayoría registrados en los primeros 4 años postrasplante¹. Se acepta que se trata de un proceso en el que median factores ambientales y genéticos. Como factores ambientales contamos con efectos residuales del acondicionamiento sobre los progenitores infundidos, trastornos en células estromales del microambiente medular del receptor e incompetencia del sistema inmune del receptor para eliminar un clon leucémico surgido durante la reconstitución de la hematopoyesis². En cuanto a factores genéticos, intervienen mutaciones que afectan a factores de transcripción (CEBPA, GATA2, JAK2, RUNX1) y a genes del splicing (DXD41) o responsables de la regulación epigenética (ASXL, DMNT3A, EZH2, IDH1/2) y de la reparación del DNA (CHEK1, XPD, XRCC3)³. Ninguna de estas alteraciones aisladamente dará lugar a un clon leucémico, sino que la acumulación de las mismas en un ambiente propicio iniciará la leucemogénesis. La confluencia en nuestra paciente de múltiples de los eventos enumerados la convierte en un caso muy ilustrativo de esta entidad.

Conclusiones: la LCD es una entidad infrecuente que tiene su origen en la interacción genes-ambiente y que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de una leucemia aguda en el postrasplante.

PO-223

ALTO RIESGO DE RECAÍDA POST-TRASPLANTE EN PACIENTES CON NEOPLASIA MIELOIDE Y ALTERACIÓN DEL CROMOSOMA 3.

Cantera Estefanía Rodrigo¹, Briz del Blanco María Montserrat¹, Batlle López María Ana¹, Fernández Luis Sara¹, Sánchez Escamilla Miriam¹, González de Villambrosía Pellón Sonia¹, Núñez Céspedes Javier¹, Yañez San Segundo Lucrecia¹, Bermúdez Rodríguez María Aránzazu¹, Fernández Barge Tatiana¹, Martín Lorenzana David¹, Ocio San Miguel Enrique María¹, Colorado Araujo María de las Mercedes¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: Dentro de las neoplasias con alteración en el cromosoma 3, la leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una entidad incluida en la clasificación OMS 2008 (LMA con anomalías recurrentes). Son infrecuentes (1-2.5% de las LMA) y de pronóstico adverso (European Leukemia NET 2017). dejando como único tratamiento potencialmente curativo el trasplante alogénico (ALO).

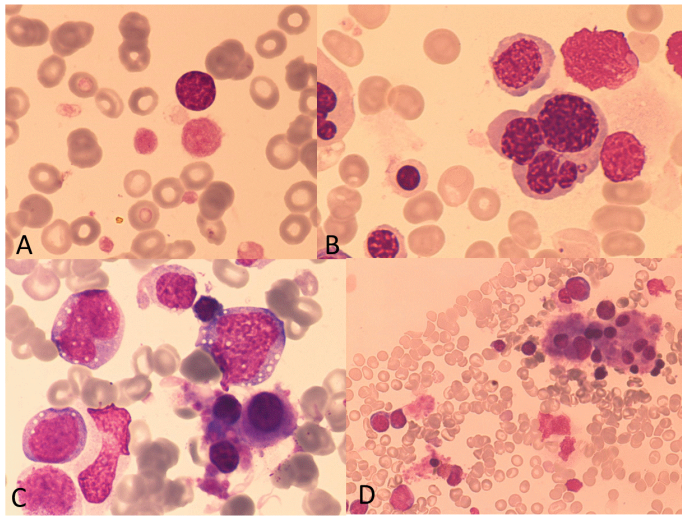
Objetivos: Realizar un análisis descriptivo de una serie de pacientes con neoplasias mieloides y alteraciones del cromosoma 3, describir sus características morfológicas, clínicas y biológicas y los datos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 9 pacientes diagnosticados en nuestro centro entre 2014 y 2022. La caracterización citogenómica se realizó mediante citogenética convencional, FISH (sonda Break Apart MECOM 3q26) y NGS (Paneles "Panmyeloid Panel"-Illumina Miseq y Oncomine Myeloid Assay GX -Ion Torrent aplicando Sophia genetics y Ion reporter respectivamente para análisis de variantes, aplicando filtros estándar; cobertura media de 1000x) El análisis de supervivencia se realizó con las curvas de Kaplan-meier con el programa

SPSS.

Resultados: La mediana de edad de los 9 pacientes fue de 47 años y la mayoría eran mujeres (6/9). Solo 1/9 paciente presentó trombocitopenia al diagnóstico. No hubo formas hiperleucocitósicas. Los hallazgos morfológicos más frecuentemente encontrados fueron displasia multilinea y micromegacariocitos. El resto de características morfológicas y citogenéticas figura en la tabla 1. Los resultados de los estudios de NGS al diagnóstico y a la recaída (disponibles en 4 de los 9 pacientes) se muestran en la tabla 2.

Todos los pacientes se trataron con quimioterapia intensiva (6 con esquema 3+7 y 3 con esquema FLAGIda). Seis pacientes alcanzaron remisión completa (RC), siendo necesario 2 ciclos de inducción en 5/6. Dos pacientes fueron quimiorrefractarios, rescatándose uno de ellos con Azacitidina. El otro paciente decidió no tratarse, falleciendo tras progresión.



A: Sangre periférica: distrombopoyesis en forma de plaquetas gigantes y núcleo de megacariocito circulante. B: Médula ósea: displasia severa en serie eritroide. Eritroblasto de gran tamaño multinucleado, con disociación madurativa nucleocitoplasmática y núcleos de contorno irregular. C: Blastos de estirpe monocítica de gran tamaño, con citoplasma basófilo sin gránulos, multivacuolados, cromatina laxa y hendidura nuclear. Se observan en la esquina inferior derecha 3 micromegacariocitos de pequeño tamaño y citoplasma basófilo con imagen de suelta de plaquetas. D: Médula ósea: hipocelular, con nidios de micromegacariocitos. En esquina inferior izquierda, núcleo de micromegacariocito con suelta de plaquetas. Blastos de gran tamaño de estirpe monocítica.

Edad (mediana y rango)	47 años (35 - 66)
Sexo	
Mujer	6
Hombre	3
Tipo	
De novo	7
Secundaria	2
Hemograma al diagnóstico (medianas y rango)	
Hemoglobina (g/dL)	9.2 (7 - 12.5)
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	9500 (1 - 21.800)
Plaquetas (/μL)	153.000 (44.000 - 726.000)
% blastos	6 % (1 - 90 %)
Núcleos de megacariocitos en sangre periférica	
Sí	2
No	7
Médula ósea	
% blastos	24.9 % (17.6 - 80 %)
Displasia serie roja	8
Displasia serie granulocítica	8
Displasia megacariocitos	8
Micromegacariocitos	6
FISH	
Breakapart 1F1V1R	4
Breakapart 2F1R	1
Breakapart 1F1f1R	1
Breakapart no especificado	3
Alteraciones adicionales en cariotipo	
Del(7)/-7	4
cariotipo complejo	2
cariotipo monosómico complejo	2
otros	2

	NEXT GENERATION SEQUENCING (VAF)							
	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4	
	Diagnóstico	Recaída	Diagnóstico	Recaída	Diagnóstico	Recaída	Diagnóstico	Recaída
SF3B1 c.2098A>G	61%	17.5%						
SF3B1 c.19997A>T								35%
NRAS c.35G>A	10.6%		40.7%	5.7%				
KRAS c.35G>A			5.5%	6.4%	29.9%	47%		
RUNX1 c.1098_1103dup	30.2%							
RUNX1 c.422C>A					7.8%	48%		
BRAF c.1742A>G			54.9%					
ASXL1 c.1282C>T							6.9%	
WT1 c.1137dupA								
TET2 c.5005A>T								
PTPN11 c.1816>A					7.1%			
DNMT3A c.1644C>T					4.2%			
FLT3 c.1770_1793dup							60%	
TET2 c.4097G>A							48%	
DNMT3A c.							on 8%	

Los 7 pacientes que finalmente alcanzaron RC, todos con EMR + o persistencia citogenética, se consolidaron con un ALO: 4 haploidénticos, 2 de donante no relacionado HLA compatible y 1 de hermano HLA idéntico. En 6 pacientes se utilizó un acondicionamiento mieloablativo y en 1 paciente de intensidad reducida. La fuente de progenitores fue sangre periférica en 5/7 pacientes.

En toda la serie de pacientes, la mediana de SG fue 14.7 meses, con una mediana de seguimiento de 15.7 meses. Entre los trasplantados, 5 pacientes recayeron antes del 6º mes post-ALO. La mediana de SLE desde el trasplante fue de 3.1 meses. Tres pacientes fallecieron, 1 por toxicidad relacionada con el trasplante y 2 por progresión de la enfermedad. Cuatro pacientes siguen vivos, 3 de ellos en situación de progresión y solo 1 paciente actualmente, en el 15º mes post-ALO, mantiene la remisión completa.

Conclusión: Los hallazgos morfológicos de displasia y micromegacariocitos en médula ósea permiten sospechar una neoplasia con alteraciones en el cromosoma 3.

El espectro mutacional en los estudios de NGS es heterogéneo, aunque son frecuentes las mutaciones en SF3B1, NRAS y/o KRAS. El uso de NGS en el seguimiento permite determinar y monitorizar la evolución y selección clonal de los pacientes, así como brindar información de la biología de la enfermedad.

El alto riesgo de recaída después del trasplante alogénico, plantea la necesidad de nuevas estrategias de tratamiento en estos pacientes.

PO-224

CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE LOS PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE LÍNEA B (LAL B) TRATADOS EN EL PROTOCOLO PETHEMA LAL19: RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

Ribera Jordi¹, Granada Isabel¹, González Teresa², Morgades Mireia³, Sánchez Ricardo³, Such Esperanza⁴, Barrena Susana⁵, Ciudad Juana⁵, Soriano Beatriz⁵, Benito Rocío², Avetisyan Gayane⁴, Lumberras Eva², Miguel Cristina², Santos Sandra², Zamora Lurdes¹, Mallo Mar¹, Genescà Eulàlia¹, González Celia¹, Lopes Thaysa¹, Hernández-Rivas Jesús María², Orfao Alberto⁵, Ribera Josep Maria¹

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca; ³Hospital Doce de Octubre, Madrid; ⁴Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia; ⁵Servicio General de Citometría/Universidad de Salamanca (Nucleus), Centro de Investigación del Cáncer/IBMCC (CSIC), Salamanca

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica de línea B (LAL-B) es una neoplasia genéticamente heterogénea que presenta más de 20 subtipos biológicos diferentes. Cada subtipo posee características genéticas concretas que determinan el riesgo de recaída y la probabilidad de supervivencia de los pacientes.

Objetivo: Establecer el subtipo genético de LAL de los pacientes adultos de LAL-B incluidos en el protocolo PETHEMA LAL19 (NCT04179929) y correlacionarlos con la respuesta al tratamiento (ERM) y la supervivencia.

Métodos: Los análisis genéticos se realizan en el Hospital de Salamanca/IBSAL (paneles FISH y NGS DNA), Hospital La Fe (panel FISH), Hospital 12 de Octubre (panel RNAseq) y el Institut de Recerca Josep Carreras/ICO-Hospital Germans Trias i Pujol (SNP array). Las determinaciones de ERM se realizan en el Servicio General de Citometría/Universidad de Salamanca (Nucleus) mediante citometría de flujo de nueva generación.

Resultados: Los estudios genéticos centralizados permitieron establecer el subtipo genético en 54% (82/152) de los pacientes, un 20% más de casos clasificados que mediante la citogenética local (35%, 53/152). Los subtipos más representativos fueron KMT2Ar (11%), Ph-like (ma-

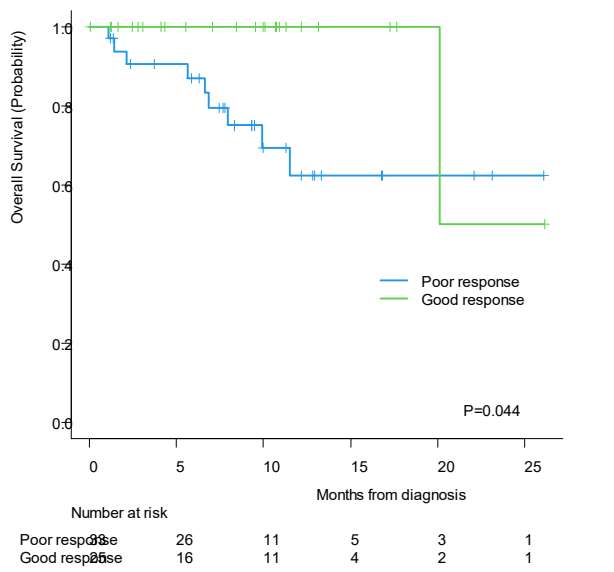


Figura. Diferencias en la supervivencia entre los subtipos genéticos

yoritariamente CRLF2::IGH, 11%), baja hipodiploidía (7%), PAX5 P80R (7%), alta hiperdiploidía (6%), t(1;19)/TCF3::PBX1 (6%). Los subtipos t(12;21)/ETV6::RUNX1, ZNF384r e iAMP21 (frecuencia de 1,5% cada subtipo) y los subtipos MEF2Dr, MYCr, IDH1 R132 (<1% cada subtipo) fueron menos frecuentes. Las mutaciones de NRAS (15%), TP53 (13%), PAX5 (13%) y KRAS (10%) fueron las más frecuentes y estaban presentes en todos los subtipos, aunque las de TP53 fueron recurrentes en el subtipo baja hipodiploidía. El 25% de los pacientes *B-other* presentaban mutaciones de FLT3, JAK2 o K/NRAS sugestivas de *Ph-like* (identificación en proceso mediante técnicas adicionales).

Doce pacientes no alcanzaron la RC tras finalizar la Inducción-1 (subtipos con baja hipodiploidía, *Ph-like*, MYCr y *B-other* principalmente). Los subtipos *Ph-like*, baja hipodiploidía y KMT2Ar presentaron tasas de ERM negativa (<0,01%) inferiores (17%, 33% y 57%, respectivamente) a las de los pacientes con LAL PAX5 P80R (100%), t(1;19)/TCF3::PBX1 (83%) y alta hiperdiploidía (75%) (p=0,006). Se observan diferencias notorias al comparar la supervivencia de los subtipos de buenos respondedores (Good response: PAX5 P80R, t(1;19)/TCF3::PBX1 y alta hiperdiploidía) y los de malos respondedores (Poor response: *Ph-like*, KMT2Ar y baja hipodiploidía) (Figura).

Figura. Diferencias en la supervivencia entre los subtipos genéticos

Conclusiones: Los estudios centralizados permitieron subclasificar la LAL B en los principales subtipos. Ello permitió conocer la respuesta al tratamiento y la supervivencia para cada uno de ellos.

Este trabajo se ha financiado en parte por la beca 2017 SGR288 (GRC) de la Generalitat de Catalunya y por la "Fundación La Caixa". This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking. This Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.

PO-225

EPIDEMIOLOGY OF INFANT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A REDECAN POPULATION-BASED STUDY

Solans Marta¹, Saviotti Federico José², Osca-Gelis Gemma³, Marchena-Burgos José;Castillo Andrés³, Pla Clàudia³, Palacios Castaño, María Isabel⁴, Almela Vich, Fernando⁵, Marcos Navarro, Ana Isabel⁶, Menéndez García, Virginia⁷, Chirlaque María Dolores⁸, Sainz de Aja, Leire⁹, Guevara Marcela¹⁰, Marcos-Gragera Rafael¹¹

¹GRECS - University of Girona; ²CIBERESP; ³Girona Cancer Registry, Catalan Institute of Oncology; ⁴Tarragona Cancer Registry, Sant Joan de Reus University Hospital; ⁵La Rioja Cancer Registry; ⁶Castellón Cancer Registry, Valencian Government; ⁷Cuenca Cancer Registry; ⁸Asturias Cancer Registry; ⁹Murcia Cancer Registry, IMIB-Arrixaca; ¹⁰Basque Country Cancer Registry, Basque Government; ¹¹Navarra Cancer Registry, IdiNSA

Introduction: Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most frequent childhood cancer. Cases arising in infants aged <1 year are rare

but capture a lot of interest due to their dismal prognosis, mixed-lineage phenotype, short latency, and prenatal origin. Herein, we aimed to explore incidence and survival patterns of childhood ALL according to age-group, using data from the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN).

Methods: The study included all childhood (0-14 years) ALL cases in 19 Spanish provinces during 1985-2014 (or the available period). The following ICD-O-3 codes were included: for B-ALL: 9728, 9811-9819, 9836; for T-ALL: 9729, 9837, and for NOS cases: 9727, 9835. Incidence rates (crude (CR), standardized with the EU-2013 population (ASR), and age-specific; all expressed per 1,000,000 children) and observed survival (OS) using the Kaplan Meier method were calculated for different age-groups.

Results: A total of 2,206 cases of ALL were diagnosed during the period of study, 34% being B-ALL, 9.6% T-ALL, and 56.4% NOS-ALL. The age-distribution [n(%)] was: <1 year 78(3.5%), 1-4 years 1,027(46.6%), 5-9 years 654(29.6%), and 10-14 years 447(20.3%). In all age-groups, B-ALL was the most frequent subtype, albeit with a large number of unspecific cases. CR and ASR were 35.3 and 35.5 (95% CI 35.2-35.7), respectively. The age-specific rates at 0-4 years, 5-9 years and 10-14 years were 56.8 (95% CI 56.3-57.2), 31.6 (95% CI 31.2-32.0), and 19.9 (95% CI 19.5-20.3), respectively. For all cases as a whole, OS at 1-, 3-, and 5-years were 91.2 (95% CI 90.0-92.5), 81.3 (95% CI 79.6-83.0), and 78.0 (95% CI 76.2-79.9), respectively. However, we observed differences by age-group (log-rank test p-value<0.001), which were most noticeable in the infant subgroup. Cases <1 year old showed an unfavourable prognosis, with an OS at 1-, 3-, and 5-years of 62.5 (95% CI 51.7-75.65), 46.9 (95% CI 36.1-60.8), and 43.2 (95% CI 32.8-57.6), respectively. Incidence trends and changes in the survival across the period of study will also be explored.

Conclusion: Collaborative cancer registry projects, such as the REDECAN, offer the possibility of assessing epidemiological indicators of rare cancers, such as infant ALL. The distinct clinical features of infant ALL stress the importance of providing comprehensive analyses for this particular age group. The large proportion of NOS-ALL cases indicates that there is room for improvement in the accuracy of ALL case registration.

PO-226

Análisis de resultados del tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en edad pediátrica en un centro de segundo nivel.

Pilar Velarde López de Ayala¹, María Solé Rodríguez¹, Rocío Zapata Bautista¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción: El tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños alcanza porcentajes de respuesta completa (RC) superiores al 90% con un 80% de los pacientes libres de enfermedad a los 5 años.

Objetivos: Analizar los resultados en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) del tratamiento de pacientes con LLA de 0 a 16 años en un único centro de segundo nivel en los últimos 15 años.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos diagnosticados de LLA desde diciembre de 2006 hasta mayo de 2022. El análisis de supervivencia se realizó según el método de Kaplan-Meier y comparación mediante test de Log-Rank mediante el programa "IBM SPSS Statistics 22".

Resultados. Se identificaron 27 pacientes con una mediana de edad al diagnóstico de 7.36 años (2-15). Los subtipos de LLA fueron; LLA-B Común (76%), LLA pre-B (12%), LLA-B Madura (4%) y LLA de precursores T (8%). Un 52% de niños se catalogaron como riesgo estándar (RE) y un 20% como alto riesgo (AR). Los resultados de los estudios citogenéticos fueron: hiperploidía (16%), casi haploidía (4%), pseudodiploidía con alteraciones estructurales (44%), t(12;21) (28%), t(1;19) (8%) y t(8;14) (4%). El 98% de los pacientes alcanzaron RC post-inducción y un 88% mantuvieron RC en una mediana de 62 meses. La SLE fue del 85.2% (media de seguimiento de 101.1 meses con IC 95% (86-115)) y la SG del 89% (media de seguimiento de 107 meses con IC 95% (95-118)). La SG fue del 90% (media de seguimiento 107 meses con IC 95% (94-121)) en el grupo de RE frente a una SG del 83% (media de seguimiento 63 meses con un IC 95% (56-69)) en el grupo de AR. Se muestra una diferencia de un 7% que no presentó significación estadística. La recaída fue el factor determinante en términos de supervivencia.

Conclusión. Nuestra serie muestra una SLE (85%) y SG (89%) similares a las descritas por otros grupos. La diferencia del 7% en términos de SG del grupo de AR frente a RE no presentó significancia estadística, lo que probablemente guarde relación con el pequeño tamaño muestral y la eficacia en la intensificación del tratamiento en los pacientes de AR.

PO-227

FAGOCITOSIS DE CÉLULAS BLÁSTICAS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T

Lloret Madrid Pilar¹, Asensi Cantó Pedro¹, Solís Ruiz Jürgen¹, Luna Del Valle Irene¹, Vicente Sánchez Ana¹, Romero Domínguez Samuel¹, Andreu Lapiedra Rafa¹, Sempere Talens Amparo¹, De La Rubia Comos Javier¹, Senent Peris Leonor¹

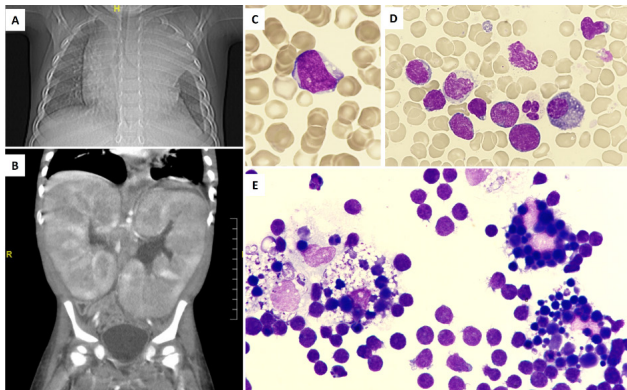
¹hospital La Fe

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica T es una entidad poco frecuente que representa aproximadamente el 12-15% de todos los de leucemia linfoblástica en los pacientes pediátricos, siendo algo más frecuente en el adulto. Presentamos la morfología de un líquido pleural de un niño con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica T en el que se encontraron abundantes histiocitos fagocitando blastos.

Presentación del caso: Niño de 2 años de edad que acude al Servicio de urgencias con diarrea y distensión abdominal. El análisis de sangre evidencia un fracaso renal agudo (con creatinina sérica de 2,06 mg/dL) y un hemograma sin citopenias (hemoglobina 144 g/L, 21.160 leucocitos por microlitro y 313.000 plaquetas por microlitro). Las pruebas radiológicas mostraron un ensanchamiento mediastínico con derrame pleural bilateral (imagen A, radiografía anteroposterior de tórax) y una nefromegalia masiva bilateral (imagen B, tomografía axial computarizada de abdomen).

En el análisis citológico de la sangre periférica se contaron un 3% de blastos de mediano tamaño, con escaso citoplasma basofílico y un núcleo de cromatina laxa con 2-3 nucleolos y una alta relación núcleo-citoplasma (imagen C, tinción May-Grünwald-Giemsa, ampliación x600). La médula ósea (imagen D, tinción May-Grünwald-Giemsa, ampliación x600) estaba infiltrada por un 52% de blastos. El análisis inmunofenotípico era concordante con una leucemia linfoblástica T cortical (CytCD3+, CD7+, CD5+, CD1a+). Se realizó una toracocentesis y al analizar la citología del líquido pleural numerosos histiocitos fagocitando células blásticas emergían sobre un fondo uniforme de blastos.

Discusión: La afectación mediastínica y los derrames pleurales son presentaciones clínicas frecuentes en la leucemia linfoblástica T. Los histiocitos son células derivadas de monocitos cuya actividad fagocítica puede, en condiciones patológicas, dirigirse hacia eritrocitos y, más raramente, hacia otros tipos celulares. Los fundamentos biológicos que están detrás de estos hallazgos morfológicos, así como las repercusiones clínicas de los mismos, todavía no se han elucidado.



PO-228

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE ASPARRAGINASA PEGILADA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN HURSCÓRDOBA

Jiménez Nájara FJ¹, Aparicio Pérez C¹, Olivares Pérez B¹, González Teomiro AC¹, Fernández Sánchez de Mora MC¹, Serrano J¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Introducción: La asparraginasa (ASP) es un fármaco fundamental en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) que hidroliza la L-asparragina. Las células tumorales pierden capacidad de sintetizar este aminoácido esencial lo que provoca la detención del ciclo celular y la síntesis proteica. La deplección de L-asparraginasa se asocia, además, a menor síntesis de otras proteínas como los factores de coagulación.

A pesar de su alta eficacia, especialmente en el tratamiento de LLA pediátrica, este fármaco se ha empleado en menor medida en protocolos del adulto debido a que sus efectos tóxicos específicos se incrementan con la edad. El empleo de compuestos pegilados podría cambiar este panorama.

Métodos, material y pacientes: Se incluyen 54 pacientes diagnosticados de LLA en nuestro centro entre enero 2017 y diciembre 2021. Se recogen variables clínico-biológicas y de tratamiento, toxicidad y manejo de los mismos. Se analizan con el programa estadístico SPSS v 23.

Resultados: De los 54 pacientes incluidos 34 reciben tratamiento según protocolos que incluyen ASP peg (LAL SEHOP PETHEMA 2013 y LAL PETHEMA 2019). Las características clínico-biológicas, factores de riesgo cardiovascular, de tratamiento y evolución y aparecen recogidas en la **Tabla 1**. La mediana de edad global fue 6.5 años (rango 1-65) con la siguiente distribución por edad: 20 (58,8%) niños, 7 (20,5%) adolescentes y 7 (20,5%) adultos.

La incidencia de efectos secundarios asociados al uso de ASP peg, acorde al CTCAE versión 4.0, se recogen en la **Figura 1**.

La toxicidad hepática fue la más frecuente (47,1%). Solo un paciente presentó toxicidad grado 3 con elevación de transaminasas, bilirrubina y ascitis seguida de hipofibrinogenemia asintomática (29,4%) administrándose fibrinógeno de forma profiláctica.

Las siguientes más frecuente fueron la hiperglucemia (11,8%; grado 3 9,1%) posiblemente también asociada al uso de corticoides y neurológica (11,8%; grado 2 100% dos pacientes presentaron convulsiones y dos alteraciones del lenguaje).

Por edad, observamos una mayor toxicidad en los adolescentes (100%) y adultos (87,9%) comparado con los niños (75%). Habiendo más variabilidad de toxicidades en la población adulta y adolescente.

Se administró de forma profiláctica Antitrombina III si <60%. En la serie global los niveles de antitrombina descendieron en 23 pacientes (67,7%). 3 pacientes presentaron trombosis. Un paciente presentó trombosis venosa profunda en miembros superiores (adolescente), otro un tromboembolismo pulmonar y otro, trombosis de senos cavernosos. La presencia de trombosis no se asoció a la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

La supervivencia global (SG) media estimada es 56,6 meses con mediana no alcanzada. La SG es mayor en pacientes pediátricos con una estimación al final del seguimiento del 100% con respecto al 90% en los adolescentes y al 80% de los adultos aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística (T.logrank p=0,548) (**Figura 2.A y 2.B**).

Tabla 1: Características clínico-biológicas, de tratamiento y FRCV

VARIABLE	COHORTE TOTAL (N=34)	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV)	COHORTE TOTAL (N=34)
EDAD (años)			
-Mediana (rango)	6.5 (1-65)		
GRUPOS DE EDAD (%)		FRCV (%)	
-Pediátrico	20 (58,8)	-Si	5 (14,17)
-Adolescente	7 (20,5)	-No	29 (85,3)
-Adulto	7 (20,5)	ALCOHOL (%)	
		-Si	0 (0)
		-No	34 (100)
SEXO (%)		TABACO (%)	
-Femenino	15 (44,1)	-Si	2 (5,9)
-Masculino	19 (55,9)	-No	32 (94,1)
TIPO (%)		DISLIPEMIA (%)	
-B	28 (82,4)	-Si	1 (2,9)
-T	6 (17,3)	-No	33 (97,1)
SUBTIPO EGIL (%)		OBESIDAD (%)	
-B común	6 (17,6)	-Si	3 (8,8)
-Pre B	22 (64,7)	-No	31 (91,2)
-Pro T	1 (2,9)	ANTECEDENTES PERSONALES DE TROMBOSIS (%)	
-Pre T	1 (2,9)	-Si	0 (0)
-T medular	1 (2,9)	-No	34 (100)
MASA MEDIASTÍNICA (%)			
-No	2 (5,9)		
-Si	32 (94,1)		
TRATAMIENTO (%)			
-SEHOP-PETHEMA 2013	30 (88,2)		
-SEHOP-PETHEMA 2019	3 (8,9)		
-Otros	1 (2,9)		
TRASPLANTE (%)			
-No	27 (79,4)		
-Si	7 (20,6)		

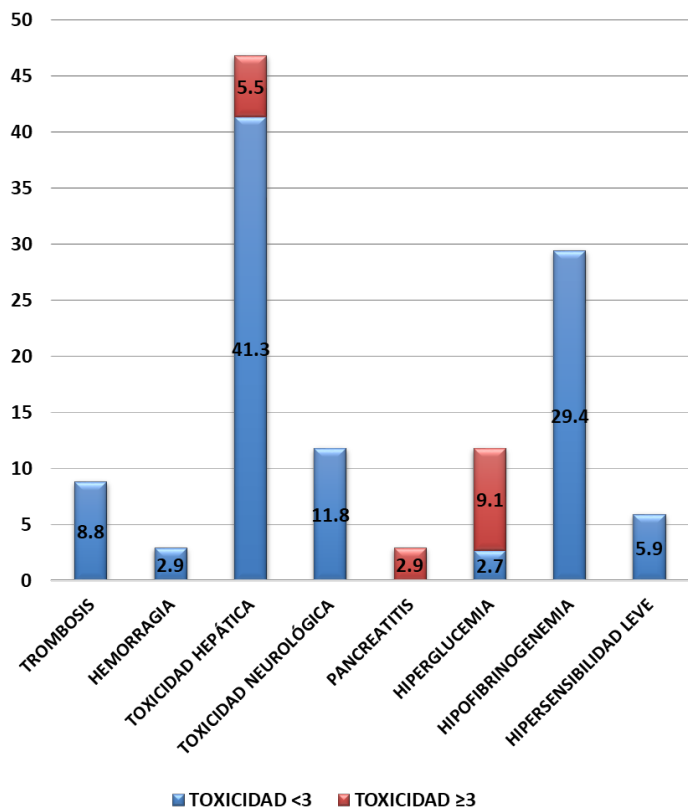


Figura 1: Incidencia y grado de toxicidades secundarias al uso de Asparaginasa pegilada

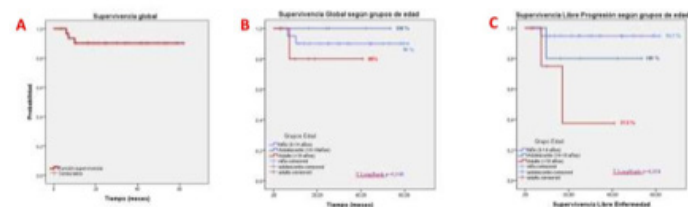


Figura 2. Análisis de supervivencia global (SG) en la serie global (A), según grupos de edad (B) y supervivencia libre progresión (SLP) según grupos de edad (C)

Así mismo, la supervivencia libre progresión (SLP) es muy superior en los adolescentes y niños (estimación del 100% y 94.7%, respectivamente) con respecto a los adultos (37.5%) rozando la significación estadística (Tlogrank p=0.058) (Figura 2.C).

Conclusiones: En nuestra serie la asparaginasa pegilada parece bien tolerada.

- El efecto secundario más frecuente fue la hepatotoxicidad, seguido de la hipofibrinogenemia.
- La monitorización de antitrombina y la administración como profilaxis parece una medida eficaz para disminuir las trombosis.
- El perfil de toxicidad en los adolescentes presenta mayor similitud con la población adulta que con respecto la pediátrica.

PO-229

ENCEFALOPATÍA AGUDA POR METOTREXATO EN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Hernandez De Castro Isabel Asuncion¹, Porro Camarero Alberto¹, Rodriguez De Miñon Carmen¹, Florez Meana Gabriel¹, Lopez De Ugarriza Paula¹, Iglesias Lopez Jose Carlos¹, Palomo Moraleda Pilar¹, Garcia Gala Jose Maria¹, Gonzalez Muñoz Soledad¹, Zanabilli Joud

¹hospital Universitario Central Asturias

Introducción: El metotrexato (MTX) constituye un fármaco quimioterápico que actúa interfiriendo en el metabolismo del ácido fólico, cuyo papel resulta fundamental en la proliferación celular. Una de las principales indicaciones del MTX a altas dosis es la leucemia aguda linfoblástica (LAL). Su administración puede condicionar la aparición de toxicidad neurológica, en forma de meningitis aséptica, mielitis transversa o leucoencefalopatía.

Son factores predisponentes las altas dosis de tratamiento, la administración intratecal y la corta edad. Los posibles mecanismos patogénicos son la activación de receptores NMDA, la alteración en la homeostasis del folato, la liberación de adenosina y la inflamación mediada por interleucina 6. Recientemente se han descrito polimorfismos genéticos en la línea germinal incluyendo variantes en GSTP1, 17 MTHFR y SHMT, que podrían condicionar una susceptibilidad individual.

Presentamos un varón de 15 años con diagnóstico de LAL- B, tratado con MTX por vía intravenosa e intratecal que desarrolla un cuadro neurológico agudo.

Metodos: Revisión retrospectiva de un caso clínico de leucoencefalopatía aguda por MTX en una paciente con LAL-B de nuestro centro.

Resultados: Se trata de un varón de 15 años con diagnóstico de LAL tipo B. Tras una fase de inducción en la que se obtiene remisión completa, se inicia fase de consolidación con MTX intravenoso (iv) a altas dosis (>500mg/m²) y terapia intratecal con hidrocortisona, citarabina y metotrexato. Transcurridos 7 días desde la última administración del tratamiento, el paciente presentó un cuadro de alteración del lenguaje autolimitado. Acudió a Urgencias evidenciándose un pico febril de 38°C y una leve paresia facio-braquial izquierda, con un nivel de conciencia preservado y sin meningismo. Los estudios complementarios consistentes en TC de cráneo con contraste, analítica sanguínea y punción lumbar resultaron anodinos. Tras 12 horas de ingreso, el paciente presentó un deterioro neurológico progresivo con importante bradipsiquia y debilidad en extremidades, que dio paso a un cuadro de estupor y tetraparesia espástica con intenso piramidalismo, requiriendo ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI)

En ese momento se llevó a cabo RM craneal (imagen 1) en la que se observó la presencia de hiperintensidad en secuencia FLAIR de sustancia blanca subcortical fronto-parietal bilateral con intensa restricción de difusión. Dichos hallazgos eran compatibles con una leucoencefalopatía aguda asociada a metotrexato.

Se instauraron medidas de soporte, monitorización multiparamétrica y vigilancia neurológica en UCI. De manera concomitante se administró folinato cálcico iv. a altas dosis. En las siguientes 36-48 horas evolucionó de manera muy favorable. Transcurridos 10 días del inicio de los síntomas fue dado de alta encontrándose asintomático. Un mes después del evento, se realizó RM de control (imagen 2) que muestra gliosis en sustancia blanca bihemisférica con desaparición de la restricción en difusión. A nivel clínico existe una recuperación completa y la exploración neurológica es normal. Finalmente se decidió no administrar nuevos ci-

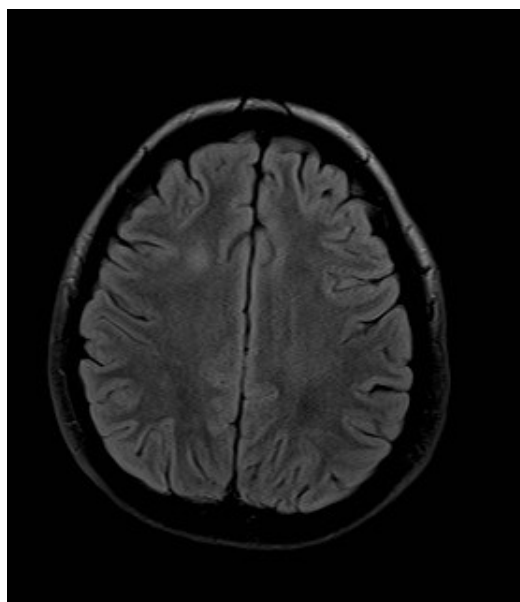


Imagen 1. RM con hiperintensidad en FLAIR

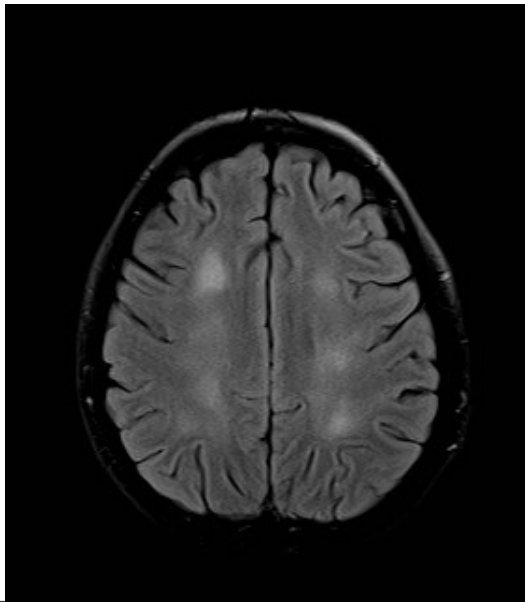


Imagen 2. RM de control

culos de metotrexato, optándose por un esquema basado exclusivamente en mercaptopurina.

Conclusiones: El metotrexato puede cursar con leucoencefalopatía. En neuroimagen es típica la afectación de sustancia blanca subcortical con hiperintensidad en FLAIR y restricción en difusión. Es fundamental la sospecha diagnóstica temprana, pues las primeras 24-48 horas son fundamentales. El manejo se basa en medidas de soporte y habitualmente el pronóstico es favorable. La decisión sobre la reintroducción del fármaco debe ser tomada de manera multidisciplinar, ponderando la severidad del cuadro neurológico con el riesgo de recaída que pueda implicar la retirada.

PO-230

DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE BCR-ABL EN PACIENTES CON LMC: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Peleteiro Raíndo A¹, Melero Valentín P¹, Bao Pérez L¹, Ferreiro Ferro¹, Fernández Mellid E¹, Cadahía Fernández P¹, Mosquera Orgueira A¹, Cid López M¹, Serrano Martín R¹, Vallejo Llamas JC¹, Pérez Encinas MM¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)

Introducción: Conseguir la remisión libre de tratamiento se ha vuelto un nuevo objetivo en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y la discontinuación del tratamiento con fármacos Inhibidores Tirocin Kinasa (ITK) ya se empieza a incorporar en la práctica asistencial, aunque todavía no hay un consenso claro sobre cómo realizarla.

Métodos: Estudio retrospectivo de 35 pacientes diagnosticados de LMC que suspendieron el ITK entre el 9/12/2013 y el 10/11/2021 en nuestro centro. Después de discontinuar se realizó un estrecho control y se procedió a reintroducir el ITK en caso de pérdida de la RMM.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 55 años (31-82). El score de riesgo Sokal fue bajo en 20, intermedio en 9 y alto en 6. Un caso en Fase Acelerada de debut, los demás en Fase Crónica. El ITK recibido en primera línea fue Imatinib en 32 pacientes y Nilotinib en 3; 5 habían recibido IFN previamente. Se discontinuó en primera línea a 27 pacientes y 8 recibieron otros ITK antes de discontinuar. Las causas principales de discontinuación fueron toxicidad (42.86%) y por objetivo (37,14%).

La duración del tratamiento con los ITK previo a la discontinuación fue de 57 a 226 meses (media 11,17 años). Todos los pacientes se encontraban en RM4/5 o más al discontinuar. La duración de la RMP pre-discontinuación fue de 23 - 193 meses (media de 8,85 años). Tras la discontinuación se realizó una vigilancia del transcrito según las recomendaciones actuales.

En la actualidad, 25 pacientes (71,43%) mantienen la RMM o más sin necesidad de reinicio de tratamiento, siendo el seguimiento en 23 de ellos mayor a seis meses post discontinuación y en 12 (34,29%) mayor

de 2 años. La mediana de tiempo post discontinuación sin recidiva molecular es de 16,4 meses (3 - 85).

En 10 pacientes (28,57%) fue necesario reiniciar el ITK, todos por pérdida de RMM (IS>0.1). El tiempo medio desde la discontinuación hasta la pérdida de la RMM fue de 143 días (63-356), sin objetivarse ninguna pérdida de Respuesta hematológica, ni citogenética, ni crisis blástica. El ITK reiniciado fue en 9 pacientes el mismo con el que estaban (8 Imatinib, 1 nilotinib) y en 1 caso se cambió. El tiempo medio desde la discontinuación al reinicio del ITK fue de 161,44 días (74 - 376) y el tiempo medio desde la pérdida de la RMM al reinicio del ITK fue de 15,44 días (9 - 29). Todos los pacientes recuperaron la RMM aproximadamente al mes 2 (días 22 - 85) y 9 de ellos alcanzaron la respuesta previa a la discontinuación (RM4,5) aproximadamente un mes después de alcanzar la RMM (23- 191 días).

No hemos encontrado diferencias entre los pacientes que discontinuaron con éxito y los que no.

En cuanto a los efectos adversos, se ha objetivado síndrome de discontinuación (artralgias y artritis) en 3 pacientes. Además, 5 pacientes han desarrollado dislipemia tras la discontinuación, uno HTA y otro DM 2.

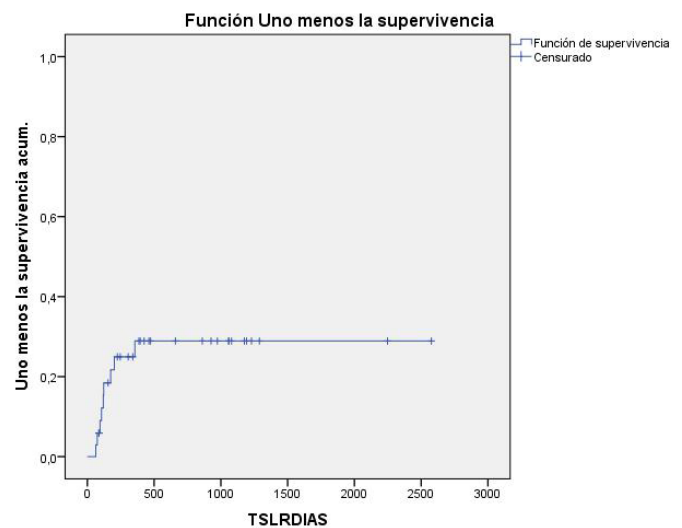


Figura 1: Supervivencia libre de recaída tras discontinuación en meses.

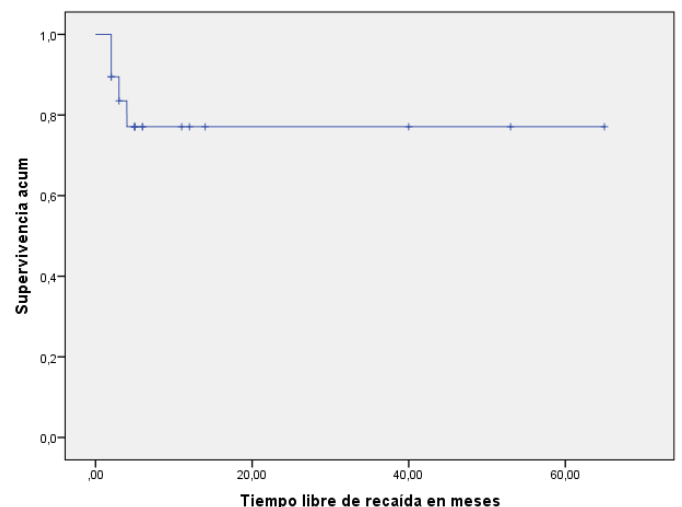


Figura 2: Recaída molecular tras discontinuación en días

Conclusiones: Nuestra experiencia muestra que la discontinuación del ITK es factible y segura en práctica asistencial y que debería ser un objetivo terapéutico en la LMC. Las recidivas son muy precoces y hemos objetivado una buena respuesta a la reintroducción del ITK. Aunque nuestros resultados son aparentemente mejores que lo publicados en los ensayos, no es posible predecir qué pacientes van a recaer, por lo que es necesario aumentar nuestra capacidad de predicción y selección de estos pacientes.

PO-231

ASCIMINIB COMO ALTERNATIVA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA REFRACTARIA O INTOLERANTE AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

González Resina Rita María¹, Herrero Gutiérrez María del Mar¹, Fernández Cuezva Laura¹, Obregón Membreño Jhossyuriel Ellieth¹, Ordás Miguélez Marta Sofía¹, López Gómez Pablo Estuardo¹, López Peña Amaia¹, Rodríguez Lefler Carmen¹, Civeira Marín María¹, Villaroya Martínez Laura¹, Etxebarria Bahillo Leire¹, Monleón Gil Rafael¹, Caballero Navarro Gonzalo¹, Izquierdo García Isabel¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Asciminib es un inhibidor alostérico específico de BCR-ABL1 que actúa uniéndose al bolsillo del miristoilo de la proteína dando lugar a su conformación inactiva. El mecanismo de acción es diferente al del resto de los inhibidores de la ABL1 cinasa (ITC). Su uso está centrado en pacientes con LMC Ph positivo en fase crónica resistentes o intolerantes al menos a 2 ITC previos o con la mutación T315I.

Objetivo: Analizar de forma retrospectiva la situación clínica y analítica de dos pacientes tratados con Asciminib en nuestro centro dentro del programa de uso expandido tras su aprobación por la FDA.

Caso clínico 1: Varón de 63 años diagnosticado en 2010 de LMC en fase crónica que ha presentado intolerancia a distintos ITC manteniendo en todo momento una respuesta molecular mayor (RMM). De manera cronológica, ha estado en tratamiento con Imatinib, Dasatinib, Nilotinib. Como complicaciones ha presentado, respectivamente, edemas, derrame pleural tanto unilateral como bilateral y trombosis venosa profunda de miembro inferior. En 2021 se objetivó una pérdida de respuesta molecular y se realizó un estudio mutacional de resistencia a los ITC, que fue negativo. Se decidió iniciar Asciminib en septiembre de 2021, alcanzando una RMM a los 3 meses. En febrero de 2022 presentó como complicación un empiema y por ello se retiró el fármaco, perdiendo la respuesta molecular en abril. Tras estabilización, se reinició Asciminib en mayo, pendiente de nuevo control de biología molecular.

Caso clínico 2: Varón de 47 años con diagnóstico de LMC en fase crónica en 1991. Recibió tratamiento con Hidroxiurea, Interferón, Auto-transplante, Imatinib, Alotrasplante de Cordón Umbilical, Dasatinib, Nilotinib y Ponatinib. No alcanzó Respuesta Molecular mantenida con ninguno de ellos, y el Ponatinib se suspendió por hepatotoxicidad grado 4. El estudio de resistencias realizado en 2021 fue positivo para la mutación G250E, que confiere resistencia in vitro a todos los ITC. En octubre de 2021 inició tratamiento con Asciminib alcanzando RMM a los 3 meses. Actualmente el paciente mantiene la respuesta molecular, con buena tolerancia al fármaco y sin alteraciones analíticas.

Conclusiones: Nuestros resultados se alinean con los datos obtenidos en los ensayos clínicos publicados, mostrando Asciminib como una buena opción terapéutica en pacientes refractarios o intolerantes a otros ITC, con buen perfil de tolerancia y seguridad.

SEHH - LINFOMAS

PO-232

IMPACTO EN TOXICIDAD, SUPERVIVENCIA Y CONSUMO DE RECURSOS DEL EMPLEO DEL CUESTIONARIO PRO-CTCAE PARA RECOGER LOS RESULTADOS EN SALUD REPORTADOS POR EL PACIENTE (PROMS) EN PACIENTES CON LINFOMA QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO INTRAVENOSO.

Ramos Cillan Sergio¹, Barreras Ruiz Natalia¹, Castillo Bazan Eva¹, Riesco Miriam¹, Urrutia Celia¹, Herrero Gonzalez Antonio¹, Pascual Martinez Adriana², Lopez Garcia Alberto¹, Perez Saenz Maria Angeles¹, Morillo Giles Daniel¹, Askari Askari Elham¹, Prieto Pareja Elena¹, Llamas Sillero Pilar¹, Becares Javier¹, Barriocanal Carla¹, Del

Olmo Marta¹, Short Apellaniz Jorge¹, Arcos Campillo Javier¹, Cordoba Mascañano Raul¹

¹hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz; ²hospital Infanta Elena

Introducción: La información proporcionada por los pacientes (PROMs) todavía no es una realidad en la práctica clínica. Existen diferentes cuestionarios centrados en evaluar calidad de vida (QoL), estado funcional o carga sintomática. La hipótesis de este trabajo es que integrar los PROMs en la atención de los pacientes oncohematológicos puede mejorar su estado de salud y pronóstico asociando un mejor empleo de recursos.

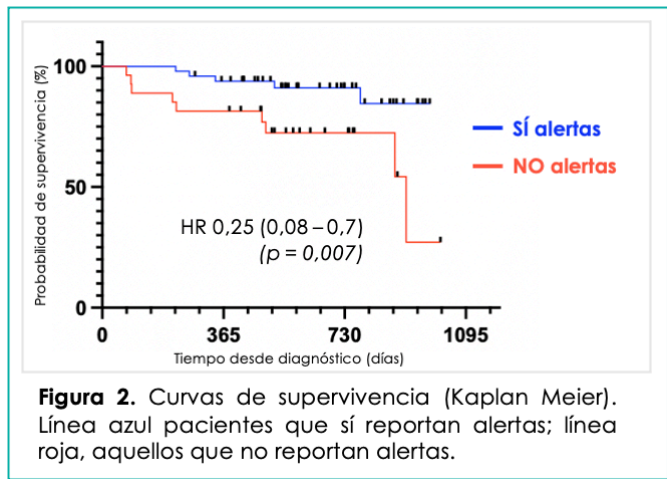
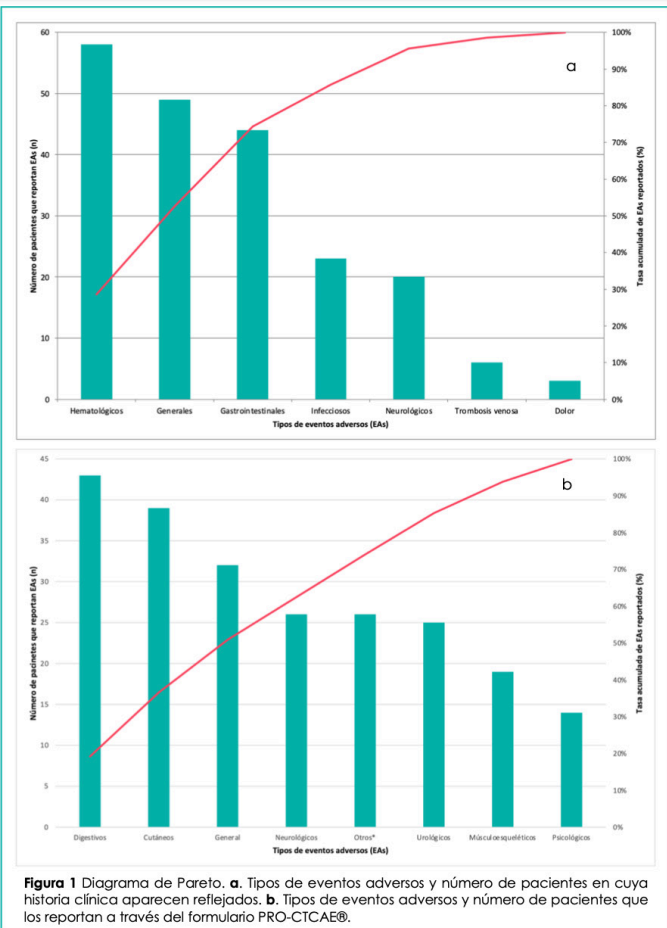
El objetivo primario del estudio es comparar los eventos adversos (EAs) recogidos en la historia clínica y los reportados por los pacientes a través de un cuestionario validado (PRO-CTCAE®). Los objetivos secundarios incluyen buscar asociación entre la inclusión en el programa y la reducción de las visitas a Urgencias y hospitalizaciones y valorar su posible asociación con un aumento de supervivencia.

Métodos: Se han analizado los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que requiriesen quimioterapia intravenosa entre enero de 2019 y diciembre de 2020. La inclusión en "E-Res Salud", el programa de resultados en salud basado en valor, utilizando PROMs se ofreció a partir de enero de 2020. Los pacientes incluidos en 2019 y los que reusaron el programa han sido considerados grupo control. El análisis estadístico se ha realizado con IBM-SPSS-Statistics.

Resultados: Se incluyeron 142 pacientes cuyas características se muestran en la Tabla 1. Setenta y seis pacientes (53,5%) reportaron síntomas a través de formularios PROMs. Los EAs que más recogieron los médicos fueron hematológicos (76,1%), generales (73,9%), gastrointestinales (59,9%) e infecciones (43,7%). Cuando los pacientes respondían el formulario, los EAs de mayor intensidad más frecuentemente reportados fueron generales (31,6%), genitourinarios (26,3%), gastrointestinales (23,7%), neurológicos (15,8%) y cutáneos (13,2%) (Figuras 1a y 1b). Los pacientes incluidos en el programa que reportaban PROMs presentaron menos síntomas generales (64,5% vs. 84,8%; p<0,05) y complicaciones infecciosas (30,3% vs. 59,1%; p<0,05). Se ha demostrado asociación entre la inclusión en el programa PROMs y una menor proporción de visitas a Urgencias (34,2% vs. 60%; p = 0,003). El único grupo de síntomas que se asoció con un aumento de visitas a Urgencias fueron los cutáneos (p=0,027). Se ha encontrado diferencia en el número de visitas a Urgencias entre los pacientes que estando en el programa reportaron síntomas de mayor intensidad, frecuencia o impacto en calidad de vida y los que reportaron EA leves

Tabla 1. Características clínicas y demográficas al momento de iniciar seguimiento.

Pacientes (n)	142
Edad al diagnóstico (mediana, [max-min])	61 [23 – 91]
Sexo	
Hombre (n, %)	72 (50,7%)
Mujer (n, %)	70 (49,3%)
ECOG	
ECOG 0-1	86,6%
ECOG 2-3	11,2%
ECOG 4	2,1%
PROMs (n), (%)	76 (53,5%)
no PROMs (n), (%)	66 (46,5%)
Diagnóstico	
LBDCG	46 (32,4%)
Linfoma foliular	42 (29,6%)
Linfoma de Hodgkin	26 (18,3%)
Otros	17 (12,0%)
Linfoma del manto	7 (4,9%)
Leucemia linfática crónica	4 (2,8%)
Esquemas terapéuticos	
R-CHOP	61 (43,0%)
Otros	21 (14,7%)
Rituximab x4	19 (13,4%)
ABVD	16 (11,3%)
R-Bendamustina	14 (9,9%)
R-miniCHOP	7 (4,9%)
BEACOPP	4 (2,8%)
Línea de tratamiento	
1a línea	120 (84,5%)
2a línea	13 (9,2%)
3a línea	8 (5,6%)
4a línea	1 (0,7%)



Conclusiones: La valoración exhaustiva de los síntomas permite proporcionar cuidados personalizados y mejorar la calidad de vida y la supervivencia del paciente. Este trabajo establece relación entre empleo de PROMs y uso de recursos en pacientes con linfoma. La inclusión de más pacientes y el seguimiento longitudinal de los mismos permitirá obtener información específica por subtipo de linfoma.

Declaramos no presentar ningún conflicto de interés a la hora de presentar esta comunicación.

PO-233

ESTUDIO PROSPECTIVO, NO CONTROLADO, SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y LA PERCEPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS UTILIZANDO LA HERRAMIENTA HM-PRO COMO MEDIDA DE RESULTADOS EN SALUD REPORTADOS POR LOS PAIENTES (PROM) EN PACIENTES CON LINFOMA MIENTRAS RECIBEN QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA.

Castilla García Lucía¹, Ramos Cillán Sergio², López García Alberto², Montes Casado Nuria³, Barreras Ruiz Natalia⁴, Castillo Bazán Elena⁴, Riesco Ovelar Míriam⁵, Urrutia Rodríguez Celia⁵, Pascual Martínez Adriana², Herrero González Antonio⁶, Perez Saenz Maria Angeles², Morillo Gilles Daniel², Askari Askari Elham², Prieto Pareja Elena², Llamas Sillero Pilar², Becares Martínez Javier⁴, Barriocanal Carla⁷, Del Olmo Marta⁷, Short Apellaniz Jorge⁷, Arcos Campillo Javier; Córdoba Mascuñano Raúl⁸

¹Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.; ²Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Jiménez Díaz; ³Hospital Universitario La Princesa; ⁴Farmacia. Hospital Universitario Jiménez Díaz; ⁵Oncohealth. Hospital Universitario Jiménez Díaz; ⁶IT & Big Data; ⁷UICO Clinical and Organizational Innovation Unit; ⁸Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La recopilación electrónica de resultados reportados por los pacientes (PROM) se está generalizando en la asistencia sanitaria para medir y recopilar de manera objetiva la experiencia subjetiva del paciente durante su enfermedad. HM-PRO es una herramienta de PROM validada en pacientes con neoplasias hematológicas. **OBJETIVOS:** Analizar el patrón de efectos adversos reportados por los pacientes con linfoma del tratamiento de quimioterapia intravenosa (QT IV) y su impacto en la calidad de vida a lo largo del tiempo. **MÉTODOS:** De los 200 pacientes incluidos en el programa de evaluación de resultados en salud, se recogieron 83 pacientes con diagnóstico de linfoma y con al menos dos cuestionarios respondidos durante el período 2020-2022. Los cuestionarios HMPRO se enviaron electrónicamente a través del portal del paciente del hospital antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, a los 3, 6, 12 meses y un año después de comenzar la QT. **RESULTADOS:** Los datos demográficos de nuestra población se muestran en la Tabla 1. La edad en el diagnóstico no influye en ningún parámetro salvo en el estado físico donde sí hay diferencias significativas (p=0,002) en probable relación con una mayor fragilidad en este subgrupo de pacientes mayores. Sin embargo, los efectos secundarios del tratamiento, y los síntomas asociados a la enfermedad son tolerados de manera similar independientemente de la edad. Los hombres se ven menos afectados en la alimentación y presentan una menor carga sintomática durante el tratamiento que las mujeres. La afectación de las esferas social y emocional son similares en ambos sexos. Los síntomas relacionados con la enfermedad o el tratamiento mejoran a partir de los 6 meses desde el inicio de la QT (p<0,04). El estado físico, la alimentación y la vida social también mejoran de manera significativa pero a partir del año (p<0,05). Esto no ocurre en la esfera emocional aunque sí existan una tendencia; probablemente debido a que las secuelas psicológicas son más complejas de tratar a corto plazo (figura 2). **CONCLUSIONES:** Es importante la recopilación de los efectos secundarios de la QT para hacer una medicina más individualizada. Los pacientes mayores sufren un mayor deterioro del estado físico pero los síntomas asociados al tratamiento, su salud emocional y su vida social no se ven más afectadas que en el resto de la población. Los síntomas secundarios del linfoma así como la toxicidad producida por la QT afectan la calidad de vida de manera relevante durante el primer año desde el diagnóstico mejorando posteriormente significativamente hasta su situación basal (figura 3). Parece que la QT no afecta de manera indefinida la calidad de vida de los pacientes hematológicos.

(p<0,05). No se ha encontrado asociación entre la participación en el programa y el número de ingresos o consultas no programadas. Al analizar la relación entre el tiempo de respuesta (vs. >48h) a las alertas por síntomas de alta intensidad y el número de visitas a Urgencias se ha observado también tendencia a la significación estadística. La intervención precoz que permite el sistema de alertas derivado del reporte de síntomas graves podría influir en la supervivencia. Se objetiva una reducción del riesgo de muerte del 75% entre los pacientes que reportan alertas frente a los que no lo hacen (HR 0,25 [0,08-0,7]; p =0,007) (Figura 2).

Tabla 1. Datos demográficos.		<45 AÑOS	45-70 AÑOS	>70 AÑOS
N (%)	83 (100%)	13 (15.66%)	54 (65.06%)	16 (19.27%)
Género	Masculino	9 (10.84%)	30 (35.14%)	8 (9.63%)
	Femenino	4 (4.82%)	24 (28.91%)	8 (9.63%)
Duración del tratamiento quimioterápico (días)		211 (246-176)	155 (172-138)	205 (236-174)
ECOG*		0.08 (0.16-0)	0.69 (1.03-0.35)	1.19 (1.47-0.91)
CIRS [§]		4.89 (7.68-2.1)	6.72 (8.03-5.41)	13.90(16.81-11.01)
LINFOMA (N)	LLC ¹	0	3	0
	LF ²	2	14	4
	LBDCG ³	1	20	7
	LH ⁴	10	6	1
	LCM ⁵	0	1	2
	LZM ⁶	0	4	1
	LC ⁷	0	2	0
	LT ⁸	0	4	1

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. § Cumulative Illness Rating Scale.
- 1 Leucemia linfática crónica. 2 Linfoma folicular. 3 Linfoma B difuso de célula grande. 4 Linfoma de Hodgkin. 5 Linfoma de células del manto. 6 Linfoma de la zona marginal. 7 Linfoma cutáneo. 8 Linfoma T.

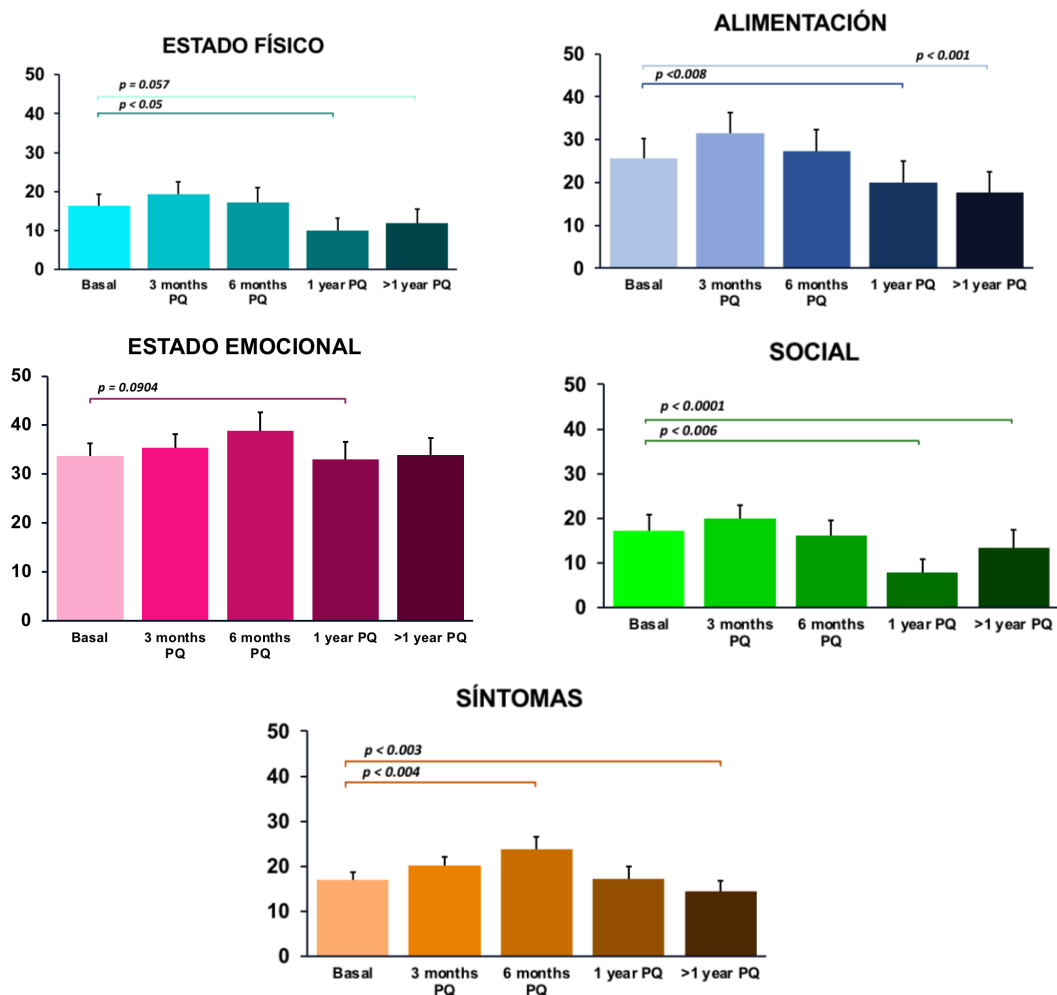


Figura 1. Diagrama de barras.

Modelo generalizado anidando paciente a la variable tiempo. Se ha considerado la autocorrelación temporal con la función AR1.

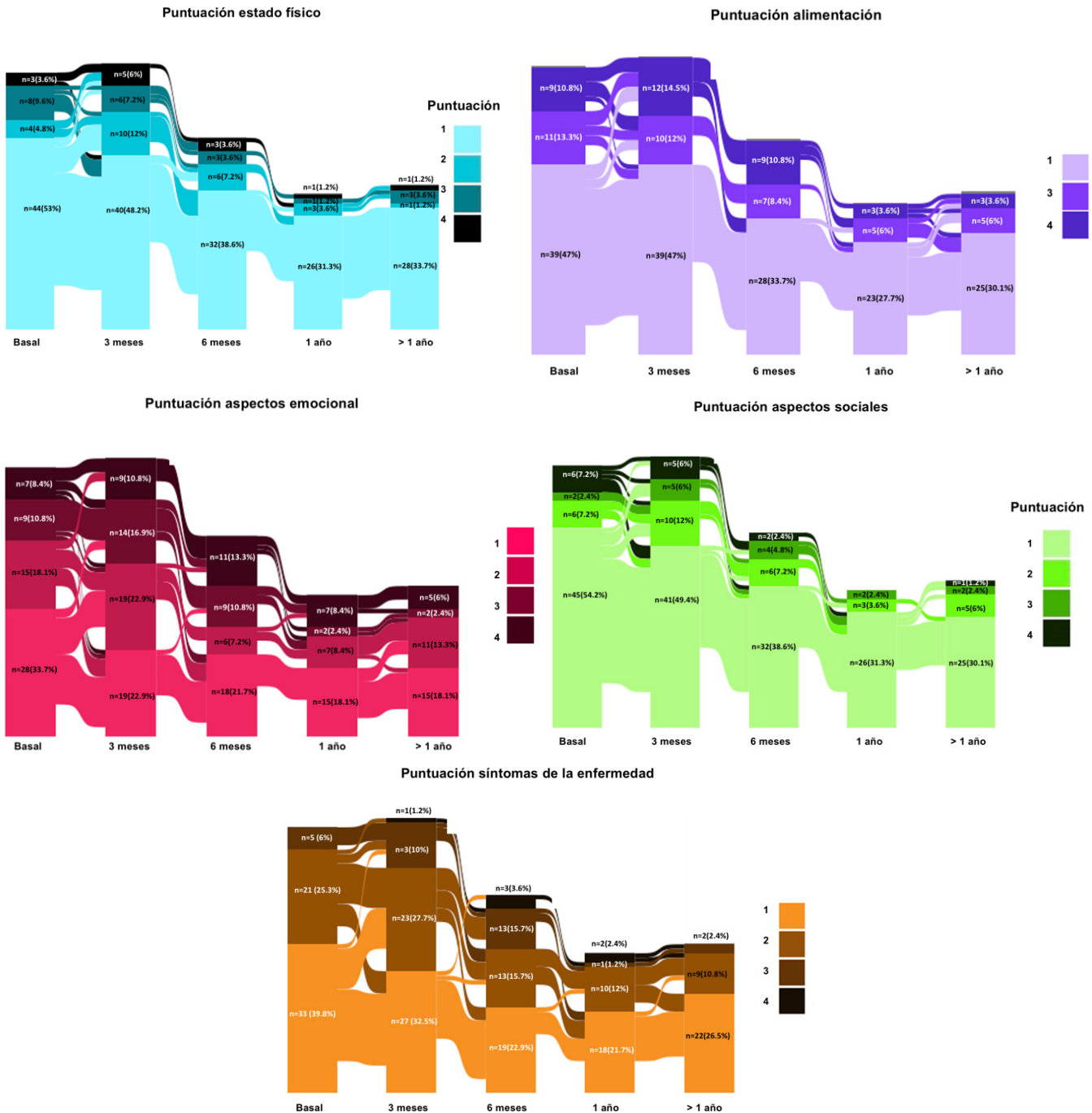


Figura 2. Diagramas de Sankey.
 Puntuación 1: bajo impacto, 2: moderado impacto, 3: alto impacto, 4: muy alto impacto.

PO-234

MONITORIZACIÓN PILOTO DE ARNm DE BCL2, BCL6 Y C-MYC EN EXOSOMAS DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B Y LINFOMA FOLICULAR EN TRATAMIENTO.

Alcaraz Raquel¹, Labrador Jorge¹, Díaz-Gálvez Francisco Javier¹, Saiz-López Patricia¹, Saiz-Rodríguez Miriam¹, Cuevas María Victoria¹, Álvarez Rodolfo¹, González-López Tomás José¹, Lista-Araujo María Teresa¹, Hermida Gerardo J.¹, Serra, Fe¹, Azibeiro Raúl¹, García-Díaz Covadonga¹, Olazabal Juan¹, Dueñas Virginia¹, De Vicente María Pilar¹, Cuevas Beatriz¹

¹Hospital Universitario de Burgos

Introducción: El tipo más común de linfoma en adultos es el linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) seguido del linfoma folicular

(LF). En la práctica clínica la monitorización de esta patología se realiza mediante pruebas de imagen. Sin embargo, estas técnicas presentan dificultades para la detección de enfermedad mínima residual. Por esta razón la biopsia líquida se presenta como un medio útil para este fin.

Los exosomas son pequeñas vesículas de membrana lipídica circulantes secretadas por numerosos tipos de células que albergan proteínas y material genético.

Entre los genes involucrados en el linfoma se encuentran *bcl2*, *bcl6* y *c-myc*. *bcl2* y *bcl6* codifican proteínas antiapoptóticas y el gen *c-myc* es un oncogén involucrado en la activación del ciclo celular y, predictor de un comportamiento clínico más agresivo y de una baja respuesta a la terapia.

Objetivo: Monitorizar los niveles de ARNm de los genes *bcl2*, *bcl6* y *c-myc* en exosomas de biopsias líquidas de pacientes con LDCG-B y LF al inicio del tratamiento con R-CHOP ó R-DA-EPOCH y en el ciclo 3.

Metodología: Se recogió una muestra de sangre periférica de pacientes de nuevo diagnóstico de LDCG-B y LF al inicio y en el ciclo 3 de tratamiento.

Los exosomas se aislaron del plasma utilizando el kit de extracción de Invitrogen y se cuantificaron mediante el sistema PS Capture. El material genético se aisló mediante Total Exosome RNA + Protein isolation de Invitrogen. Por último, se retrotranscribieron 100 ng del extracto de ARN con el kit First-strand cDNA Synthesis de Roche.

La amplificación del material se realizó mediante PCR tiempo real (RT-PCR) por duplicado para cada muestra en los ciclos 1 y 3. Los niveles de ARNm de *bcl6*, *bcl2* y *c-myc* se evaluaron mediante su presencia o ausencia.

Resultados: La muestra estuvo compuesta por 9 hombres y 5 mujeres siendo LDCG-B el diagnóstico predominante con 11 casos. El grupo no presentó comorbilidades asociadas.

Lograron aislarse exosomas tanto en el diagnóstico como en el ciclo 3 mediante kits comerciales y su concentración disminuyó en un 98% de los pacientes entre ambos tiempos de muestra cuando se realizó su cuantificación.

Se obtuvieron concentraciones bajas de ARNm pero de calidad en todas las muestras. Se detectó presencia de los tres marcadores tanto en el diagnóstico como en el ciclo 3 en todos los pacientes. Además, se observó un retraso en la aparición de las curvas en ambos ciclos manteniendo las condiciones de amplificación lo que sugiere una disminución de su expresión.

Conclusiones: Es posible aislar exosomas mediante kits comerciales del plasma de pacientes con LDCG-B y LF variando su concentración entre el diagnóstico y el ciclo 3 de tratamiento. Además, fue posible aislar ARNm mediante kits comerciales de los exosomas en los que se detectó *bcl-2*, *bcl6* y *c-myc* mediante RT-PCR presentando diferencias en el ciclo de aparición entre ambas muestras temporales analizadas.

Trabajo financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 2246/A/2020).

PO-235

ESTUDIO GENÓMICO EN PACIENTES CON LINFOMA B ALTO GRADO QUE HAN RECIBIDO TERAPIA CART ANTI-CD19.

Muñiz Paula¹, Diaz-Crespo Francisco JAVIER², Bailén Rebeca¹, Chicano Maria¹, Suarez Julia³, Oarbescoa Gillen¹, Gómez-Centurion Ignacio¹, Andres-Zayas Cristina¹, Gómez Isabel⁴, Triviño Juan Carlos⁵, Carbonell Diego¹, Menárguez Javer;Dínez-Martín José Luís¹, Kwon Mi¹, Buño Ismael¹, Bastos-Oreiro Mariana¹, Martínez-Laperche Carolina¹

¹Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IiSGM; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IiSGM; ³Unidad de Genómica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IiSGM; ⁴Medicina Nuclear. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IiSGM; ⁵Sistemas Genómicos

Introducción: La caracterización genómica de los linfomas B agresivos mediante paneles de NGS está adquiriendo cada vez mayor importancia diagnóstica y pronóstica. La terapia CAR-T se ha convertido en el estándar de tratamiento, para pacientes refractarios recaídos (r/r) con estos linfomas. El objetivo de este estudio es aplicar un panel de NGS a los pacientes con un linfoma B agresivo r/r previo a la infusión de células CAR-T y así evaluar sus características genómicas y su correlación con la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)

Material y Métodos: Se seleccionaron 16 pacientes tratados con células T CAR anti-CD19 en nuestro centro según disponibilidad de muestra de tejido para fijado (FFPE) previo a la infusión CART (media 184 días (15-400)). En la tabla 1 se muestran las características clínicas principales. Se utilizó un panel *custom* de enriquecimiento por captura (Twist, USA) de 134 genes. La secuenciación se realizó en un NextSeq (Illumina, San Diego, CA). La profundidad media fue de 800x. Se estudiaron aquellas variantes presentes en más de un 5% de la muestra. El análisis bioinformático se efectuó mediante el *software* de Gensystems (SSGG, España). El grado de patogenicidad de cada variante se valoró en base al *score* ACMG. Para la clasificación genética se utilizaron los artículos (PMID: 29955182 y 29641966) (Clasificación A (BN2, N1, EZB, MCD; Clasificación B (C1, C2, C3, C4 Y C5)).

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 200 (17-195) días, la SLP a 1 y 3 meses fue de 73% y 35% respectivamente y la SG a los 6 meses fue de 56%. Se detectaron 220 variantes en 61 genes, la mediana de variantes por muestra fue 16 (rango: 2-45 Los genes más

frecuentemente mutados fueron *CREBBP* (43.7%), *KMT2D* (37.5%), *TP53* (37.5%) y *TNFRSF14* (31.2%). En la figura se representan aquellos genes que afectan a más de un paciente (n=31 genes, Figura 1). Conseguimos clasificar el 88% (14/16) de los casos en alguno de los subgrupos genéticos: Clasificación A; 4 BN2 y 8 EZB. Clasificación B. 3 en C1, 7 en C3 y 3 en C4. No se observaron diferencias entre la progresión y el número de genes o número de variantes. Se observa tendencia a mayor **progresión al mes** en el C4 vs. otros (67% vs. 18% p=0.09), y con la presencia de variantes en los siguientes genes. *CD58* (100% vs. 40% p=0.09), *SGK1* (40% vs. 0% p=0.09). Se observa tendencia a presentar menor progresión al mes cuando están presentes variantes en: *KMT2D* (0% vs. 50% p=0.08), *TNFRSF14* (0% vs. 50% p=0.08). Hubo menor **tasa de respuesta completa a los 3 meses** cuando están presentes variantes en *TP53* (0% vs. 56% p=0.04), Observamos mayor tasa de respuestas completas en C3 (67% vs. 12.5% p=0.03). Se observa una tendencia a **mayor SLP** cuanto están presentes variantes en *BCL2* (100% vs. 15% p=0.05 y en *ETS1* (100% vs. 12.5% p=0.05). Se observa una **mayor SG** cuanto están presentes variantes en *CD58* (75% vs. 17% p=0.06 y en *ETS1* (100% vs. 12.5% p=0.05).

Conclusión: En vida real mediante el uso de un panel de NGS *custom*, somos capaces de agrupar a los pacientes con linfoma B r/r en los "diferentes clusters genéticos" y correlacionar estos grupos, así como alteraciones genéticas con la respuesta y el pronóstico de estos pacientes. Estamos ampliando nuestra serie para consolidar nuestros resultados.

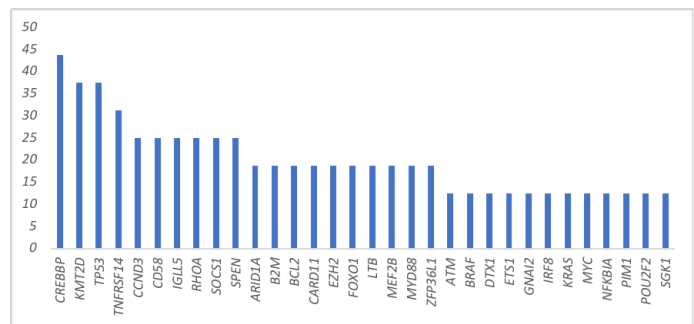


Figura 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos (N=16)

Subtipo, No. (%)	
LBDCG	12 (75)
LFT	3 (18.7)
Linfoma mediastínico	1 (6.3)
Edad, años	
Mediana (rango)	56 (2975)
65 o mayor, No. (%)	3 (18,7)
Genero, No. (%)	
Varón	10 (62.5)
Mujer	6 (37.5)
CART anti-CD19 No, (%)	
Axi-cel	9 (56.2)
Tisa-cel	7 (43.8)
SLP	
1 mes	73%
3 meses	35%
SG	
6 meses	56%

PO-236

PAPEL DE LA DELECCIÓN DE 17P EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON INMUNOQUIMIOTERAPIA

Alonso Castronuño David¹, Navarro Bailón Almudena¹, Alejo Alonso Elena¹, Navarro García José María¹, Gómez Úbeda Sandra P.¹, Hernández Sánchez Alberto¹, Puertas Martínez Borja¹, García Jaén Pablo¹, Zapata Tapia Evelyn¹, Puerta Vázquez Carlos¹, Blanco Muñoz Oscar¹, Díaz González Luis G.¹, Tamayo Alonso M. Pilar¹, García Álvarez María¹, Cabero Martínez Almudena¹, Caballero Barrigón M. Dolores¹, Martín García-Sancho Alejandro¹, Gutiérrez Gutiérrez Norma¹, Alcoceba Sánchez Miguel¹

¹hospital Clínico Universitario De Salamanca

Introducción: En los últimos años, las alteraciones moleculares en el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) han cobrado relevancia en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes, hasta el punto de definir entidades propias, como es el caso de los linfomas de alto grado con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* (doble o triple hit). Si bien los reordenamientos de *MYC* y *BCL2* tienen un valor pronóstico establecido, existe poca información sobre el valor de la delección de 17p [del(17p)], habiéndose analizado por lo general en series cortas o bien con tratamientos heterogéneos.

Materiales y métodos: Se han incluido 107 pacientes consecutivos diagnosticados de LDCBG de 2014 a 2021 en nuestro centro que recibieron tratamiento de primera línea basado en inmunoterapia y que contaban con información al diagnóstico de la del(17p) mediante FISH (Vysis, Abbot). Se excluyeron del análisis los linfomas de alto grado doble o triple hit. El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM-SPSS statistics-22.

Resultados: Las características de los pacientes se encuentran recogidas en la tabla 1. La del(17p) se detectó en 15 casos (14%), observán-

TABLA 1

	Muestra total (n=107)
Mediana de edad (rango)	64,76 (28-88)
Varones/Mujeres	46 (43%) / 61 (57%)
Beta-2-microglobulina elevada	75 (70%)
LDH elevada	70 (68%), n=103
ECOG-PS ≥2	15 (16%), n=93
Estadio III/IV	75 (72%), n=103
Masa Bulky	39 (36%)
Afectación extranodal	81 (76%)
Afectación extranodal >1 región	41 (38%), n=104
IPI 3-5	39 (51%), n= 103
Fenotipo no-GCB	62 (58%)
Doble expresor (MYC y BCL2)	40 (37%), n=94
BCL2 reordenado	16 (15%)
MYC reordenado	5 (5%)
BCL6 reordenado	27 (25%)
del(17p)	15 (14%)
Respuesta a la 1ª línea:	
○ RC	73 (68%)
○ RP	8 (8%)
○ Progresión	21 (19%)

GCB: célula B del centro germinal; RC: remisión completa; RP: respuesta parcial

TABLA 2

	SLP a 2 años		p-valor (M)		Hazard Ratio, 95% CI
	n	%	p-valor (U)	p-valor (M)	
IPI					
0-2	51	88%	0,002	0,001	5,386 (1,912-15,173)
3-5	52	59%			
Célula origen					
GCB	45	66%	0,23	0,53	
No-GCB	62	79%			
Doble expresor					
No	59	80%	0,07	0,51	
Si	35	62%			
FISH BCL2					
No	93	79%	0,001	0,001	6,282 (2,058-19,172)
Si	14	42%			
FISH BCL6					
No	78	72%	0,98	0,23	
Si	27	81%			
FISH MYC					
No	102	76%	0,046	0,026	4,549 (1,204-17,188)
Si	5	0%			
FISH del(17p)					
No	92	76%	0,21	0,73	
Si	15	58%			

GCB: célula B del centro germinal.

dose de forma concomitante en 5 casos con la traslocación de *BCL6*, en 2 casos con *BCL2* y en un caso con *MYC*.

Tras una mediana de seguimiento de 38 meses, los pacientes con del(17p) presentaron una menor supervivencia libre de progresión (SLP) a los 2 años que aquellos sin esta alteración (58% vs. 76%, p=0,21), si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La del(17p) tampoco influyó de forma significativa sobre la respuesta a la primera línea ni sobre la supervivencia global. En el análisis multivariante, un valor del Índice Pronóstico Internacional (IPI) >2 (HR 5,4, 95% CI 1,9-15,2), la traslocación de *BCL2* (HR 6,3, 95% CI 2,1-19,2) y la traslocación de *MYC* (HR 4,5, 95% CI 1,1-17,2) se asociaron de manera independiente con una menor SLP (Tabla 2).

Conclusiones: En nuestra serie, la del(17p) no tuvo un impacto pronóstico significativo en pacientes con LDCBG tratados en primera línea con inmunoterapia, al contrario que las traslocaciones de *BCL2* o *MYC*. El tamaño muestral y la baja incidencia de la alteración del(17p) no nos permite obtener conclusiones definitivas. Está en marcha un estudio retrospectivo para confirmar los hallazgos en una cohorte más amplia de pacientes.

Financiación: PI21/00109

PO-237

CLINIC, DIAGNOSIS, AND LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PRIMARY EXTRANODAL DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA OF THE BONE MARROW (DBCL BM)

Lepkov Sergey¹, Tumyan Tumyan², Borisovckay Svetlana³, Subortseva Irina⁴, Kolomeytsev Oleg², Zakharov Oleg⁵, Blagova Maria⁵, Semenova, Anastasiy², Kuprihina Natalia², Tupicina Daria², Gavrilina Natalia³, Manuilova Olga³, Ivashenco Roman³, Lazarev Igor⁶, Trishina Viktoria¹, Ivanova Valentina⁶, Savkina Kira³, Ettinger Olga¹, Nikitin Igor¹

¹Russian National Research Medical University named N. I. Pirogova; ²National Medical Research Center for oncology named N.N. Blokhina; ³City Clinical Hospital named V.M. Buyanov; ⁴National Medical Research Center for Hematology; ⁵City Clinical Hospital No. 40; ⁶City Clinical Hospital named S.P. Botkin

Introduction: In aggressive NHL, the clinical picture is determined by the primary localization of the tumor and the degree of its spread. Primary bone marrow lymphoma (PBML) is an extremely rare clinical and immunomorphological form of DBCL. The real clinical and biological characteristics of this form of lymphoid tumor are not well defined. Diagnostic criteria of DBCL PM almost absent, as it is an isolated infiltration by tumor cells of bone marrow without any signs of lesions outside of it. Objective. To present clinical observations of 7 pts with DBCL PM Materials and Methods . Over the past 11 years (2011-2022), we observed 7 pts aged 52 to 73 years (median 63 years) 1 male and 6 female. All pts were observed with a diagnosis of fever of unclear genesis for 6 to 11 months before the diagnosis DBCL PM. Body temperature rises from 37.5 to 39 o C were noted. Microbiological and virological confirmation of infection was not obtained. All pts had normochromic anemia . Erythrocytes was from 2.2- 3x10¹²/l, Hb level - 56- 97g/dl. Platelet count was from 52-110x10¹¹/l, leukocyte count - 2-4.4x10⁹/l. LDH levels ranged from 2 to 5 norms. No volumetric masses were detected in the pts by PET-CT. We examined the bone marrow aspirate and the material by bone marrow biopsy. Myelogram counting in the bone marrow specimen of only 1 of 7 pts revealed 23% of medium- and large-sized tumor cells with blast-like

morphology. Focal bone marrow lesions with the typical pattern of diffuse B-big cell lymphoma (GCB type in 5 patients, non-GCB in the other two) were detected in the trepan biopsy specimen of the iliac bone in all 7 patients. Retrospective analysis suggests that body temperature was B-symptoms of DLCLPM. Pts were started on the R-CHOP regimen. After the first course of R-CHOP 1 pt was complicated by pneumonia and in 2 case - lightning sepsis, with fatal outcome. Five pts underwent 6-8 cycles of R-CHOP with complete regression of the tumor in the bone marrow. Pts remained in complete remission at follow-up from 24 to 50 months after R-CHOP therapy. Conclusions. The leading symptom in DBCL PM was fever with elevations of body temperature above 38 oC or higher and 1-3 rostral cytopenia. Bone marrow trepan biopsy should be performed in patients with fever of unclear genesis, with an unspecified situation for more than 8 weeks. Immunochomiotherapy should be performed with adequate accompanying therapy including colony stimulating factors due to cytopenia and high risk of infectious complications.

PO-238

CARACTERÍSTICAS DE LOS LINFOMAS B AGRESIVOS CON MYC REORDENADO

Ortuzar Ariana¹, Chicano María¹, Díaz-Crespo Francisco¹, Muñiz Paula¹, Martín-Rojas Reyes María¹, Gómez-Centurión Ignacio¹, Menarguez Javier¹, Kwon Mi¹, Díez-Martín José Luis¹, Buño Ismael¹, Martínez-Laperche Carolina¹, Bastos-Oreiro Mariana¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción: el reordenamiento de MYC (MYC-R), marcador genético y evento iniciador del Linfoma de Burkitt (LB) se ha descrito en un **5-15% de Linfomas B difusos de célula grande (LBDCG)** y un **30-60% de Linfomas B de alto grado (LAG)**. En el LB MYC se yuxtapone con un gen de inmunoglobulina (IGH; IGK/IGL) pero en el LBDCG y LAG son frecuentes los partners no-IG. El impacto pronóstico del partner de MYC en los linfomas B agresivos (LBa) no-LB es controvertido. Objetivo: describir las características histobiológicas de los LBa MYC-R diagnosticados en nuestro centro y **analizar su comportamiento clínico y diferencias pronósticas en función del partner de MYC (IGH vs no-IGH)**.

Material y métodos: se realizó un **análisis retrospectivo** de los **LBa MYC-R** diagnosticados en nuestro centro entre 2010-2021. Las muestras diagnósticas fueran revisadas por 2 patólogos expertos. Las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) se realizaron en tejido parafinado o extendidos de médula ósea utilizando las sondas Dual

color break apart LSI MYC, BCL2, BCL6 y Tri-Color Dual Fusion IGH/MYC/CEP 8 de Vysis (Abbott Molecular, USA).

Resultados: se identificaron **61 casos de LBa MYC-R. El partner de MYC fue valorable en 52 casos.** La distribución histopatológica (Tabla1a) fue la siguiente: **34 casos (64.5%) con histología de célula grande-B, 3 (5.8%) con histología de célula intermedia/alto grado y 15 (29%) con histología tipo Burkitt.** De acuerdo a la clasificación WHO (Tabla1b) **28/34 casos con histología de célula grande se correspondieron con LAG doble/triple hit (DH/TH)** por reordenamiento adicional de BCL2 y/o BCL6 y 6/34 fueron LBDCG NOS. Dos casos con histología de célula intermedia fueron DH/TH y uno fue LAG NOS. De los 15 casos con histología tipo Burkitt, 14 se diagnosticaron como LB y uno fue reclasificado como DH por reordenamiento concurrente de BCL6.

Tras excluir los LB, se analizaron **38 LBa (6 LBDCG y 32 LAG); se detectó MYC-IGH-R en 17/38 casos (44.7%): 14 DH/TH y 3 LBDCG NOS** (Tabla1b). 14/31 (45.2%) casos DH/TH y 3/6 (50%) LBDCG NOS tenían partner IGH. Considerando la célula de origen (COO) a partir del algoritmo de Hans, se detectó reordenamiento MYC-IGH en el **40% de los linfomas de centro germinal (CG) y 62.5% de los no-CG (Tabla1c)**. Comparando las características clínico-biológicas y evolución en función del partner de MYC (Tabla1c) los pacientes MYC-IGH fueron **significativamente más jóvenes (p=0.019) y presentaron con más frecuencia afectación extranodal (EN) múltiple (p=0.023)**. No hubo diferencias significativas en otras variables. 33 pacientes (92%) recibieron R-CHOP o R-EPOCH (Tabla1c), sin diferencias entre grupos. **La tasa de remisión completa (RC) fue del 52% en ambos grupos.** Con una mediana de seguimiento de 62 meses (37-114), **no se vio asociación entre el partner de MYC y la duración de la respuesta (p=0.784), la supervivencia libre de evento (SLE) (p=0.933) ni la supervivencia global (SG) (p=0.706).**

Conclusiones: excluyendo los LB, la mayoría de pacientes MYC-IGH-R tenían histología de célula grande (93.8%) y eran DH/TH (82.3%). De entre los casos DH/TH, 14/31 (45.2%) tenían partner IGH. Los pacientes MYC-IGH eran **más jóvenes y tenían más sitios de afectación EN que los no-IGH**, sin que se identificaran diferencias en SLE o SG. Estamos trabajando para incorporar **técnicas moleculares para un análisis más preciso de los reordenamientos de BCL2, BCL6, MYC y sus partners** que nos permita comprender mejor el comportamiento clínico-biológico de los pacientes con LBa.

Tabla 1a. Características histológicas de los casos MYC-R

N (%)	n= 52 (100)	INMUNOHISTOQUÍMICA							FISH			
		CD10 +	BCL2 +	BCL6 +	MYC +	DE	TE	Ki67	BCL2-R	BCL6-R	MYC-IGH 31 (59.6)	MYC-no-IGH 21 (40.4)
Difuso célula grande B	34 (65.4)	25 (73.5)	31 (91.2)	30 (88.2)	191 (56)	191 (56)	141 (41.2)	80 (70-90)	16 (47.1)	15 (44.1)	15 (44)	19 (56)
Célula intermedia / histología alto grado	3 (5.8)	2 (67)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	2 (67)	1 (33.3)	95 (70-97)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33)	2 (67)
Histología tipo Burkitt	15 (29)	14 (93.3)	1 (6.7)	141 (93.3)	101 (67)	91 (60)	0	100 (100-100)	0	1 (6.7)	15 (100)	0

Tabla 1b. Distribución de linfomas por subtipo según la actual clasificación WHO

N (%)	n= 52 (100)	CG	No CG	MYC-IGH 31 (59.6)	MYC-no-IGH 21 (40.4)
LBDCG, NOS	6 (11.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (9.7)	3 (14.3)
LAG					
DOBLE HIT (DH)	28 (53.8)	22 (78.6)	6 (21.4)	12 (38.7)	16 (76.2)
BCL2 y MYC	14	13	1	6 (19.4)	8 (38.1)
BCL6 y MYC	14	9	5	6 (19.4)	8 (38.1)
TRIPLE HIT (TH)	3 (5.8)	3 (100)	0	2 (6.5)	1 (4.8)
LAG, NOS	1 (1.9)	1 (100)	0	0	1 (4.8)
LB	14 (26.9)	14 (100)	0	14 (45.2)	0

Tabla 1c. Características demográficas, biológicas y clínicas (linfomas B agresivos no-Burkitt MYC-R)

	n= 38 (100)	MYC-IGH 17 (44.7)	MYC-no-IGH 21 (55.3)
Edad, años (mediana, RIC)	68 (60-78)	61 (49-73)	72 (66-80)
Sexo (varón, %)	20 (52.6)	9 (52.9)	11 (52.4)
Características histológicas			
Transformation of previous low-grade	14 (39)	6 (35.3)	8 (38)
Starry sky pattern	11 (28.9)	6 (35.3)	5 (23.8)
COO según algoritmo de Hans			
CG	30 (78.9)	12 (70.6)	18 (85.7)
No-CG	8 (21.1)	5 (29.4)	3 (14.3)
Inmunohistoquímica			
Ki67 (%; IQR)	80 (68-90)	80 (70-93)	80 (60-90)
P53 +	17 (44.7)	9 (52.9)	8 (38.1)
DE (n=34)	21 (55.3)	12 (70.6)	9 (42.9)
TE (n=34)	15 (39.5)	10 (58.8)	5 (23.8)
CD10 +	27 (71.1)	10 (58.8)	17 (81)
BCL6 +	34 (89.5)	15 (88.2)	19 (90.5)
BCL2 +	33 (86.8)	14 (82.4)	19 (90.5)

Características clínicas

ECOG performance status			
0-1	25 (65.8)	12 (70.6)	13 (61.9)
≥ 2	13 (34.2)	5 (29.4)	8 (38.1)
Estadio Ann Arbor			
I/II	8 (21.1)	3 (17.6)	5 (23.8)
III/IV	30 (78.9)	14 (82.4)	16 (76.2)
Síntomas B	21 (55.3)	11 (64.7)	10 (47.6)
Afectación extranodal (sí, %)			
≥2 sitios de afectación extranodal	15 (39.5)	10 (58.8)	5 (23.8)
Lactato deshidrogenasa (U/L) (mediana, RIC)	645 (215-835)	650 (224-739)	640 (206-1400)
β 2 microglobulina (mg/L) (mediana, RIC)	2.8 (1.8-4.5)	3.2 (1.9-4.5)	2.2 (1.6-4.5)
IPI-R score			
0	1 (2.6)	0	1 (4.8)
1-2	10 (26.3)	4 (23.5)	6 (28.6)
3-5	27 (71.1)	13 (76.5)	14 (66.7)
CNS-IPI score			
0-1	6 (15.8)	2 (11.8)	4 (19)
2-3	18 (47.4)	9 (52.9)	9 (42.9)
≥4	14 (36.8)	6 (35.3)	8 (38.1)
Infiltración de médula ósea			
Masa Bulky (>10 cm)	15 (39.5)	8 (47.1)	7 (33.3)
Afectación de Sistema nervioso central (CNS)	5 (13.2)	3 (17.6)	2 (9.5)
1ª línea terapéutica			
R-CHOP/R-CHOP-like	29 (76.3)	12 (70.6)	17 (80.9)
R-EPOCH	6 (15.8)	3 (17.6)	3 (14.3)
R-hyper-CVAD	1 (2.6)	0	1 (4.8)
Burkimab	1 (2.6)	1 (5.9)	0
Otro	1 (2.6)	1 (5.9)	0
Líneas terapéuticas (mediana, RIC)			
	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-2)

LBDCG: Linfoma B difuso de célula grande. LAG: Linfoma de alto grado. LB: Linfoma de Burkitt. DE: Doble expresor. TE: Triple expresor 1 IHQ valores perdidos: BCL6 1/15 LB.

MYC: 11/34 LBDCG, 4/15 LB.

COO: célula de origen. CG centro germinal. No-CG: no centro germinal. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

PO-239**R-EDOCH-14 DEMUESTRA MEJORÍA DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA B AGRESIVO DE MAL PRONÓSTICO. EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE UN CENTRO.**

Castilla García Lucía¹, Aspa Cilleruelo Jose María¹, Flores Ballester Elena¹, Callejas Charavía Marta¹, García Ramirez Patricia¹, López de Hontanar Torres Guzmán¹, Argüello Marina María¹, García Suárez Julio¹

¹Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias,

Introducción: Los pacientes con LNH de células B agresivos de alto riesgo, con IPI alto o aberraciones genéticas (reordenamientos de MYC, BCL2 o BCL6), alcanzan una supervivencia global < 50% a los 5 años con R-CHOP. En 2013, informamos que el esquema R-EDOCH-14 (NCT01066429), una variante del esquema de (DA)-EPOCH-R (etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab), que incluye altas dosis de dexametasona en lugar de prednisolona

Tabla 1. Antecedentes y características de la enfermedad.

Sexo	
Hombre	55.56%
Mujer	44.44%
Edad >60 años	36%
ECOG 0-1	100%
IPI >=2	85%
Transformación a linfoma de alto grafo	5.56%
Masa Bulky	44.44%
Enfermedad extraganglionar	77.78%

Tabla 2. Complicaciones y supervivencia.

Necesidad de ajuste de dosis	22%
Necesidad de suspensión de tratamiento	8%
Citopenias grado III-IV	53%
Recaída	20%
Número de ingresos	7 (6-8)
Número de ingresos por neutropenia febril	0 (0-1)
Supervivencia global (meses)	56,4 (17,1-106,6)
Supervivencia libre de progresión (meses)	50 (16-80,5)
Supervivencia a 2 años	87%
Supervivencia a 5 años	88%

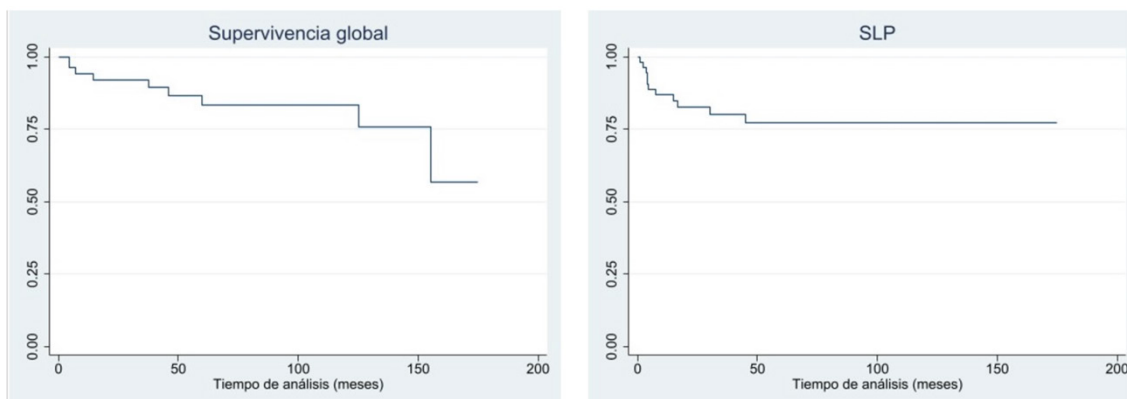


Figura 1. Gráficos de Kaplan-Meier de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

na, la reducción del intervalo entre ciclos de 21 a 14 días y sin escalada de dosis, mejoró significativamente la supervivencia global de pacientes Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, fase 2, realizado en un solo centro. Criterios de inclusión: 18-70 años y linfoma B agresivo de mal pronóstico, definido por alguno de los siguientes: linfoma de alto grado doble hit o triple hit; linfoma B difuso de célula grande con aaIPI =>2, masa bulky >7cm, TP53 sobreexpresado o mutado y/o linfoma doble expresor; LF grado >3a o transformado; linfoma B primario del mediastino > 10 cm; o linfoma B rico en células T. Resultados: Entre febrero 2007 y abril 2021 se incluyeron 55 pacientes (mediana de edad 56 años, rango 45-66, 55,56% varones). Con una mediana de seguimiento de 56.4 meses (17-107), la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 49,2 meses. Se administró radioterapia de consolidación en el 25% de casos por masa bulky inicial. La incidencia de recaída tras RC/RCi fue del 20%. No se observó ninguna recaída en SNC. Los pacientes que recayeron mostraron muy mal pronóstico, con refractariedad a las terapias de rescate. La incidencia de citopenias grado III-IV fue elevada pero manejable con una mediana de ingresos por neutropenia febril de 0. Se requirió ajuste de dosis en un 22% de pacientes por neuropatía periférica secundaria a vincristina. Se observó un caso de leucemia mielóide aguda secundaria. Los autores declaran no tener conflicto de interés. Conclusiones: R-EDOCH-14 mejora la supervivencia libre de progresión a largo plazo y la supervivencia global en pacientes < 70 años con LNH B agresivos de alto riesgo. La ausencia de recaídas en el SNC puede estar en relación con las altas dosis de dexametasona y etopósido (ambos poseen una mayor penetración en el SNC y una mejor actividad antilinfocítica). Nuestros resultados podrían apoyar el uso de regímenes más intensivos con un perfil de seguridad y toxicidad aceptable.

PO-240

EXPERIENCIA CON POLATUZUMAB EN COMBINACIÓN CON BENDAMUSTINA Y RITUXIMAB EN LDCGB R/R EN 3 CENTROS ACADÉMICOS DE MADRID.

Corrochano, Mariana¹, Nistal Sara; Pradillo Virginia; Alonso Aranzazu², Alaez María Concepción; Tercero Mariana², Delgado Irene; Sánchez José Manuel; Marti Eva; Benzo Gonzalo; Regalado Isabel², Fernandez-Rañada José María; Martínez Chamorro Carmen

¹Hospital Universitario HLA Moncloa, Hospital QuirónSalud Madrid, Complejo Hospitalario Ruber; ²Complejo Hospitalario Ruber, Hospital QuirónSalud Madrid

Introducción: En 2019, la FDA y posteriormente la EMA otorgaron la aprobación a polatuzumab (fármaco conjugado dirigido a CD79b) en combinación con bendamustina y rituximab (P-BR) para pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario (LDCGB), no especificado (NOS), después de al menos dos terapias previas.

P-BR ha demostrado (NCT02257567) mejores tasas de respuesta global en comparación con BR solo (63 % frente a 25 %) y duraciones de respuesta de al menos 12 meses en el 48 % de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes con P-BR (incidencia de al menos 20 %) incluyeron citopenias, neuropatía periférica, fatiga, diarrea, pirexia, disminución del apetito y neumonía. Se produjeron reacciones adversas graves en el 64 %, la mayoría de las veces por infección.

Objetivos: Analizar los resultados en términos de eficacia y seguridad del esquema P-BR en condiciones de vida real.

Métodos: estudio observacional, retrospectivo en 3 centros académicos. Se incluyeron en el análisis pacientes adultos (= 18 años) diagnosticados con LDCGB NOS R/R que recibieron P-BR entre julio de 2019 y diciembre de 2021.

Resultados: 11 pacientes fueron tratados con P-BR. La edad media (DE) fue de 70,1 (8,2) años (Rango 57-81 años). La célula de origen se informó en 9/11 casos, 6 de ellos eran del subtipo de células B activadas (ABC). No se confirmaron linfomas doble o triple hit. La mediana de número de líneas previas tratamiento fue de 2, con la mayoría de los pacientes (63 %) refractarios al último. Todos los pacientes habían recibido anti-CD20 (Rituximab) y solo 2 (18%) Bendamustina. Las características basales se muestran en la Tabla 1.

Eficacia: Siete pacientes fueron evaluados por PET-TC después de 3 ciclos, 4 (57%) lograron RC y 3 RP (43%).

Cinco pacientes lograron RC por PET-TC al final del tratamiento. Uno de estos pacientes sigue en RC tras 12 meses de seguimiento y tres de ellos tras 24 meses desde el inicio de P-BR. Un paciente recayó después de 19 meses.

De los pacientes que lograron RC, todos tuvieron respuestas > 12 meses. Solo 3/5 completaron el esquema de 6 ciclos, 1 paciente recibió

Tabla 1. Características basales.

	N=11
Años; Media (DE)	70.1 (8.2)
Género (masculino); Media (%)	6 (54.5%)
Índice de comorbilidad de Charlson; Media (DE)	5 (1.81)
Subtipo ABC; Media (%) n=9	6 (66.7%)
Estadio avanzado (III/IV); Media (%)	9 (81.8%)
Enfermedad voluminosa (> 10 cm); Media (%)	2 (18%)
R-IPI; Mediana (rango)	4 (0-4)
IPI SNC; Mediana (rango)	3 (0-5)

5 ciclos (el tratamiento se interrumpió por una infección fúngica invasiva) y 1 paciente recibió solo 2 ciclos como terapia puente para un TPH autólogo y logró RC después del trasplante.

1 paciente fue refractario al tratamiento y progresó después de 2 ciclos.

Toxicidad: El 63% de pacientes (7/11) presentaron toxicidad hematológica, principalmente neutropenia que requirió la administración de GCSF y el 71% transfusión de concentrados de hematies. Dos pacientes requirieron ingreso hospitalario por fiebre neutropénica.

Hubo 3 casos documentados de infección por SARS-CoV-2. Dos pacientes presentaban enfermedad moderada con neumonía bilateral (vacunados) tras el 2º ciclo de tratamiento que se interrumpió temporalmente por este motivo. Un paciente completó 6 ciclos pero murió de infección grave por SARS-CoV2 (no vacunado) antes de evaluar la respuesta al final del tratamiento.

Dos pacientes interrumpieron definitivamente el tratamiento por toxicidad: citopenia grave e infección fúngica invasiva. No se informaron otras toxicidades extrahematológicas.

Conclusiones: La toxicidad del régimen P-BR parece relativamente baja y manejable. La infección por SARS-CoV2 ha sido un desafío debido al retraso en el tratamiento y la alta morbilidad y mortalidad en nuestros pacientes. El tratamiento basado en polatuzumab proporciona un esquema efectivo y alentador con buenas respuestas sostenidas en pacientes con LDCBG R/R que no respondieron a =2 terapias previas.

PO-241

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

Martín López AA¹, Pérez López, E¹, Cabero Martínez, A¹, Prieto García, L¹, García Blázquez, M¹, Alaña García, M², Albala Martínez, N³, López Parra, M¹, Tamayo Alonso, P⁴, Díaz-González, LG⁴, Arias Rodríguez, P⁵, Esteban Velasco, C⁶, Blanco Muñoz OJ⁷, Villarón Ríos E¹, Yeguas

Bermejo, A¹, Jiménez Cabrera S⁸, Alcoceba Sánchez M¹, Sánchez-Guijo Martín F¹, Gutiérrez Herrero S⁹, Martín Martín L⁹, Gutiérrez Gutiérrez, N¹, Orfao, A¹⁰, Caballero Barrigón MD¹, Martín García-Sancho, A¹, López Corral, L¹

¹Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL- Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca; ²Neurología, Hospital Universitario de Salamanca; ³Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Radiología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁶Cirugía General, Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca; ⁸Farmacología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁹Servicio Citometría, Universidad de Salamanca; ¹⁰Servicio Citometría, Universidad de Salamanca, IBSAL-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca

Introducción: La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti-CD19 ha cambiado el paradigma de tratamiento de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario (R/R). Sin embargo, solo el 30-40% alcanzan respuestas duraderas, lo que indica que muchos pacientes precisarán posteriores líneas de tratamiento. En este contexto, los fármacos inhibidores de puntos de control inmunitarios anti-PD1 podrían revertir el agotamiento de las células T después de la terapia CAR-T.

Métodos: Se han incluido todos los pacientes con LDCBG R/R que fueron sometidos a terapia con células CAR-T comerciales en nuestro centro entre mayo de 2019 y diciembre de 2021 (n=42) (Axicabtagén cileucelel [n=24] o Tisagenlecleucelel [n=18]). En la serie global, 22 enfermos (52.4%) recayeron o progresaron tras la infusión del CAR-T, con una mediana de tiempo hasta la progresión de 30 días (6-149). Catorce pacientes (63.6%) recibieron Pembrolizumab como tratamiento de rescate (ver tabla 1). Las células CAR-T fueron monitorizadas de forma periódica en muestras de sangre periférica (SP) mediante citometría de flujo.

Resultados: Hemos tratado con Pembrolizumab a 14 pacientes con LDCBG R/R que progresaron tras terapia con células CAR-T anti-CD19 (Axi-cel [n=6] o Tisa-cel [n=8]). La mediana de edad fue de 62 años (40-73) y habían recibido una mediana de 2 líneas previas (2-6). Todos los pacientes eran refractarios según los criterios de Scholar-1 y se en-

Tabla 1: Tratamiento a la recaída / progresión post CAR-T

Recaída / Progresión post CAR-T (N=22)	N (%)
Tratamiento progresión post CAR-T:	
- NO	4 (18.2)
- SI	18 (81.8)
Tipo de tratamiento progresión post CAR-T:	
- Pembrolizumab	14 (63.6)
- Otros tratamientos	4 (18.2)

Tabla 2: Características de los pacientes que recibieron Pembrolizumab post CAR-T

Paciente	Edad	Líneas tratamiento	Refractario Scholar	Tratamiento puente	Respuesta pre-linfodepleción	CAR-T	Día progresión	Día inicio Pembrolizumab	Dosis	Respuesta	Éxito
1	53	3	Si	Si (corticoides)	Progresión	Axi-cel	+98	+154	1	Progresión	Si
2	64	6	Si	Si (QT)	Progresión	Axi-cel	+30	+37	4	RC	Si
3	73	2	Si	Si (QT)	Progresión	Tisa-cel	+100	+211	2	Progresión	Si
4	72	4	Si	Si (QT)	Progresión	Tisa-cel	+23	+45	1	Progresión	Si
5	61	2	Si	Si (QT)	Progresión	Tisa-cel	+149	+164	6	RP	NO
6	45	2	Si	Si (QT)	Progresión	Axi-cel	+30	+36	12	RC	NO
7	40	2	Si	Si (QT)	Progresión	Axi-cel	+14	+16	8	RC	NO
8	65	2	Si	Si (corticoides)	Progresión	Tisa-cel	+61	+81	2	Progresión	Si
9	64	2	Si	NO	Progresión	Tisa-cel	+35	+49	2	Progresión	Si
10	52	3	Si	Si (QT)	Progresión	Tisa-cel	+34	+42	1	Progresión	NO
11	71	4	Si	Si (QT)	Progresión	Tisa-cel	+34	+78	3	Progresión	Si
12	46	2	Si	Si (QT)	Progresión	Axi-cel	+30	+32	4	Progresión	NO
13	43	2	Si	Si (QT)	Progresión	Axi-cel	+14	+32	4	Progresión	NO
14	68	2	Si	Si (QT)	Progresión	Tisa-cel	+17	+18	1	Progresión	Si

contraban en progresión antes de la linfodepleción. La mayoría de ellos (n=13, 92.9%) recibieron tratamiento puente tras la linfoaféresis (solo corticoides en 2 casos y quimioterapia en 1). La mediana de tiempo entre la infusión del CAR-T y el inicio de Pembrolizumab fue de 43 días (16-211) y la mediana de dosis administradas fue de 2 (1-12). El tratamiento con Pembrolizumab fue bien tolerado y los únicos efectos adversos relacionados fueron neurotoxicidad (ICANS grado 2) en 1 paciente (7.1%) y neutropenia en 6 casos (42.9%). La tasa de respuestas globales (RG) tras Pembrolizumab fue del 28.6% (n=4): 21.5% (n=3) respuestas completas (RC) y 7.1% (n=1) respuestas parciales (RP). Tras una mediana de seguimiento de 6 meses (3-14), 6 pacientes (42.9%) están vivos, 2 en RC, 1 en RP (todos ellos continúan con Pembrolizumab) y 3 en progresión (recibiendo otros tratamientos de rescate). Ocho enfermos fallecieron (57.1%), 7 debido a progresión tras Pembrolizumab y 1 caso por infección (en RC). Se detectaban células CAR-T en SP en todos los pacientes antes de la administración de la primera dosis de Pembrolizumab. En la tabla 2 resaltamos las características de los 4 casos que alcanzaron RC/RP tras Pembrolizumab.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el bloqueo de PD1 mediante Pembrolizumab tras terapia con células CAR-T anti-CD19 es un tratamiento con un perfil de seguridad manejable. Aunque algunos pacientes con LDCBG en recaída o progresión tras CAR-T pueden lograr respuestas con Pembrolizumab, sería fundamental poder identificar factores predictores de respuesta, así como desarrollar otras opciones terapéuticas de rescate más eficaces.

PO-242

IBRUTINIB EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B CON AFECTACION DEL SNC: EXPERIENCIA DE DOS CENTROS

Flores Morán María Solange¹, Pérez León Sandra², García-Pallarols Francesc¹, Abella Monreal Eugenia¹, Gimeno Vázquez Eva¹, Salar Silvestre Antonio¹, Gutiérrez García Antonio², Sanchez-Gonzalez Blanca¹

¹Hospital del Mar, Cancer Research Program-IMIM, Barcelona; ²Hospital Universitario Son Espases, IdISBa, Illes Balears

Introducción: El pronóstico de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) con afectación del sistema nervioso central (SNC) recidivante o refractario, tanto primario como secundario, es infausto, con una supervivencia global menor de un año. La barrera hematoencefálica complica el tratamiento de estos pacientes, ya que múltiples agentes son incapaces de atravesarla. Ibrutinib y su metabolito activo PCI-45227 atraviesan la barrera hematoencefálica y alcanzan concentraciones eficaces en el líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con ibrutinib en monoterapia o en combinación con dosis altas de metotrexato (HD-MTX) ha mostrado recientemente actividad clínica en el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) en recaída/refractario (R/R), dentro de ensayo clínico y en series de pacientes.

Objetivo: Describir nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con LPSNC y en pacientes con LDCGB con afectación secundaria del SNC tratados con ibrutinib.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con LPSNC y LDCGB con afectación del SNC tratados con ibrutinib en el Hospital del Mar y en el Hospital de Son Espases, en régimen de uso compasivo. Se recogieron datos demográficos, datos clínicos y datos relacionados al tratamiento con ibrutinib.

Resultados: Identificamos 8 pacientes, 6 LDCGB con afectación secundaria del SNC y 2 pacientes con LPSNC. Las características de los pacientes se muestran en la **tabla 1**. Todos ellos tenían afectación parenquimatosa del SNC. Edad mediana al inicio del tratamiento con ibrutinib fue de 62,3 años (50-83). Todos los pacientes recibieron ibrutinib a dosis de 560 mg/d. Seis pacientes recibieron ibrutinib en combinación (3 con rituximab, 2 esquema de tratamiento quimioterápico MATRIX y 1 concomitante con radioterapia) y 2 pacientes en monoterapia.

Se observó una tasa de respuesta objetiva del 62,5 % (5/8), incluida la respuesta completa (37,5%) y la respuesta parcial (25 %). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5,3 meses, con una mediana de supervivencia global (SG) de 8,4 meses (**figuras 1 y 2**). Los efectos adversos relacionados al tratamiento grado >3 ocurrieron en el 25% de los casos. Ningún paciente discontinuó el tratamiento con ibrutinib por toxicidad. En el momento del análisis 4 pacientes fueron éxitos, 3 de ellos por progresión del linfoma y 1 por fallo multiorgánico.

Tabla 1. Características de los pacientes con LDCGB con afectación secundaria del SNC y LPSNC en recaída o refractarios. N=8

VARIABLE	N	%
Estadío al diagnóstico		
I-E	2	25
II	1	12,5
IV	5	62,5
Sexo		
Hombre	4	50
Mujer	4	50
Afectación SNC al diagnóstico		
No	2	25
Sí	6	75
IPI al diagnóstico		
Bajo	3	37,5
Intermedio bajo	5	62,5
VIH		
No	7	87,5
Sí	1	12,5
Radioterapia previa		
No	6	75
Sí	2	25
Trasplante previo		
No	6	75
Sí	2	25
Número de líneas previas		
1	4	50
2	3	37,5
3	1	12,5
Estado al inicio Ibrutinib		
Recaída	5	62,5
Refractario	1	12,5
Otros	2 (*)	25
Forma de presentación		
Afectación SNC	3	37,5
Afectación ganglionar y SNC	5	62,5
Subgrupo en biopsia		
No centro-germinal	6	75
Centro Germinal	2	25

(*) Un paciente tuvo toxicidad a 1 ciclo de Matrix y se cambió a Ibrutinib, sin estar en progresión. Un segundo paciente estuvo 1 mes con Ibrutinib estando en remisión completa, como terapia puente al trasplante

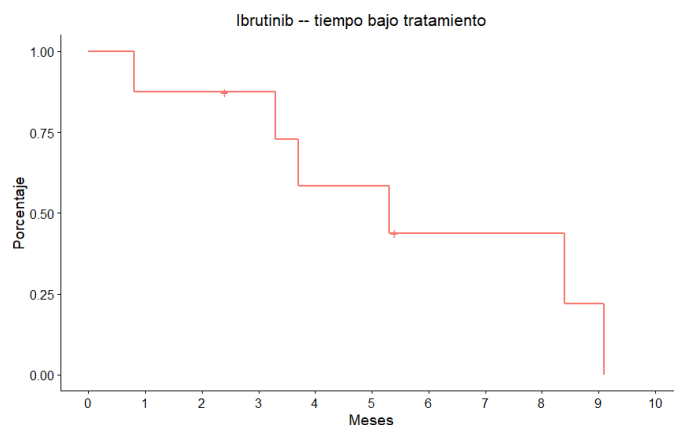


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con LDCGB con afectación secundaria del SNC y LPSNC en recaída o refractarios. N=8

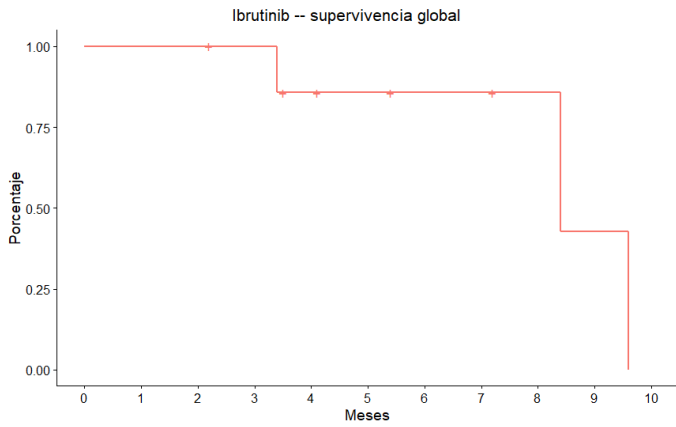


Figura 2. Supervivencia global (SG) de los pacientes con LDCGB con afectación secundaria del SNC y LPSNC en recaída o refractarios. N=8

Conclusiones: Nuestros datos muestran el beneficio clínico con el uso de ibrutinib en una cohorte de pacientes con LPSNC y LDCGB con afectación secundaria del SNC sin opciones terapéuticas, con un perfil de seguridad aceptable. Es importante futuros estudios que puedan ayudar a conocer mejor qué pacientes se pueden beneficiar de ibrutinib y qué combinaciones serían las más adecuadas.

PO-243

DESARROLLO DE UN MODELO MULTIVARIABLE BASADO EN VARIABLES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS PRE-TRATAMIENTO PARA LA PREDICCIÓN DE FIEBRE NEUTROPÉNICA EN PACIENTES CON LINFOMA TRATADOS CON INMUNO-QUIMIOTERAPIA

García-Tomás Lucía¹, Soler-Espejo Eva¹, Antón-Maldonado Cristina¹, Pérez-Ceballos Elena¹, Sánchez-Blanco José Javier¹, Amigo-Lozano M^a Luz¹, López-Godino Oriana¹, Sola-Soto María¹, Herás-Fernando Inmaculada¹, Vicente-García Vicente¹, Lozano-Almela M^a Luisa¹, Bravo-Pérez Carlos¹

¹Hospital Universitario Morales Meseguer

Introducción: La fiebre neutropénica (FN) es una complicación frecuente y grave en pacientes con linfoma que reciben inmuno-quimioterapia (inmuno-QT). El uso profiláctico del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se ha vuelto más frecuente para mitigar la morbimortalidad asociada a la FN. Sin embargo, más allá de su empleo sistemático en regímenes de QT intensivos, y selectivo en mayores de 65 años que reciben QT ambulatoria/semiambulatoria, no existen herramientas predictivas específicas en este contexto. El objetivo de este trabajo fue identificar factores de riesgo de FN y FN grave en pacientes con linfoma para generar y evaluar modelos multivariantes predictivos.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de 516 pacientes consecutivos con diagnóstico linfoma tratados con esquemas de inmuno-QT ambulatorios/semiambulatorios entre 2012-2021. Se recogieron variables clínico-biológicas pre-tratamiento y se revisaron los episodios de FN (primer episodio si más de uno) y FN grave (complicada con un evento adverso, ya fuera a su llegada a Urgencias o durante la evolución del episodio). La asociación con FN y FN grave se evaluó mediante regresión logística uni- y multivariable, empleando el comando *allsets* de STATA para generar y seleccionar modelos con la mayor capacidad predictiva. La capacidad de discriminación de los modelos seleccionados se comparó mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), mientras que el beneficio clínico se evaluó mediante la estimación del IDI (*Integrated Discrimination Improvement*).

Resultados: Las características basales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. Del total de 516 pacientes, 118 (22,9%) presentaron al menos un episodio ambulatorio de FN, de los cuales 44 (8,5%) desarrollaron FN grave. En el análisis univariable, se asociaron a FN y/o FN grave variables relacionadas con el paciente (edad, comorbilidades, ECOG), con la enfermedad hematológica (subtipo histológico, estadio Ann-Arbor, infiltración de médula ósea), parámetros analíticos (albúmina, lactato deshidrogenasa [LDH], citopenias y ratio neutrófilo-linfocito[RNL]) y variables asociadas al tratamiento (esquemas con antracíclicos)(**Tabla 2**). Se evaluaron de forma sistemática un total de 16383 modelos basados en diferentes combinaciones de estas variables. El modelo seleccionado fue el que incorporaba: edad, índice de comor-

bilidad de Charlson, ECOG, subtipo de linfoma, estadio, infiltración medular, valores pre-tratamiento de albúmina, LDH y RNL y el uso de antracíclicos. En el modelo ajustado, el uso de G-CSF profiláctico implicó una reducción relativa del riesgo de FN y FN grave del 41% y 43%, respectivamente. La **Figura 1** resume las estimaciones asociadas al modelo multivariable. Este mostró una aceptable capacidad predictiva de FN (AUC=0,69), mayor para la predicción de FN complicada (AUC=0,77). Tanto para la predicción de FN como FN grave, el modelo fue significativamente superior al criterio basado exclusivamente en la edad (FN: AUC 0.69 vs. 0.54, p<0,001; FN grave: AUC 0.77 vs. 0.63, p<0,001). Aplicar el modelo multivariable para realizar un seguimiento más estrecho y guiar el uso de G-CSF profiláctico ofrecería una mejora en la selección correcta de pacientes de aproximadamente 10% (IDI: 10,1%, p<0,001).

Conclusiones: Hemos desarrollado un modelo multivariable, basado en parámetros clínicos y biológicos pre-tratamiento, de aceptable valor predictivo de FN y FN grave para pacientes con linfoma tratados con inmuno-QT. El modelo es superior a los criterios comúnmente empleados para guiar el uso de G-CSF profiláctico, basados exclusivamente en la edad. Estos resultados deben ser validados en estudios multicéntricos y prospectivos, que deben estar orientados también a identificar nuevas variables que incrementen su rendimiento.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el análisis (N=516)

	Sexo, N mujeres (%)	227 (44,0%)
Edad (años), mediana (RIC)		59,6 (46,0 – 71,7)
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (RIC)		4 (2 – 6)
ECOG, mediana (RIC)		1 (0 – 1)
ECOG ≥ 2, N (%)		120 (23,3%)
Linfoma, subtipo, N (%)		
Hodgkin		97 (18,8%)
No Hodgkin bajo grado		200 (38,8%)
No Hodgkin alto grado		219 (42,4%)
Estadio Ann Arbor		
III-IV, N (%)		365 (70,7%)
Infiltración MO, N (%)		136 (26,4%)
Laboratorio al diagnóstico		
Albúmina sérica, mediana (RIC) (N=481)		4,0 (3,6 – 4,4)
VSG, mediana (RIC) (N=394)		28,0 (10,0 – 56,0)
LDH, UI/L* (N=479)		385 (304- 540)
B2 microglobulina, mg/L (N=354)		2,3 (1,6 – 4,0)
Hemoglobina, g/dL (N=501)		12,3 (10,8 – 12,7)
Leucocitos, 109/L (N=501)		7,3 (5,4 – 9,7)
Ratio neutrófilo-linfocito (RNL) (N=501)		3,1 (1,6 – 5,4)
Plaquetas, 109/L (N=501)		231,0 (174,0 – 301,0)
Esquemas de tratamiento, N (%)		
CHOP ± anti-CD20		255 (49,4%)
COP ± anti-CD20		57 (11,0%)
ABVD		96 (18,6%)
Bendamustina ± anti-CD20		54 (10,5%)
Otros		54 (10,5%)
Uso G-CSF profiláctico, N (%)		216 (41,9%)

*Fiebre neutropénica grave o complicada: aquella que se presenta inestable a su llegada a Urgencias o que desarrolla un evento adverso a lo largo de su evolución. Las complicaciones registradas como evento adverso fueron: hipotensión/shock, fallo renal/cardiaco/respiratorio agudo, reagudización de fallo renal/cardiaco/respiratorio crónico, desorientación/delirium, coagulopatía/sangrado grave, abdomen agudo, bacteriemia y muerte.

ABVD: Adriamicina, bleomicina, vialastina, dexametasona. CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona. COP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. LDH: lactato deshidrogenasa. MO: médula ósea. N: número de casos. Ref: referencia. RIC: rango intercuartílico. RNL: ratio neutrófilo-linfocito.

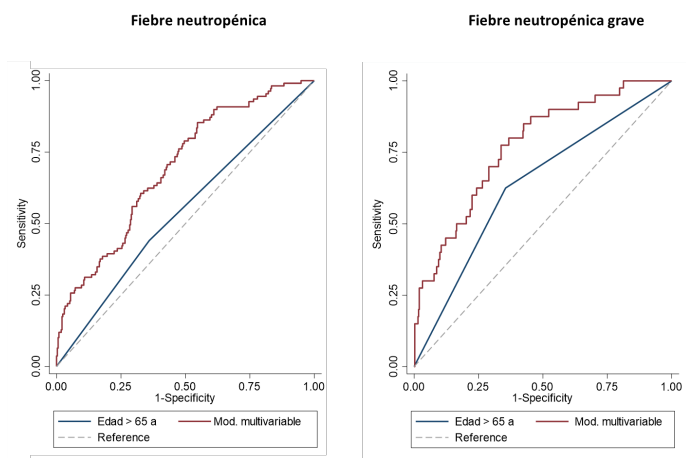
Tabla 2. Resultados principales del análisis univariable de regresión logística (N=516) para la predicción de fiebre neutropénica

*Se muestran las variables con un valor p < 0,20

	Fiebre neutropénica		Fiebre neutropénica grave†	
	OR, IC95%	p	OR, IC95%	p
Sexo femenino	0,72 (0,47-1,10)	0,13	0,95 (0,51-1,78)	0,88
Edad > 65 años	1,25 (0,82-1,90)	0,29	2,44 (1,30-4,58)	0,005
Índice de comorbilidad de Charlson		0,007		0,006
≤2	Ref,	-	Ref,	-
3	1,53 (0,77-3,05)	0,223	1,27 (0,33-4,85)	0,73
4	1,85 (0,94-3,66)	0,074	2,80 (0,88-8,86)	0,08
5 – 6	1,88 (1,00-3,52)	0,049	3,69 (1,27-10,57)	0,015
≥7	3,50 (1,79-6,83)	<0,001	5,50 (1,85-16,33)	0,002
ECOG		0,017		<0,001
0	Ref,	-	Ref,	-
1	1,57 (0,95-2,61)	0,08	1,07 (0,44-2,60)	0,88
≥2	2,22 (1,28-3,88)	0,005	4,34 (1,93-9,76)	<0,001
Linfoma, subtipo		<0,001		0,004
Hodgkin	Ref,	-	Ref,	-
No Hodgkin bajo grado	1,03 (0,53-2,02)	0,92	1,35 (0,42-4,34)	0,62
No Hodgkin alto grado	2,63 (1,41-4,88)	0,002	3,55 (1,21-10,39)	0,021
Estadio Ann Arbor		0,016		0,16
I-II	Ref,	-	Ref,	-
III-IV	1,80 (1,05-3,09)	0,032	1,41 (0,62-3,18)	0,41
IV, infiltración MO y citopenias	2,95 (1,34-6,48)	0,007	2,97 (1,01-8,73)	0,049
Albúmina sérica < 4 g/dL.	1,71 (1,12-2,61)	0,013	4,48 (2,15-9,35)	0,000
LDH (cuantitativa), UI/L*	1,55 (1,10-2,17)	0,011	1,23 (0,75-2,02)	0,426
Hemoglobina (cuantitativa), g/dL	0,88 (0,80-0,96)	0,007	0,86 (0,75-0,99)	0,037
Ratio neutrófilo-linfocito (RNL)		0,026		0,069
RNL (lineal)	1,11 (1,02-1,21)	0,017	1,15 (1,00-1,32)	0,043
RNL*RNL (cuadrático)	1,00 (0,99-1,00)	0,081	1,00 (0,99-1,00)	0,15
Esquemas con antraciclina	1,92 (1,18-3,12)	0,009	0,77 (0,40-1,47)	0,427
Uso G-CSF profiláctico	0,74 (0,48-1,12)	0,16	0,59 (0,30-1,15)	0,12

†Fiebre neutropénica grave o complicada: aquella que se presenta inestable a su llegada a Urgencias o que desarrolla un evento adverso a lo largo de su evolución. Las complicaciones registradas como evento adverso fueron: hipotensión/shock, fallo renal/cardiaco/respiratorio agudo, reagudización de fallo renal/cardiaco/respiratorio crónico, desorientación/delirium, coagulopatía/sangrado grave, abdomen agudo, bacteriemia y muerte.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. LDH: lactato deshidrogenasa. MO: médula ósea. N: número de casos. Ref: referencia. RIC: rango intercuartílico. RNL: ratio neutrófilo-linfocito.



	Fiebre neutropénica		Fiebre neutropénica grave†	
	AUC ROC, IC95%	p	AUC ROC, IC95%	p
Edad > 65 años	0,54 (0,49-0,59)	Ref.	0,63 (0,55-0,71)	Ref.
Modelo multi-variable‡	0,69 (0,64-0,75)	<0,001	0,77 (0,70-0,85)	<0,001

†Fiebre neutropénica grave o complicada: aquella que se presenta inestable a su llegada a Urgencias o que desarrolla un evento adverso a lo largo de su evolución. Las complicaciones registradas como evento adverso fueron: hipotensión/shock, fallo renal/cardiaco/respiratorio agudo, reagudización de fallo renal/cardiaco/respiratorio crónico, desorientación/delirium, coagulopatía/sangrado grave, abdomen agudo, bacteriemia y muerte.

‡Variables incluidas en el modelo multivariable: edad, índice de comorbilidad de Charlson, ECOG, subtipo de linfoma, estadio de Ann Arbor, infiltración medular y citopenias al diagnóstico, valores pre-tratamiento de albúmina, LDH y RNL y uso de esquemas con antracíclicos.

AUC ROC: área bajo la curva ROC. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. LDH: lactato deshidrogenasa. RNL: ratio neutrófilo-linfocito. Ref: referencia.

PO-244

NIVELES DE LACTATO MEDIDO EN URGENCIAS Y SU ASOCIACIÓN CON COMPLICACIONES ASOCIADAS A FIEBRE NEUTROPÉNICA EN PACIENTES CON LINFOMA: VALOR AÑADIDO EN PACIENTES DE “BAJO RIESGO” POR EL SCORE CISNE

Antón-Maldonado Cristina¹, Soler-Espejo Eva¹, García-Tomás Lucía¹, Pérez-Ceballos Elena¹, Sánchez-Blanco Jose Javier¹, Amigo M^a Luz¹, López-Godino Oriana¹, Sola-Soto María¹, Heras Inmaculada¹, Vicente-García Vicente¹, Lozano-Almela M^a Luisa¹, Carmona-Bayonas Alberto¹, Bravo-Pérez Carlos¹

¹Hospital G. Universitario JM Morales Meseguer

Introducción: Los pacientes con linfoma tratados con esquema ambulatorios/semiambulatorios de inmuno-quimioterapia tienen un riesgo de complicaciones asociadas a fiebre neutropénica (FN) menor que los pacientes con otras neoplasias hematológicas. Sin embargo, los linfomas se encuentran infrarrepresentados en los estudios que desarrollaron los modelos predictivos que ayudan a guiar el manejo de la FN en tumores sólidos, tales como los scores MASCC y CISNE. Previamente, mostramos que en los pacientes con linfoma estos scores presentan una capacidad de discriminación aceptable, discretamente superior para el score CISNE, pero su rendimiento fue inferior

al reportado en trabajos previos para tumores sólidos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad del lactato medido en Urgencias, un biomarcador sérico útil para el manejo de patología infecciosa aguda, en la capacidad de discriminación de los scores MASCC y CISNE.

Métodos: Análisis unicéntrico y retrospectivo de una cohorte de 516 pacientes consecutivos con diagnóstico linfoma tratados entre 2012-2021, en los que se revisaron los episodios de FN (primer episodio si más de uno). Se seleccionaron episodios ambulatorios y sin datos de complicación en su valoración inicial (“aparentemente estables”). En estos se recogieron los niveles de lactato determinados en Urgencias, junto a las variables necesarias para calcular los scores MASCC y CISNE. La asociación con eventos adversos durante la FN se realizó mediante regresión logística. Se excluyeron del análisis episodios de FN “inestables” de inicio. Las definiciones de episodio de FN “inestable”, “aparentemente estable” y de “eventos adversos” se recogen en la **Figura 1**.

Resultados: La **Figura 1** muestra el diagrama de flujo del estudio. Del total de 516 pacientes, 118 (22,9%) presentaron al menos un episodio ambulatorio de FN. Se excluyeron 21 episodios de FN “inestables”. De los 97 pacientes con episodios de FN “aparentemente estables”, 74 presentaban niveles de lactato en Urgencias y fueron incluidos en el análisis (**Tabla 1**). En 19 episodios (25,7%) se registraron eventos adversos durante su evolución. A nivel global, los niveles de lactato no se asociaron estadísticamente a un mayor riesgo de complicación asociada a la FN en los análisis univariados, en combinación con los scores MASCC y CISNE (**Tabla 2**). Sin embargo, un análisis por subgrupos, centrado en las categorías MASCC y CISNE bajo riesgo (MASCC =21, CISNE<3), evidenció que mayores niveles de lactato se asociaron a un mayor riesgo de complicación en aquellos pacientes con puntuación CISNE de bajo riesgo (OR = 6,53, IC95% 1,01-42,01), P=0,048, **Tabla 2**). En dicho subgrupo de interés, 3/12 (25,0%) pacientes con lactato elevado (=2 mM) presentaron un evento adverso, mientras que 4/41 (9,7%) sujetos con niveles de lactato normales desarrollaron complicaciones.

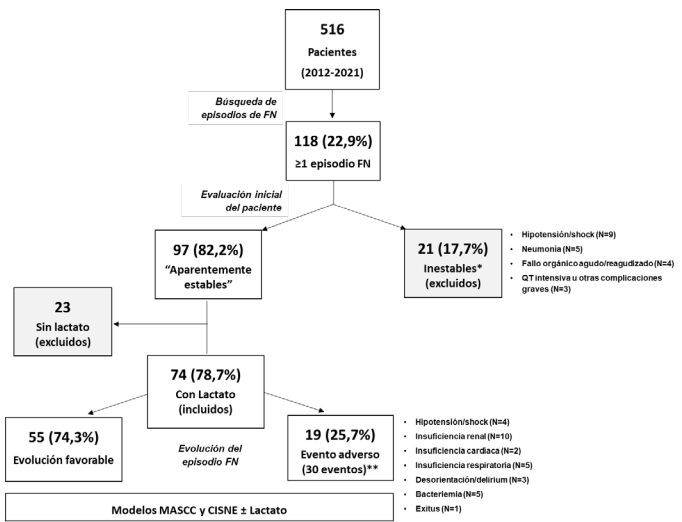


Figura 1. Diseño del estudio y diagrama de flujo de pacientes
 *Episodios de fiebre neutropénica “inestables”: aquellos en los que, en la valoración inicial y durante las siguientes 3 horas, los pacientes presentaron hipotensión/shock, neumonía, fallo renal/cardiaco/respiratorio agudo, reagudización de fallo renal/cardiaco/respiratorio crónico, desorientación/delirium, coagulopatía/sangrado grave, abdomen agudo, bacteriemia, u otra complicación que requiriera ingreso hospitalario. Estos pacientes fueron excluidos del análisis. Se excluyeron también los pacientes tratados con quimioterapia intensiva y los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. El resto de episodios de FN fueron considerados “aparentemente estables” y se incluyeron en el análisis.
 **Eventos adversos recogidos en casos de fiebre neutropénica “aparentemente estable”: hipotensión/shock, fallo renal/cardiaco/respiratorio agudo, reagudización de fallo renal/cardiaco/respiratorio crónico, desorientación/delirium, coagulopatía/sangrado grave, abdomen agudo, bacteriemia y muerte.

Conclusiones: Nuestro análisis revela la determinación de lactato en Urgencias como un potencial biomarcador de interés para mejorar la predicción de complicaciones asociadas a FN en pacientes con linfoma tratados con esquemas ambulatorios/semiambulatorios de quimioterapia. Mayores niveles de lactato se asocian con mayor riesgo de eventos adversos en los sujetos con puntuaciones CISNE de “bajo riesgo”, lo cual ofrece la posibilidad de optimizar la capacidad de discriminación en este grupo. En base a estos resultados, futuros estudios orientados a desarrollar modelos predictivos más específicos y precisos para linfoma deberían considerar la incorporación de los niveles de lactato en Urgencias.

Tabla 1. Características de los pacientes con linfoma y FN “aparentemente estable” con niveles de lactato medidos en Urgencias, incluidos en el análisis (N=74)

Edad (años), mediana (RIC)	59,6 (44,8 – 70,2)
Mujeres, N (%)	27 (36,5%)
Comorbilidad, N (%)	
HTA	29 (39,2%)
Diabetes mellitus	16 (21,6%)
Enfermedad cardiovascular	8 (10,8%)
EPOC	4 (5,4%)
insuficiencia renal	6 (8,1%)
Tipo de linfoma, N (%)	
L. Hodgkin	9 (12,2%)
LBDCG, otros LNH B alto grado	42 (56,8%)
L. Folicular	14 (18,9%)
Otros LNH B bajo grado	9 (12,2%)
LNH T	1 (1,4%)
Estadio Ann Arbor III-IV, N (%)	56 (75,7%)
Esquema QT, N (%)	
CHOP-like ± anti-CD20	57 (78,4%)
abvd	9 (12,2%)
Bendamustina ± anti-cd20	3 (4,1%)
Otros esquemas	4 (5,4%)
ECOG ≥ 2, N (%)	17 (23,0%)
Foco de la fiebre, N (%)	
Sin foco	22 (29,7%)
Mucositis	13 (17,6%)
Enteritis	8 (10,8%)
Respiratorio	21 (28,4%)
Urinario	6 (8,1%)
Catéter, piel/ partes blandas	2 (2,8%)
Otros	2 (2,8%)
Uso previo G-CSF, N (%)	33 (44,6%)
Uso previo de ATB (<1 mes), N (%)	5 (6,8%)
Ingreso hospitalario, N (%)	65 (87,8%)
Episodios de bajo riesgo clasificados por MASCC y CISNE, N (%)	
MASCC ≥ 21	70 (94,6%)
CISNE < 3	53 (71,6%)

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

Tabla 2. Modelos de regresión para la predicción de complicaciones asociadas a FN en la cohorte global y en los subgrupos MASCC y CISNE de bajo riesgo

Regresión logística	Análisis global, N=74 OR (IC95%), P	Análisis subgrupos de bajo riesgo OR (IC95%), P
MASCC score Bajo vs. Alto riesgo	10,13 (0,98 – 104,2), P=0,05	Bajo riesgo por MAS- CC score ≥ 21 N=70
MASCC score & Lactato MASCC Bajo vs. Alto riesgo Lactato*	9,10 (0,87 – 95,61), P=0,067 1,31 (0,57 – 2,97), P=0,52	- 1,30 (0,57-2,98), P=0,53
CISNE score Bajo vs. Alto riesgo	8,76 (2,70-28,36), P<0,001	Bajo riesgo por CISNE score < 3 N= 53
CISNE score & Lactato CISNE Bajo vs. Alto riesgo Lactato*	9,25 (2,66-32,20), P<0,001 0,89 (0,37-2,13), P=0,79	- 6,53 (1,01-42,01), P=0,048

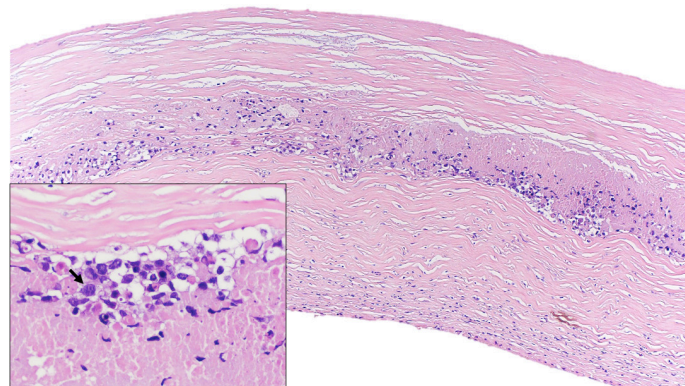


Figure 1. Histological features (hematoxylin and eosin). Lymphoid infiltrate inside the fibrotic capsule of the breast implant. At higher magnification lymphoid cells were large and pleomorphic (arrow) and necrosis was identified.

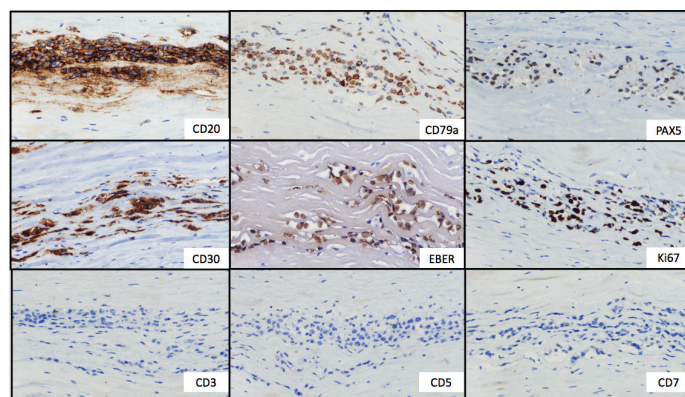


Figure 2. Immunohistochemical (IHC) stains. Tumor cells showed strong and uniform staining of B-cell markers (CD20, CD79a and PAX5) and CD30. In situ hybridization for EBV-encoded small RNA (EBER) showed positive labelling of the lymphoma cells. Ki67 proliferation index was positive in about 50% of neoplastic cells. T-cell markers (CD3, CD5 and CD7) were negative.

Variables incluidas en cada modelo
 -MASCC: severidad de la enfermedad, hipotensión, EPOC, tumor sólido/ hematológico, paciente ambulatorio, deshidratación, edad.
 -CISNE: ECOG, EPOC, enf. cardiovascular, mucositis, hiperglucemia de estrés, recuento de absoluto de monocitos.
 *Lactato determinado en Urgencias (valor referencia < 2 mM). La variable fue introducida como cuantitativa continua.
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. EPOC: enf. Pulmonar obstructiva crónica.

PO-245

IS EPSTEIN-BARR VIRUS POSITIVE BREAST-IMPLANT ASSOCIATED DIFUSSE LARGE B-CELL LYMPHOMA A NEW ENTITY? CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Martín de Bustamante González-Iglesias JM¹, Mendoza Martinez A¹, López Muñoz S¹, García Fernández E¹, Gómez Serrano L¹, Gómez Prieto P¹, De Soto Álvarez T¹, Dos Santos Ortas A¹, Sánchez Vadillo I¹, Rivas Pollmar I¹, Gasior Kabat M¹, Garcia Perez E¹, Jiménez-Yuste VM¹, Canales Albendea MA¹

¹Hospital Universitario la Paz

Table 1. Summary of EBV+ BIA-DLBCLs, BIA-ALCL, EBV+ DLBCL-NOS, DLBCL-CI and FA-DLBCL characteristics.

	ebv + BIA-dlbcl	BIA-ALCL	FA-DLBCL	DLBCL-CI	EBV+ DLBCL-NOS
Clinical Features	Capsular contracture (indolent)	Capsular contracture (indolent)	Incidental (indolent)	Pyothorax, inflammation (aggressive)	B-symptoms (aggressive)
Disease distribution	Capsule localized	Capsule localized	Defined anatomic spaces (myxomas, vascular prostheses)	Pleural, metallic implant	Nodal and extranodal
Stage of disease at diagnosis	I	I	I	I/II	III/IV
Association with EBV	+++	-	+++	+	+++
Latency pattern EBV	III	-	III	III	II> III
Onset inflammatory stimulus	10 years	7-10 years	9 years	37-43 years	Non applicable
Histologic features	Pleomorphic cells (non-germinal center), Fibrin deposition	Large and pleomorphic cells	Pleomorphic cells (non-germinal center), Fibrin deposition +/- inflammatory infiltrate	Plasmablastic/ immunoblastic (non-germinal center), Inflammatory infiltrate	Polymorphic cells (non-germinal center)
IHC markers	CD20, CD30+/-, CD79a, PAX-5	CD30, CD4+/-	CD20, CD30+, CD79a+, PAX-5, PD-L1+,	CD20, CD30 +/, CD4	CD20, CD30+/-, CD79a, PAX-5, PD-L1+
Ki67	High	High	>90%	>90%	>90%
Molecular analysis	Few data, few cases MYC rearrangements	ALK-	Rarely MYC rearrangements	TP53 mutations	Infrequent MYC, BCL-2, BCL-6 rearrangements
Management	Surgical	Surgical	Surgical	Chemotherapy	Chemotherapy
Prognosis	Good	Good	Good	Bad	Bad

BIA-ALCL: Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma. EBV+ DLBCL-NOS: EBV+ diffuse large B cell lymphoma not otherwise specified. DLBCL-CI: Diffuse large B cell lymphoma associated to chronic inflammation.

Introducción: Breast lymphomas are a rare group of neoplasms, which can be divided between primary lymphomas and breast-implant associated (BIA) lymphomas. BIA lymphomas are mostly of T-cell origin, with BIA anaplastic large cell lymphoma taking the spotlight. Since 2020, the publication of diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) related to breast implants has clearly increased, with most cases being positive for Epstein Barr virus (EBV). There is a lot of controversy about these EBV+BIA DLBCL cases being a new presentation of a known EBV+DLBCL subtype, with no clear answer yet. Here we describe the first case of EBV+ BIA-DLBCL at our center and a literature review.

Methods: We searched all the published data of EBV+BIA DLBCL since 1990 until May 2022 in different databases: PubMed, Web of Science and Embase. We also searched for reviews of EBV+diffuse large B-cell lymphomas to compare their clinical, histological and treatment characteristics.

Results: We found 19 cases of EBV+BIA DLBCL published until May 2022. All patients had textured implants, with a median of 10 years since the breast-implant surgery. 18 of the 19 patients were immunocompetent and had localized disease at diagnosis. Most of them presented pain and capsular contracture. Histologically, most cases are described as large pleomorphic cells distributed in sheets on the luminal side of the capsule. Cells expressed CD20, PAX-5, CD79a, CD30+ and a high Ki67. All of them expressed EBER positivity, usually with an EBV type III latency pattern. Expression of aberrant T-cell markers and PD-L1+ has also been described. 15 of 19 cases had only surgical treatment. To our knowledge, all 19 patients have had a favorable outcome. Our case is consistent with these findings. The patient is a middle-aged woman that had a breast augmentation surgery with textured implants 7 years prior to the diagnosis. She presented breast pain and had both implants removed, being diagnosed of EBV+BIA DLBCL. It had similar histological characteristics as the ones previously described (Figure 1 and 2). The patient only received surgical treatment, and after 10 months of follow-up, she has no evidence of recurrence.

The comparison between these EBV+BIA DLBCL and other of EBV+DLBCLs is summarized in Table 1.

Conclusions: Even though it is still early to establish conclusions, EBV+BIA DLBCL appears to be a new presentation of fibrin associated (FA) DLBCL, as they have similar clinical, histological and management characteristics. Our case adds up to the literature that supports this affirmation. Next generation sequencing could confirm this statement if similar mutation patterns between EBV+BIA DLBCL and FA DLBCL are found.

PO-246

VALOR PRONÓSTICO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES INTERIM (PET-I) EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LINFOMA FOLICULAR CON CRITERIOS DE ALTA CARGA TUMORAL

Mora Argumánz Marta¹, Nuevo López Irene¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Pérez Alonso Rocío¹, Subirá Pérez Dolores¹, Gil Pérez Ángela¹, Álvarez Padilla Beatriz¹, Moreno Narro Laura¹, Golbano López Nuria¹, Morales Sanz María Dolores¹, Guillén García, Helga¹, Santos Montero Ana Belén¹, Vázquez García Alejandro¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Herrero Martín Sonia¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El PET tiene un papel importante en el estadiaje de pacientes con linfoma folicular (LF), una enfermedad indolente que se caracteriza por un curso de frecuentes recaídas y remisiones. Sin embargo, aunque la realización de un PET-I en algunos subtipos de linfoma agresivos es una práctica estandarizada, no existe una clara evidencia para su recomendación en LF. En el presente estudio se pretende determinar el valor pronóstico del PET-I en el LF.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivas desde 2013 a 2022 en el Hospital de Guadalajara (HUG). Se incluyeron pacientes diagnosticados de LF tratados con quimioterapia (n=50). Se excluyeron grado histológico 3B (n=7) y pacientes sin PET-I (n=8).

Se examinaron las respuestas en PET-I y en el PET de final de tratamiento (PET-F) según los criterios de Lugano. Para el análisis estadístico se utilizó el modelo de regresión de Cox y curvas de supervivencia con Kaplan-Meier y test de Log-rank. La variable principal a estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y como variables secundarias la supervivencia global (SG) y la recurrencia en menos de 24 meses (POD24).

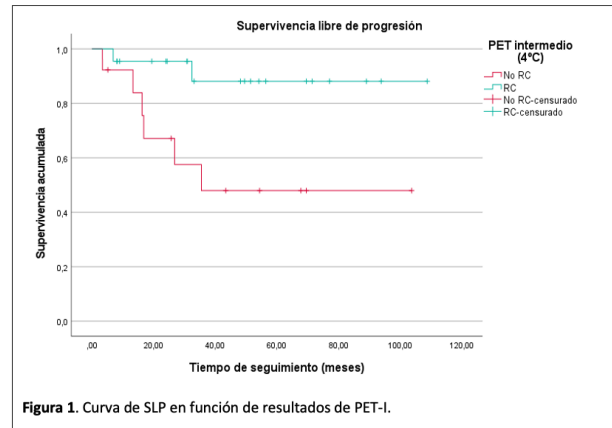


Figura 1. Curva de SLP en función de resultados de PET-I.

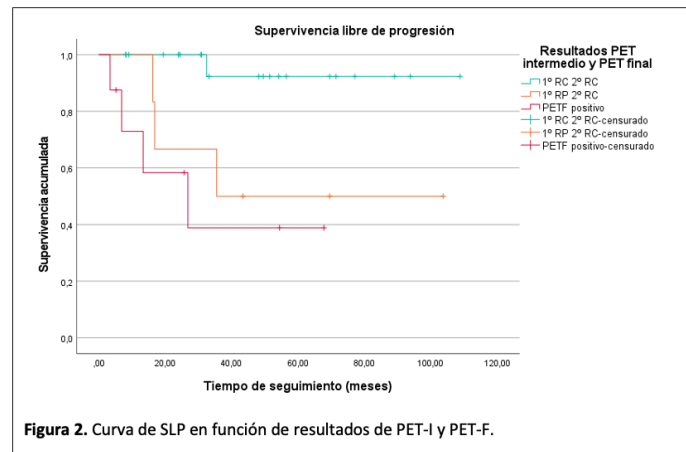


Figura 2. Curva de SLP en función de resultados de PET-I y PET-F.

Resultados: Fueron incluidos 35 pacientes, 51,4% varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 58 años (RI 33-85). La tabla 1 describe sus características clínicas. Todos recibieron tratamiento con immuno-quimioterapia: 18 con R-Bendamustina y 17 con R-CHOP, sin modificarse el esquema de tratamiento en función de los resultados de PET-I.

Se realizó un PET-I a los 3 (2,8%) o 4 ciclos (97,1%) en el que 22 (62,9%) pacientes obtuvieron RC y 11 (31,4%) no. En el PET-F 27 (77,1%) obtuvieron RC, 7 (20%) no alcanzaron RC y 1 falleció antes.

Con una mediana de seguimiento de 48,8 meses (5,06-114,72), la SG y la SLP no han sido alcanzadas. Durante el seguimiento, 4 pacientes fallecieron (11,4%) y 8 recayeron o progresaron (22,9%).

Los pacientes con el PET-I en RC presentaron una mayor SLP que los que no alcanzaron RC de forma estadísticamente significativa ($p=0,016$) (figura 1) sin diferencias en la SG ($p=0,255$). En el PET-F, los pacientes en RC tuvieron una mayor SLP que los pacientes sin RC ($p=0,031$), sin datos suficientes para determinar su efecto sobre SG.

Cuatro pacientes recayeron en los primeros 24 meses (POD24), 3 con PET-I sin RC (75%). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de POD24 en función de los resultados de PET-I ($p=0,102$).

Los pacientes sin RC en PET-I con RC en PET-F tuvieron una SLP menor que los que alcanzaron RC desde el inicio, de forma estadísticamente significativa ($p=0,018$). No se observaron diferencias en la SLP entre los pacientes con PET-F sin RC, independientemente del PET-I ($p=0,177$). Se compararon los tres grupos de pacientes (1ºRP-2ºRC, 1ºRC-2ºRC y PET-F sin RC) presentando una mayor SLP para el grupo que obtuvo RC desde el principio ($p=0,004$).

Conclusiones: El PET-I pronostica una mayor SLP en aquellos que alcanzan la remisión completa en PET-I y en PET-F frente a los que no la alcanzan en PET-I, sin embargo, no han demostrado tener valor pronóstico sobre la SG. Sería conveniente la realización de nuevos estudios para valorar la modificación del tratamiento en función de los resultados de PET-I para disminuir las recurrencias.

PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR 2013-2022 HUG (n=50)			
Se excluyen 15 pacientes.		Se incluyen 35 pacientes	
Mediana de seguimiento (meses)	48,82 (RI 5,04-114,72)		
Mediana edad al diagnóstico	58 (RI 33-85)		
Sexo			
Mujeres	48,6% (n=17)		
Varones	51,4% (n=18)		
Grado			
Grado 1	40% (n=14)		
Grado 2	22,9% (n=8)		
Grado 3A	37,1% (n=13)		
Estadio			
Estadio I	5,7% (n=2)		
Estadio II	5,7% (n=2)		
Estadio III	14,3% (n=5)		
Estadio IV	74,3% (n=26)		
FLIPI			
FLIPI 0	2,9% (n=1)	FLIPI 3	34,3% (n=12)
FLIPI 1	20% (n=7)	FLIPI 4	17,1% (n=6)
FLIPI 1	22,9% (n=8)	FLIPI 5	2,9% (n=1)
Tratamiento inmunoterapia			
R-CHOP / R-COMP	48,6% (n=17)		
R-Bendamustina	51,5% (n=18)		
Mediana nº ciclos	6		
PET-I		PET-F	
RC	62,9% (n=22)	RC	77,1% (n=27)
RP	31,4% (n=11)	RP	11,4% (n=4)
		Progresión	5,7% (n=2)
		Exitus	2,9% (n=1)
Estado al final del seguimiento			
Exitus	11,4% (n=4)		
Vivos en RC/RP	65,71% (n=23)		
Recaídas/Progresión	22,9% (n=8)		
Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos. PET-I (PET interim); PET-F (PET al final del tratamiento); RC (Remisión Completa); RP (Remisión Parcial);			

PO-247

VALORACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO Y BIOLOGÍA MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE CÉLULAS B CLONALES EN SANGRE DE PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

Mompel Olga¹, Amorós Carmen¹, López-Menargues Patricia¹, Játiva Cristina¹, Cámara Asunción¹, García-Serra Rocío¹, Lis M^a José¹, Roig Mónica¹, Orero M^a Teresa¹, Linares Mariano¹

¹Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: En el linfoma folicular (LF), la fase leucémica definida como más de 5 x 10⁹/L células malignas circulantes, es uno de los

criterios que indica alta masa tumoral y por tanto tiene implicaciones terapéuticas, pero no se ha estudiado si la presencia de células clonales en sangre periférica (SP) en menor cuantía podría influir en el pronóstico. Los objetivos del presente estudio son:

- Detectar clonalidad en SP por citometría de flujo (CF) y biología molecular (BM) en ausencia de linfocitosis.
- Correlacionar la presencia de células clonales en SP detectadas por CF y BM con la infiltración de médula ósea (MO).
- Evaluar el valor pronóstico de la clonalidad en SP detectada por CF y BM.

Material y métodos: Se revisaron datos al diagnóstico de 34 pacientes con LF no leucemizado de nuestro centro entre julio de 2016 a marzo de 2022, en los que se había realizado CF y BM en SP. Se evaluó la correlación de estas dos técnicas con la biopsia de MO y se calculó su sensibilidad y especificidad para predecir infiltración medular. También se valoraron los parámetros clínicos, pronósticos y la respuesta al tratamiento en pacientes con y sin clonalidad en SP por CF (las variables cuantitativas se compararon con el test de U de Mann Whitney y las variables cualitativas mediante el Test de Fisher o Chi cuadrado).

Resultados: En 11 pacientes se detectaron células clonales en SP por CF y en 7 de ellos también por BM. Sin embargo, no hubo ningún paciente en el que dicha clonalidad fuese detectable por BM y no por CF.

De los 11 pacientes con células clonales en SP por CF, 10 presentaban infiltración de MO confirmada por biopsia (91%); en cambio, de los 23 en los que la CF no detectó clonalidad, en 7 (30,4%) se demostró infiltración medular (p 0,002, Test de Fisher). De los 7 pacientes con clonalidad en SP por BM, 7 presentaban infiltración de MO (100%), y de los 27 en los que la BM no detectó clonalidad, en 11 (41%) se demostró infiltración medular (p 0,008, Test de Fisher).

Se observó que la detección de células clonales en SP por CF para predecir la infiltración medular por linfoma presenta una especificidad de 0,94 y una sensibilidad de 0,56 con un valor predictivo positivo (VPP) del 91% y un valor predictivo negativo (VPN) del 70%. La detección de clonalidad en sangre por BM para estimar la afectación medular tiene una especificidad de 1 y una sensibilidad de 0,38, con un VPP del 100% y VPN del 62%.

Al comparar diferentes parámetros clínicos y pronósticos, no se observaron diferencias significativas entre pacientes con o sin presencia de clonalidad en SP (tabla 1).

Dado que la mediana de seguimiento fue de 14 meses y sólo ha habido un fallecimiento, no se ha podido valorar el impacto de la supervivencia.

Conclusiones:

1. La CF y BM permiten detectar clonalidad en sangre en un tercio de los pacientes con LF sin linfocitosis al diagnóstico.
2. La detección de células clonales en SP mediante CF y/o BM predice la afectación histológica medular con un alto VPP.
3. Para valorar el impacto pronóstico de la clonalidad detectada en SP por CF y/o BM, se precisa un mayor tamaño muestral, con un seguimiento más prolongado.

Agradecimientos: G-S, R Agradece.

PO-248

UTILIDAD CLÍNICA DEL PRIMA-PI EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR DIAGNOSTICADOS EN LA ERA DEL RITUXIMAB

Busnego Barreto M.T¹, Marín Saucedo A¹, Marrero Santos C¹, Uribe Morales L¹, Tenorio Feixas P¹, Hernanz N¹, Oliva, A¹, Sánchez A¹, Cabello A¹, Moreno T¹, Notario C¹, Breña J¹, Lorenzo Y¹, Hernández P¹, González H¹, Figueroa A¹, Alberich, M.P¹, De Ramos J¹, Ríos Rull P¹, Mesa Lorenzo M.C.¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Tabla 1: Parámetros clínicos, pronósticos y respuesta al tratamiento en pacientes con y sin detección de células clonales por CF.

	Edad al diagnóstico (años)	Hb (g/dL)	Leucocitos (109/L)	Linfocitos (109/L)	Plaquetas (109/L)	LDH (U/L)	B2microglobulina (mg/L)	FLIPI (Alto riesgo)	Ann Arbor estadio IV	Respuesta al tratamiento
IF +	53	14.4	6.95	1.45	197	313	2349	7/11 (64%)	7/10 (70%)	RP: 1 pacientes RC: 5 pacientes
IF-	63	14.35	6.85	1.6	195	358	2273.5	13/23 (56.5%)	12/24 (50%)	RP: 1 paciente RC: 6 pacientes
p	0.58	0.65	1	0.49	0.68	0.74	0.3	6.7	0.45	1

Introducción: El Linfoma Folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente (15% de las neoplasias linfoides). Su incidencia es de 5 casos por 100.000 personas/año, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años. La mayoría de los pacientes presentan una supervivencia prolongada, aunque se considera una enfermedad incurable con recaídas frecuentes a pesar del tratamiento convencional. La recaída precoz (POD24) o transformación histológica a un linfoma de alto grado confieren peor pronóstico.

Se han propuesto varios índices pronósticos (IP) para predecir la supervivencia e identificar grupos de mayor riesgo, sin embargo, no se ha establecido un IP estándar. El más usado es el FLIPI, aunque fue creado previo a la incorporación de Rituximab, a diferencia del FLIPI-2. Sin embargo, en el estudio del FLIPI-2 solo el 59% de los pacientes fueron tratados con regímenes que incluían Rituximab, y el criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Al igual que el PRIMA-PI, fueron desarrollados en pacientes con alta carga tumoral.

Métodos: Objetivo: Analizar el pronóstico en términos de SLP en una cohorte de pacientes con LF avanzado e inmunoquimioterapia, me-

diantes FLIPI-2 y PRIMA-PI. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo, se incluyeron pacientes con LF de nuevo diagnóstico e indicación de tratamiento, a partir de registro de diagnósticos e informes de ingreso hospitalario, en el periodo de enero-2016 a diciembre-2021. Se estimaron los índices pronósticos al diagnóstico FLIPI-2 y PRIMA-PI. La valoración de progresión/recaída precoz (POD24), se realizó en base a resultados de TC o PET-TC. La SLP se determinó a partir del inicio de esquema de tratamiento y fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier (Análisis estadístico: IBM SPSS Statistics)

Resultados: La población de 84 pacientes presentó una mediana de edad de 61 años, con distribución por igual entre géneros, 96% estadio III-IV, 29% masa Bulky, de los 13 pacientes con refractariedad/recaída precoz un 62% presentaron médula ósea infiltrada al diagnóstico y 2% transformación histológica. El esquema terapéutico más utilizado fue R-Bendamustina 58%. Se determinó 20% de Infección por COVID. Exitus en 14 (17%) del total de la serie, de los cuales 3 fueron relacionados con COVID (Tabla 1). FLIPI-2 alto riesgo 38% vs PRIMA-PI alto riesgo 26%, en los cuales la SLP es 68.8% (44.9 meses) vs 54.5% (32.5 meses), $p < 0.05$, respectivamente (Figura 1). Un 85% del total de pacientes se mantienen sin progresión a la fecha.

Conclusiones: Aunque no se ha determinado un IP estándar, probablemente la incorporación en la práctica diaria de datos moleculares, como ocurre con m7-FLIPI y la implementación de las nuevas técnicas de imagen (PET-TC) continuarán refinando la estratificación de los pacientes con LF, aun así, la complejidad y el aumento del costo podrían superar los potenciales beneficios. PRIMA-PI es un IP independiente de la edad que puede identificar a pacientes de alto riesgo, y es aplicable en la práctica habitual de forma sencilla. La presencia de infiltración de MO en riesgo intermedio y alto podría relacionarse con peor SLP en nuestra serie. No obstante, nuestro tamaño muestral y especialmente el subgrupo con POD24, no nos permite extraer conclusiones. Como se describe en la bibliografía, PRIMA-PI parece estratificar de forma muy adecuada en función de riesgo y SLP, además de identificar a pacientes verdaderamente de alto riesgo, elegibles para enfoques innovadores.

Características y evolución de los pacientes de nuevo diagnóstico con Linfoma Folicular en el periodo 2016-2021			
N= 84		Mediana edad: 61 años (27-88)	
Género	Mujeres 42 (50%)	Varones 42 (50%)	
Estadaje	Estadio II 3 (4%)	Estadio III 30 (36%)	Estadio IV 51 (60%)
Masa	6-10 cm 7 (8%)	Bulky (>10 cm) 24 (29%)	
Tratamiento	R-Bendamustina 48 (57%)	R-CHOP 35 (42%)	R-COP 1 (1%)
COVID positivo	17 (20%)		
Exitus	14 (17%) en total		3 relacionados con COVID
Recaída/Refractario			
N=13 (15%)	POD24 (<24 meses) 13 (100%)	Refractario <6 meses 10 (77%)	
	Transformación histológica: 2 (15%) Infiltración de médula ósea: 8 (62%)		

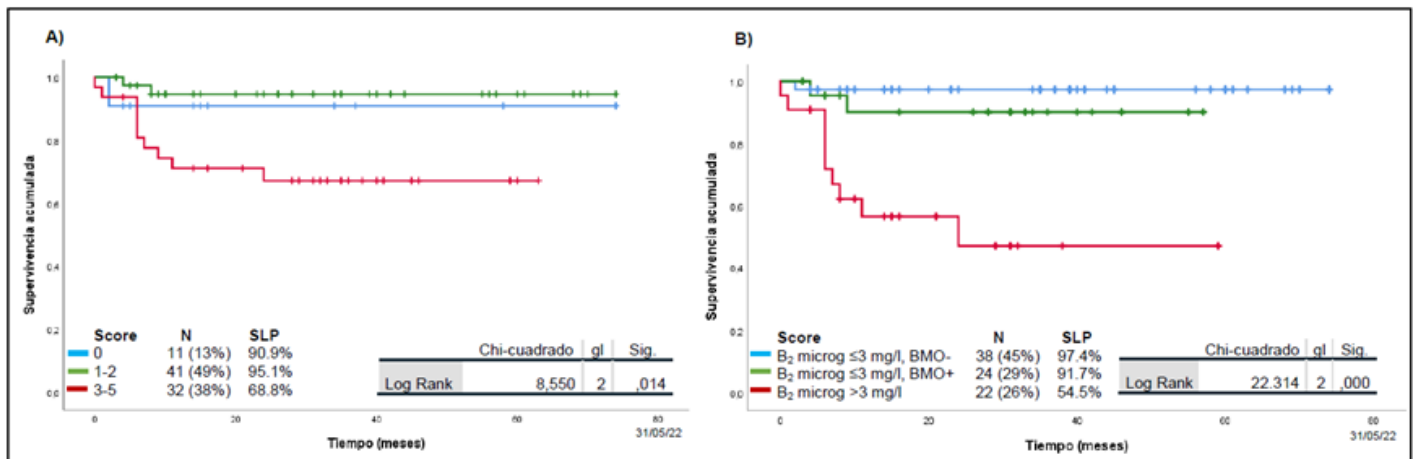
Tabla 1. Características y evolución de los pacientes de nuevo diagnóstico con Linfoma Folicular en el periodo 2016-2021.

PO-249

INMUNOQUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA CON O SIN MANTENIMIENTO EN LINFOMA FOLICULAR. 12 AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO.

Villafuerte Gutierrez Paola¹, Gil Fernández Juan Jose¹, Martin Guerrero Yolanda¹, García Suárez Julio¹

¹hospital Príncipe De Asturias



FLIPI-2	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Riesgo bajo	67,455	6,241	55,222	79,687
Riesgo intermedio	70,368	2,500	65,467	75,268
Riesgo alto	44,945	4,722	35,690	54,200
Global	62,538	2,908	56,838	68,238

Media para el tiempo de supervivencia libre de progresión en base a FLIPI-2

PRIMA-PI	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Riesgo bajo	72,105	1,870	68,441	75,770
Riesgo intermedio	52,045	3,334	45,511	58,580
Riesgo alto	32,597	6,014	20,810	44,385
Global	62,538	2,908	56,838	68,238

Media para el tiempo de supervivencia libre de progresión en base a PRIMA-PI

Figura 1. **A)** Supervivencia libre de progresión (SLP) en base a Folicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI-2). **B)** SLP en base a PRIMA-Prognostic Index (PRIMA-PI). **FLIPI-2:** Riesgo bajo, score 0; Riesgo intermedio, score 1-2; Riesgo alto, score 3-5. **PRIMA-PI:** Riesgo bajo, B2 microglobulina ≤3 mg/l, BMO- (no infiltrada); Riesgo intermedio, B2 microglobulina ≤3 mg/l, BMO+ (infiltrada); Riesgo alto, B2 microglobulina >3 mg/l.

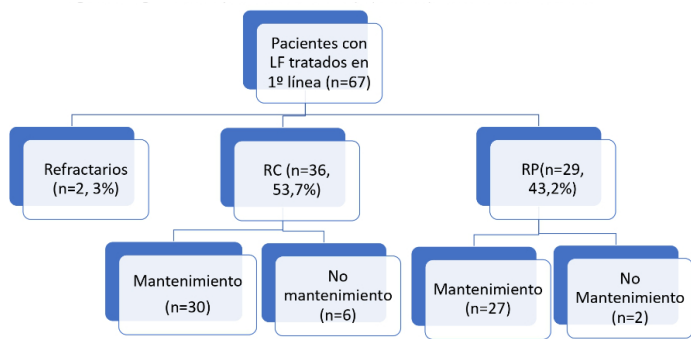


Figura 1. Diagrama de los pacientes estudiados y tipo de respuesta alcanzada con la IQT



Figura 2: Supervivencia global de los pacientes que recibieron RCHOP / RCOMP (línea azul) vs. RB (línea naranja) (p= 0.08)

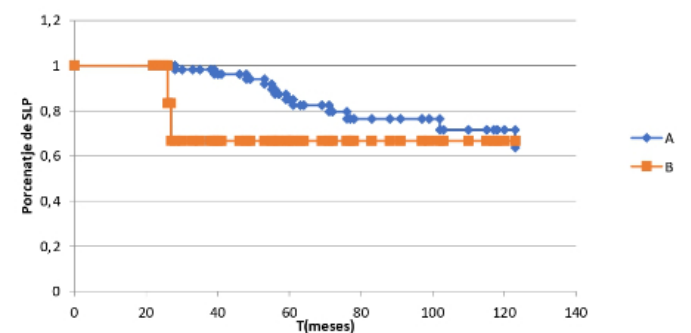


Figura 3. Supervivencia global de los pacientes que recibieron Mantenimiento (línea azul) frente a No mantenimiento (línea naranja) (p=0.08)

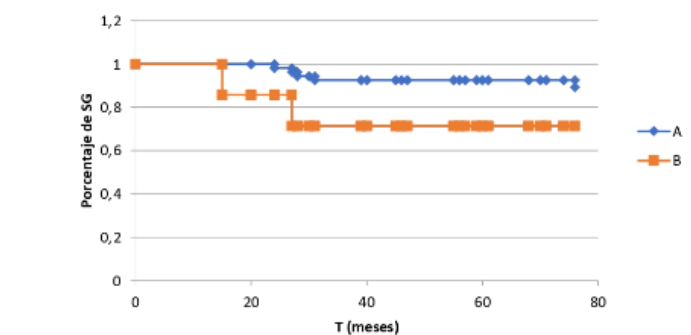


Figura 4. Supervivencia libre de progresión de los pacientes que recibieron mantenimiento (línea azul) frente a los que no lo recibieron (línea naranja) (p=0,55)

Introducción: El linfoma folicular(LF) es el linfoma indolente más frecuente en el mundo occidental. El tratamiento inicial en pacientes que cumplan criterios se basa en la inmunoterapia(IQT) que incluye anticuerpos monoclonales anti-CD20 como rituximab. El mantenimiento con rituximab después de la IQT (RCHOP y RCVP) prolonga la Supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con placebo sin diferencias en la Supervivencia global(SG). No existen estudios aleatorizados que demuestren un claro beneficio del mantenimiento después de la primera línea ni existe consenso en este contexto. En el presente trabajo hemos revisado los resultados de los diferentes esquemas de IQT utilizada con o sin mantenimiento en los pacientes con LF diagnosticados en nuestro centro.

Métodos: Análisis retrospectivo unicéntrico de los pacientes adultos mayores de 18 años con nuevo diagnóstico de LF subtipo 1,2 o 3A desde enero 2008 a diciembre de 2019. Se obtuvo la información de la historia clínica y se recogieron variables clínicas y analíticas (Tabla 1), tipo de inducción, tasa de respuesta, SLP y SG. Para estimar la SLP y la SG se usó el análisis estadístico mediante las curvas de Kaplan-Meier y se empleó el log-rank test para comparar diferencias entre curvas de supervivencia.

Resultados: Se identificaron 67 pacientes, la mediana de edad fue de 68 años (rango 31-84 años). Los esquemas de IQT utilizada y el tratamiento de mantenimiento con rituximab que fue administrado a 57 pacientes (85%) durante una mediana de 18 meses (rango 3-24 meses) se muestran en la Figura 1. En los pacientes que recibieron RCHOP, el tratamiento condujo a una RC en 13 pacientes (68,4%) (la respuesta fue valorada por TAC en 12 y 1 por PET TC) y una RP en 6 pacientes (31,5%) (5 por TAC y 1 por PET TC). De los pacientes que recibieron RB, 20(68,9%) pacientes alcanzaron RC (3 por PET TC y 17 por TAC), 7 (24%) alcanzaron RP por TAC y 2 progresaron. La SG a 30 meses de los pacientes que recibieron RCHOP/RCOMP fue 95% frente a 92% con RB (p= 0,08) (Figura2). No hubo diferencias en SLP y SG a 5 años entre el grupo que recibió mantenimiento frente al grupo que no lo recibió (85% vs. 66%; p=0,55 y 92,5% vs. 71%; p= 0,08 respectivamente) (Figura 3 y 4).

Conclusiones: Los resultados de nuestro análisis confirman las altas tasas de respuestas con la IQT para los pacientes con LF, sin diferencias estadísticamente significativas entre RCHOP y RB. En nuestro estudio no se pudo demostrar el beneficio del mantenimiento con rituximab por el pequeño tamaño muestral especialmente en el grupo de No mantenimiento. Son necesarios estudios aleatorizados para establecer el perfil de pacientes que se podrían beneficiar del mantenimiento.

Tabla 1. Características basales al diagnóstico de los pacientes estudiados

Características	Total (n=67, %)	Mantenimiento (n=57, %)	No mantenimiento (n=10, %)
Sexo			
Mujer	34 (51)	27 (47,3)	7(70)
Hombre	33 (49)	30 (52,6)	3(30)
Estadio			
I/II	15 (22,3)	9 (15,7)	6(60)
III/IV	52 (77,6)	48(84,2)	4(40)
Síntomas B	8 (12)	7(12,2)	1 (10)
LDH > de lo normal	14 (21)	13 (22,8)	1 (10)
B2 microglobulina > normal	24 (35,8)	20 (35)	4 (40)
Hb<12	10 (15)	9 (16)	1 (12,5)
FLIPI >=3	11 (16,4)	9 (16)	2 (25)
Grado histológico			
1/2	55 (82)	47 (82,4)	8(80)
3	12(18)	10 (12,45)	2 (20)
Tratamiento de Inducción			
RCHOP	19(28,3)	15(26,3)	4(40)
RB	28(41,7)	25(44)	3(30)
RCVP	10(15)	10(17,5)	0
RCOMP	4(6)	4(7)	0
Rituximab monoterapia	4(6)	2(3,5)	3(30)
otros	2(3)	1(1,7)	0

PO-250

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN TERCERA LÍNEA O POSTERIORES EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR RECAÍDO/REFRACTARIO

García Cirera Gerard¹, García Calduch Olga², Güell, Nàdia², Arén, Mercè², Canelo Vilaseca Marta², Jurado, Rebeca², De Jaureguizar, Alejandro², Quintela David², Huguet Maria², De la Fuente Cristina², Sorigué Marc², López Laia², Franch Mireia², Moreno Miriam², Navarro José Tomás², Ribera Jose Maria², Sancho Juan Manuel²

¹ICO-IJC, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; ²ICO-IJC, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el más frecuente de los linfomas indolentes, con buen pronóstico en la mayor parte de los casos, aunque su historia natural se caracteriza por frecuentes recaídas. No hay un estándar de tratamiento en recaída y menos aún en pacientes con múltiples recaídas. Los objetivos de este estudio son estudiar las características en el momento del diagnóstico de pacientes con LF, de un solo centro, que han recibido 3 o más líneas de tratamiento, así como los tratamientos de tercera y posteriores líneas recibidos y su eficacia.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes con LF que han recibido 3 o más líneas de tratamiento, en un solo centro, diagnosticados a partir de 2004. Se han recogido las características demográficas y clínicas de la serie en el momento de diagnóstico, así como las diferentes líneas de tratamiento y su eficacia.

Resultados: Entre el año 2004 y el 2016, de un total de 272 pacientes diagnosticados de LF, se han seleccionado los 45 pacientes que han recibido = 3 líneas de tratamiento. Las características en el momento del diagnóstico se exponen en la Tabla 1: mediana de edad 58 años (35-85), 64% varones, 87%, estadio III-IV y 54% FLIPI 3-5. 82% recibieron inmunoterapia de primera línea. De los 45 pacientes elegidos, 32 (71%) recayeron o progresaron dentro de los primeros 24 meses de inicio de tratamiento (POD24). Dos pacientes recibieron TPH autólogo como consolidación de segunda línea. Los tratamientos utilizados en tercera y posteriores líneas se pueden observar en la figura 1. La inmunoterapia fue la estrategia de tratamiento mayoritaria en tercera línea y posterior seguido de las estrategias paliativas y ensayos clínicos con nuevos fármacos, mayoritariamente inhibidores de PI3K. Los resultados de eficacia por línea de tratamiento se describen en la tabla 2 donde se observa, como cabría esperar, una disminución progresiva de la respuesta y supervivencia de los pacientes.

Conclusiones: En esta serie, los pacientes con LF que necesitan 3 o más líneas de tratamiento se presentan al diagnóstico mayoritariamente

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas al diagnóstico

	SERIE TOTAL (n=45)	
Hombre, n (%)	29/45	(64%)
Edad, mediana (min, max)	58	(35, 85)
ECOG<2, n (%)	24/29	(83%)
Síntomas B, n (%)	11/38	(29%)
Afectación extranodal, n (%)	30/45	(67%)
Nº localizaciones extraganglionares, n (%)	1	22/29 (76%)
	>1	7/29 (24%)
Estadio Ann-Arbor, n (%)	III-IV	39/45 (87%)
Infiltración MO, n (%)	24/41	(59%)
LDH elevada, n (%)	9/28	(32%)
Beta2microglobulina elevada, n (%)	16/26	(62%)
FLIPI, n (%)	Bajo	6/24 (25%)
	Intermedio	5/24 (21%)
	Alto	13/24 (54%)
Grado, n (%) (n=30)	1-2	21 (70%)
3a	9	(30%)
POD24, n (%)	32/45	(71%)

Tabla 2. Resumen resultados eficacia y supervivencia según línea de tratamiento

RESULTADOS DE TRATAMIENTO POR LÍNEA	3ª LÍNEA TTO (n = 45)	4ª LÍNEA TTO (n = 28)	≥5ª LÍNEA TTO (n = 15)	
RC, n (%)	19/45 (42%)	10/28 (36%)	5/15 (33%)	
RG, n (%)	27/45 (60%)	15/28 (54%)	6/15 (40%)	
SG	Mediana (IC95%), meses	46.6 (7.7, 85.5)	26.4 (8.8, 44)	29.4 (10.9, 47.8)
	18m (IC95%)	66% (51%, 81%)	52% (32%, 72%)	67% (43%, 91%)
SLP	Mediana (IC95%), meses	12 (6.9, 17.1)	5 (2.6, 7.5)	6.8 (2.5, 11.1)
	18m (IC95%)	34% (20%, 48%)	12% (0, 25%)	20% (0, 40%)

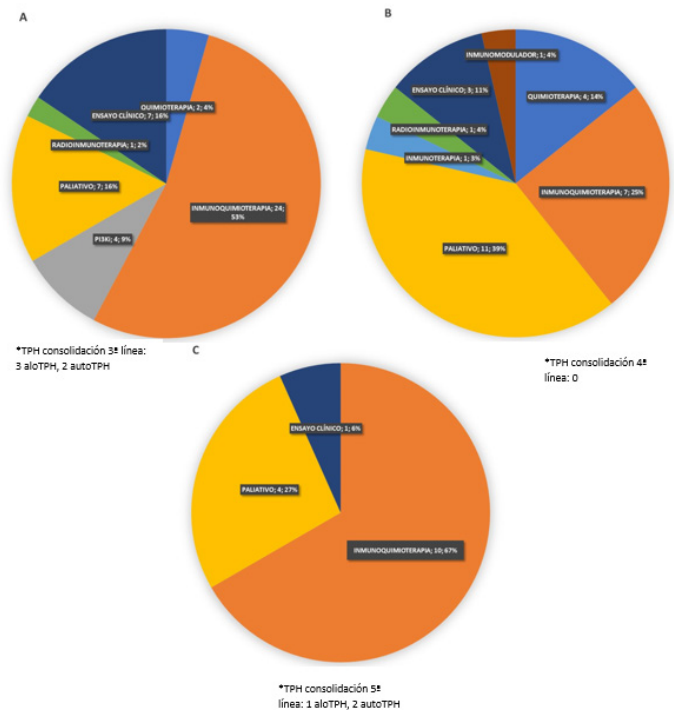


Figura 1. Relación de tratamientos correspondientes a tercera (A), cuarta (B) y quinta (C) línea de tratamiento

en estadio avanzado, con grados histológicos bajos y un porcentaje elevado de fracaso precoz al tratamiento de primera línea. La inmunoterapia continúa siendo la opción de tratamiento más utilizada en pacientes con múltiples recaídas, aunque se ha constatado una menor eficacia con cada línea de tratamiento.

PO-251

VALOR DE LA PET/TC A DÍA +100 DEL TASPE EN EL LINFOMA

Blanco Sánchez Alberto¹, Jiménez Ubieto Ana¹, Sánchez Pina José María¹, Sarandeses Fernández María Del Pilar¹, Parra Virto Esther¹, Ramos Moreno Guillermo¹, Baumann Tycho¹, Rodríguez Izquierdo Antonia¹, Gil Alos Daniel¹, Gil Manso Rodrigo¹, Iñiguez García Rodrigo¹, Zamanillo Herreros Irene¹, Poza Santaella María¹, Martínez-López Joaquín¹

¹hospital 12 De Octubre

Introducción: La PET/TC constituye el método estándar en la valoración de la respuesta al tratamiento en linfomas con alta afinidad para 18F- fluorodeoxiglucosa. En el caso de pacientes sometidos a trasplan-

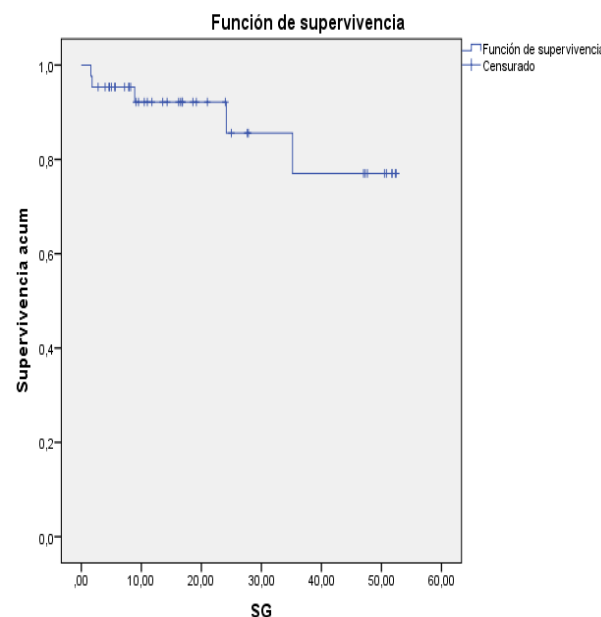
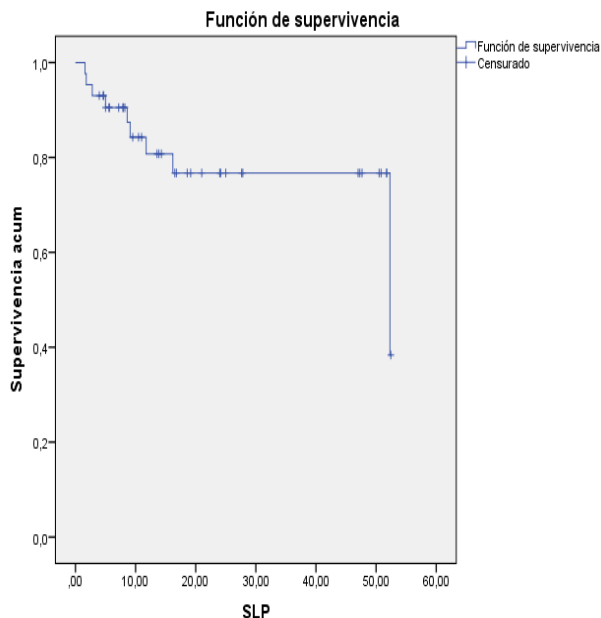
te autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), se lleva a cabo una evaluación mediante PET/TC tras el último ciclo de quimioterapia previo al trasplante y una nueva exploración radiológica en torno al día +100, aunque no existen recomendaciones basadas en la evidencia para ello. La PET/TC pretrasplante ha demostrado un gran valor predictivo de SLP y SG en pacientes con respuesta metabólica completa (RMC) previo a trasplante. Sin embargo, algunos estudios cuestionan la utilidad añadida de la PET/TC postrasplante, aspecto que nos disponemos a analizar como objetivo primario de este estudio.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron los resultados de la PET/TC previa a TASPE y a día +100 en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin sometidos a TASPE entre 2018 y 2022 en nuestro centro. Se emplearon los criterios de Lugano como parámetro de respuesta. Los datos se analizaron con SPSS (versión 25).

Resultados: Se estudiaron 43 casos; el 51,2% eran mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 53 años y al trasplante de 55 años. Las principales características de la muestra se exponen en la tabla adjunta. Durante el seguimiento 8 pacientes (18,6%) sufrieron recaída, con una mediana de 266 días tras el TASPE (rango 48-790 días). De entre ellos, una paciente recayó antes de la realización de la PET/TC pos-

Tabla 1. Características principales de los pacientes

	Edad	Mediana	Rango
Al diagnóstico		53 años	18-70 años
Al trasplante		55 años	20-70 años
	n		%
Tipo de linfoma			
Linfoma de Hodgkin	12		27,9%
Linfoma folicular	9		20,9%
Linfoma T periférico	7		16,3%
LBDCG	6		14%
Linfoma del manto	5		11,6%
Linfoma de la zona gris	2		4,7%
Linfoma folicular transformado	2		4,7%
Estadio al diagnóstico			
I	0		0
II	9		20,9%
III	10		23,3%
IV	24		55,8%
Presencia de síntomas B			
Síntomas B	24		55,8%
Ausencia	19		44,2%
Líneas de tratamiento previas			
1	11		25,6%
2	27		62,8%
3	3		7%
4	1		2,3%
5	1		2,3%
PET pretrasplante			
RMC	35		81,4%
RMP	8		18,6%
PET postrasplante			
RMC	38		88,4%
Recaída	4		9,3%
No realizado por recaída previa	1		2,3%



Curvas de supervivencia global y libre de progresión de la cohorte estudiada

trasplante, dos fueron diagnosticados de recaída gracias a esta prueba, mientras que los demás (5 pacientes, 60%) recayeron más allá del día +100, mostrando RMC en la PET/TC posterior a TASPE. Dos pacientes presentaban datos de recaída en la PET/TC a día +100, demostrándose origen reactivo mediante biopsia de las imágenes hipercaptantes (falsos positivos). 8 pacientes presentaban RMP previa al TPH, todos los cuales mostraron una RMC en la PET/TC posterior. La PET/TC a día +100 demostró una sensibilidad del 25%, una especificidad del 91%, con un VPP de 40% y un VPN de 92% para la recaída. Ninguna de las variables recogidas se asoció de forma estadísticamente significativa con la recaída.

Conclusiones: En nuestro estudio la PET/TC realizada a día +100 mostró una aceptable especificidad y VPN, pero mostró escasa capacidad para predecir la recaída. Todos los pacientes incluidos con RMP previa al trasplante alcanzaron RMC a día +100. Numerosos estudios han demostrado los pobres resultados del TASPE en pacientes con RMP previa a este, por lo que la evaluación radiológica pretrasplante sigue siendo fundamental para tomar la decisión sobre consolidar el tratamiento de rescate mediante trasplante o cambiar de línea terapéutica. Sin embargo a la luz de nuestros resultados, la PET/TC posterior podría ser innecesaria, pudiendo considerarse un seguimiento exclusivamente clínico tras el TASPE.

PO-252

LA ASOCIACION DE IFN Y RITUXIMAB CON CVP EN LINFOMA FOLICULARES CON FLIPI ≥ 2 LOGRA RESPUESTAS DURADERAS CON IMPACTO EN SUPERVIVENCIA.

García Herce Cristina¹, Cananta Ortíz Jimena¹, García Noblejas Ana¹, Feijóo Monroy Samantha¹, Alonso Cabrero Alejandro¹, Arranz Sáez Reyes¹

¹Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: Actualmente, el tratamiento de Linfoma folicular (LF) en primera línea se basa en esquemas de inmunoterapia. El esquema de quimioterapia no está definido, siendo los más comúnmente utilizados el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), la bendamustina o el CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona).

Clásicamente, nuestro centro ha utilizado la combinación de interferón (IFN)-alfa-2b con dosis densas de CVP obteniendo alta tasa de respuestas duraderas y supervivencia global (SG) 79% a 10 años, con peores datos en los pacientes con FLIPI =2 (SG 65% a 10 años). Esto lleva a realizar un EECC fase 2 multicéntrico, entre el 2005 y 2015, asociando Rituximab a la inmunoterapia previa (CVP-IFN) en FL con FLIPI =2. A continuación se presentan los resultados con seguimiento extendido del subgrupo de 20 pacientes incluidos en nuestro centro.

Métodos: Análisis de eficacia definida por supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) mediante programa SPSS vs 15.0 y de la toxicidad a medio largo plazo.

Resultados: Las características de los 20 pacientes se muestran en la tabla 1: la mediana de edad al diagnóstico fue de 62 años (51-65 años), el 62.5% varones y 35% de masas voluminosas. El 95% completaron los 8 ciclos previstos. La respuesta completa (RC) tras cuatro ciclos fue del 75% y del 100% al finalizar el esquema. La toxicidad a corto plazo fue manejable y la esperable con cualquier esquema de poliquimioterapia (BJH, 2019).

Tabla 1. Características pacientes al diagnóstico

	N=20
Edad al diagnóstico, años	62 años (51-65)
Género, masculino (%)	35 (62.5%)
ECOG (%)	
0	18 (90)
1	2 (10)
FLIPI (%)	
Intermedio (2)	12 (60)
Alto (3 o más)	8 (40)
Estadio (%)	
III	3 (15)
IV	17 (85)
Hemoglobina	
≥ 12	17 (85)
< 12	3 (15)
Áreas nodales afectas	
≤ 4	4 (20)
> 4	16 (80)
LDH, U/L	
Normal	3 (15)
Elevada	17 (85)
Médula ósea infiltrada, sí (%)	12 (60)
Masa Bulky sí (%)	7 (35)

Tabla 2. Neoplasias secundarias

	N=4	Causas de muerte
Hematológica		
SMD/LAM	1	1
Tumores sólidos		
Pulmón	1	0
Tiroides	1	0
Vesícula biliar	1	1

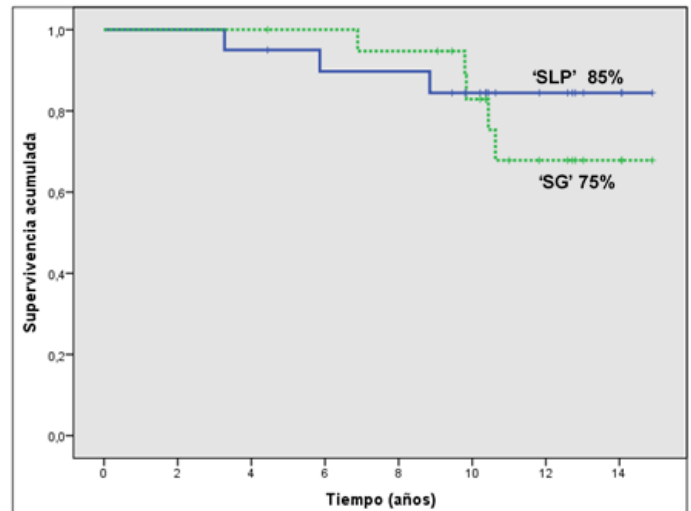


Figura 1. SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

Figura 1. SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

Con una mediana de seguimiento a 10,5 años (9,8-12,7 años), 4 pacientes experimentaron segundas neoplasias (tabla 2), lo que supone una incidencia acumulada del 20%. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas neoplasias fue de 8 años (5-10,25).

La SLP y la SG actuarial es de 85% y 75% respectivamente (figura 1). La mediana de aparición de las 3 recaídas detectadas es de 5,3 años (3,95-6,75). Sólo una correspondió a transformación. Todos recibieron esquemas de segunda línea. Se registraron 5 éxitos: 2 por segundas neoplasias y 3 por causas no relacionadas con el LF.

Conclusión: Nuestra experiencia utilizando un esquema de CVP en dosis asociado a 2 inmunomoduladores (Rituximab e IFN) logra unos excelentes resultados de supervivencia sin incrementar la toxicidad a corto ni largo plazo. Nuestro esquema es una alternativa válida frente a otras combinaciones de R-Quimioterapia publicados (con menor seguimiento) y que además permite reservar el uso de antraciclinas para las recaídas con transformación. Es posible que las segundas neoplasias detectadas estén sobre-representadas debido a la avanzada edad de los pacientes y al reducido tamaño de la muestra.

Estudios extendidos con análisis de datos a largo plazo en una patología con alta prevalencia y morbilidad (derivada de los sucesivos tratamientos) permitirá definir en el futuro la terapia indicada en cada caso.

PO-253

SEGURIDAD DE LA INFUSIÓN RÁPIDA DE RITUXIMAB BIOSIMILAR (RIXATHON) CON O SIN QUIMIOTERAPIA EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS B.

Muntañola Prat A¹, Argüiñano Pérez JM², Dávila Valls J³, Gonzalez de Villambrosia Pellón S⁴, Carpio Segura C⁵, Jiménez-Ubieto A⁶, Salar Silvestre, A⁷, GELTAMO⁸

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa; ²Hospital Universitario de Navarra; ³Complejo Asistencial de Ávila; ⁴Hospital Marqués de Valdecilla; ⁵Hospital Valle de Hebrón; ⁶Hospital 12 de Octubre; ⁷Hospital del Mar; ⁸Grupo español de linfomas y trasplante de médula ósea

Introducción: Rituximab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD20 utilizado en el tratamiento de los linfomas no-Hodgkin B (LNH), la leucemia linfática crónica B (LLC-B) y en otras afecciones no malignas. En la primera administración intravenosa (IV) pueden presentarse reacciones relacionadas con la infusión (RRI), si bien éstas son infrecuentes en posteriores administraciones. La infusión de rituximab IV rápida, en 90 minutos, es segura tras una administración previa con buena tolerancia. El objetivo fue evaluar la seguridad de la administración IV rápida de Rixathon, un biosimilar de rituximab, en pacientes con LNH y LLC CD20 positivos.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo observacional post-autorización en pacientes que recibieron al menos una infusión IV rápida de Rixathon en 90 minutos, entre julio/2019 y julio/2021. Todos los casos debían haber sido tratados con una previa infusión IV de rituximab según ficha técnica del producto con toxicidad = grado 2 y

recibir premedicación estándar. Entre los criterios de exclusión destacar linfocitosis > 5 x 10⁹/L o hipersensibilidad a AcMo anti-CD20. Se registraron todos los efectos adversos (EA), y las RRI se distinguieron entre las que se produjeron durante la infusión, en la 1ª hora tras finalizar su administración y las que se produjeron hasta las primeras 24 horas.

Resultados: Se incluyeron 124 pacientes de 7 centros del GELTAMO. Características de los pacientes: mediana de edad 71 años (32-99), 66% hombres, 92,7% LNH-B y 7,3% LLC-B. Número total de infusiones rápidas: 576; mediana de 5 infusiones rápidas por paciente (1-11). La línea de tratamiento de la 1ª infusión rápida de Rixathon fue: 1ª línea 86 pts (69,4%), 2ª línea 29 (23,4%) y 3ª o posterior 9 (7,3%). En 14 pts (11,3 %) se registró un EA en el ciclo inmediatamente anterior a la 1ª infusión rápida de Rixathon (todos excepto uno fueron de grado 1). El tiempo desde la infusión estándar inmediatamente anterior de Rixathon hasta la 1ª infusión rápida fue de 21 días (6-64).

Esquemas en la 1ª infusión rápida: R mantenimiento 3,8%, R monoterapia 11,3%, R-CHOP/R-CHOP 48,4%, R-bendamusti-

na 14,5%, R-Gemcitabina/R-GEMOX 8,9% y otros 13,1%. Dosis Rixathon: 375 mg/m² en 115 pacientes (92,7 %) y 500 mg/m² en 9 (7,3 %). Se registraron un total de 12 EA, 6 (50 %) en la 1ª infusión, 4 entre las infusiones 2 y 6, y 1 después de la infusión 7. Así, todos los EA de cualquier grado representaron el 2,28 % de las infusiones IV rápidas de Rixathon. En la tabla 1 se proporciona un resumen detallado de cada EA. Sólo 6 de los EA fueron relacionados con Rixathon. No hubo EA que condujera a la muerte, EA graves, ni EA que llevaran a la interrupción o modificación de la dosis de Rixathon. Solo 2 EA fueron de grado 3 y los investigadores no los relacionaron con Rixathon.

Conclusiones: Los resultados de este estudio son consistentes con los comunicados previamente en otras experiencias con infusiones IV rápidas del rituximab de referencia. Nuestros datos confirman que la infusión IV de 90 minutos de Rixathon es segura en pacientes que han recibido una administración IV previa de rituximab sin toxicidad relevante.

Tabla 1. Acontecimientos adversos y descripción de los mismos.

Nº	Nº infusión rápida	Tipo	Grado	Momento de aparición	Relación con Rixathon	Resultado del EA	Diagnóstico	Tratamiento	Dosis (mg/m2)	Premedicación
1	1	Hipotensión	2	Durante	Sí	Resuelto	LZM	R monoterapia	375	A-PP-S
2	1	Parestesia	1	>24 horas	No	Resuelto	LDCGB	R-CHOP	375	A-PP-S
3	1	Rash	1	>24 horas	No	Resuelto	LF	R-B	375	A-PP-S
4	1	Anemia	3	>24 horas	No	Mejorado a G1	LAG	R-CHOP	375	A-PP-S
5	1	TIR	1	Durante	Sí	Resuelto	LDCGB	R-EPOCH	375	A-PP-S
6	1	Neutropenia febril	3	>24 horas	No	Resuelto	LDCGB	R-CHOP	375	A-PP-S
7	2	Dispepsia	1	Durante	Sí	Resuelto	LF	R-CHOP	375	A-PP-S
8	3	Prurito	1	Durante	Sí	Resuelto	LF	R-B	375	A-PP-S
9	3	Parestesia	1	>24 horas	No	Resuelto	LDCGB	R-CHOP	375	A-PP-S
10	3	RRI	1	Durante	Sí	Resuelto	LLP	R-B	375	A-PP-S
11	5	Rash	1	Durante	Sí	Resuelto	LDCGB	R-GEMOX	375	A-PP-S
12	10	Vómito	1	Durante	No	Resuelto	LDCGB	R-B + Polatuzumab	375	A-PP-S

EA: efecto adverso; R: rituximab; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; EPOCH: etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, metilprednisolona; B: bendamustina. LZM: linfoma de la zona marginal; LDCGB: linfoma difuso de células B grandes; LF: linfoma folicular; LAG: linfoma de alto grado; LLP: linfoma linfoplasmático. Antipirético más antihistamínico más esteroide (A-PP-S).

PO-254

VALOR DE LA PET-TAC EN EL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO TERCIARIO

Lancho Lavilla Pilar¹, Delgado Pinos Valeria Estefanía¹, Díaz Crespo Francisco², Menárguez Palanca Javier², Gómez Fernández Isabel³, Kwon Mi; Díez Martín Jose Luis¹, Bastos Oreiro Mariana¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Anatomía Patológica.; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Medicina Nuclear

Introducción: La tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) es la técnica estándar para estadificación y monitorización en la mayoría de los linfomas. En el linfoma de la zona marginal (LZM) su papel es controvertido al considerarse que no tiene avidez por la 18F-FDG y no se recomienda su uso rutinario. La evidencia sobre la utilidad de la PET-TAC en el LZM es limitada. El objetivo de este estudio es evaluar el papel de la PET-TAC en LZM en la práctica habitual y valorar su potencial utilidad clínica.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo en pacientes con diagnóstico de LZM a los que se les ha realizado PET-TAC. Se evaluaron desde la base de datos de anatomía patológica todos los pacientes diagnosticados entre 2013 y 2022. Se analizaron las características clínicas y biológicas del linfoma, así como las de la PET-TAC, de forma cualitativa por escala de Deauville (DS) y cuantitativa (SUVMAX). Se utilizaron medias, medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes para el análisis descriptivo.

Resultados: De 102 historias clínicas evaluadas, se identificaron 38 pacientes que tenían PET-TAC realizado. Las características de estos pacientes al diagnóstico se muestran en la Tabla 1.

Se realizó PET-TAC al diagnóstico en 25 de los 38 pacientes (65%), de los cuales el 88% (22/25) presentaron DS 4-5 (Tabla 2). La SUVmax media al diagnóstico fue de 8,7 (5,75-11,3). En 9 de estos pacientes (40,9%) se realizó PET-TAC de final del tratamiento de 1ª línea. En 7 (77%) se objetivó una respuesta metabólica completa (RMC); en 1, respuesta parcial; y en 1, enfermedad metabólicamente progresiva. En 5 pacientes se realizó PET-TAC solo al final del tratamiento de 1ª línea, todos ellos con elevada carga tumoral al diagnóstico (3 MALT estadio IV, 1 nodal estadio IV y un MALT pulmonar con afectación extensa). Ninguno presentaba actividad metabólica al final de la inducción.

En 10 pacientes se realizó PET TAC en el seguimiento. En 3 pacientes se realizó PET-TAC ante sospecha de recaída, en todos la PET-TAC evidenció enfermedad metabólicamente activa, confirmada histológicamente la recaída en 2 (SUVMAX 3,35 y 10). En 7 se realizó ante sospecha de transformación a alto grado. En todos estos, se identificó captación patológica, confirmándose en 3 dicha transformación. Un paciente presentó aumento del Ki67 del 5 al 30 %, y en otro no se confirmó la transformación, aunque el linfoma siguió un curso agresivo con múltiples recaídas. Otro paciente triplicó el valor de la SUVMAX en el momento de la progresión, sin identificarse transformación. De estos pacientes el PET-TAC al final del tratamiento de rescate evidenció RMC en 4. Un paciente transformado a alto grado presentó progresión en sistema nervioso central y falleció.

Conclusiones: Aunque según las recomendaciones de Lugano 2014, el LZM es una de las excepciones en que el PET-TAC no está recomen-

Tabla 1: Características de los pacientes al diagnóstico

Edad (Mediana y rango)	65 años (59-76)
Sexo (mujer)	24 (63%) Nodal 8 (21,1%)
Tipo de LZM	Esplénico 8 (21,1%) MALT 22 (57,8%) <20% 13 (34,2%)
Ki67	NC 12 (31,6%)
Diferenciación plasmocítica	7 (18,4%) I-II 18 (47,3%)
Estadio	III-IV 20 (52,7%)
LDH elevada	8 (21,1%)
Beta-2 microglobulina elevada	9 (23,6%) Expectante 4 (10,5%) Radioterapia 5 (13,1%)
Actitud al diagnóstico	Inmunoquimioterapia 18 (47,4%) Inmunoterapia 6 (15,8%) Cirugía 5 (13,1%)

Tabla 2: Distribución de los 25 pacientes con PET-TAC al diagnóstico. DS: Deauville Score

	PET-TAC al diagnóstico	DS 4-5	Lugar principal de afectación en PET-TAC
Nodal	5 (16%)	5/5 (100%)	Adenopatías supradi-afasmáticas 2/5 (40%)
			Adenopatías supra e infradiafasmáticas 3/5 (60%)
Esplénico	6 (24%)	5/6 (83,3%)	Solo esplénica 3/6 (50%)
			Esplénica y nodal 2/6 (33%)
			Esplénica y tejido celular subcutáneo 1/6 (16%)
MALT	14 (60%)	12/14 (85,7%)	Estómago 5/14 (35%)
			Pulmón 4/14 (28%)
			Musculosquelético 1/14 (7%)
			Tiroideo 1/14 (7%)
			Lacrimal 1/14 (7%)
			Perirrenal 1/14 (7%)
Mama 1/14 (7%)			

dado, en nuestra experiencia hemos encontrado que en la mayoría de los casos se evidencia captación patológica, independientemente del subtipo, siendo de gran utilidad para valorar la respuesta al tratamiento, así como para evaluar sospecha de recaída/progresión o transformación.

Conflictos de interés: Ninguno

PO-255

EFFECT OF DIFFERENT THERAPIES ON TREATMENT OUTCOME AND LONG-TERM RESULTS OF MARGINAL ZONE LYMPHOMA ASSOCIATED WITH HEPATITIS C (HCV+MLZ)

Lepkov Sergey¹, Tumyan Gayne², Borisovckay, Svetlana³, Subortseva Irina⁴, Bobrik Ekaterina¹, Kolomeyev Oleg², Semenova Anastasiy², Kuprihina Natalia², Tupicina Daria², Zakharov Oleg⁵, Blagova Maria⁵,

Gavrilina Natalia³, Manuilova Olga³, Ivashenco Roman³, Savkina Kira³, Lazarev Igor⁶, Ivanova Valentina⁶, Trishina Viktoria¹, Ettinger Olga¹, Nikitin Igor¹

¹Russian National Research Medical University named N. I. Pirogova; ²National Medical Research Center for oncology named N.N. Blokhina; ³City Clinical Hospital named V.M. Buyanov; ⁴National Medical Research Center for Hematology; ⁵City Clinical Hospital No. 40; ⁶City Clinical Hospital named S.P. Botkin

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is associated with B-cell non-Hodgkin lymphomas (NHL), marginal zone lymphomas (HC-V+MZL) and diffuse large B-cell lymphomas. There are limited data on the effectiveness of new direct-acting antiviral drugs (DAAs) in the treatment of pts with HCV + MZL. There are also limited data on the effectiveness of immunochemotherapy (ICT) in patients with HCV + MZL.

Objectives: The objective of our study is to assess the clinical features and outcomes in pts with HCV + MZL, depending on the type of treatment and the type of AT.

Methods: The study included 72 pts with HCV+MZL, who underwent treatment from 2005-2020. HCV-RNA was determined in the blood of all pts. The age was 50 years (31-75 years), 59% were men, 62 pts (86%) had stages III-IV, Bsymptoms were detected in 16 pts (22%). The distribution of subtypes of MZL was as follows: nodular 13 (20%), extranodal MALT 11 (17%), splenic 24 (33%). Depending on the treatment, the pts were divided into three groups (G): 26 (36%) pts received ICT (G1), 27 (32%) pts received IFN antiviral therapy (G2), 18 (22%) pts (G3) received DAAs. In patients G1, the level of platelets (Pl) and hemoglobin (Hb) was significantly higher than in pts G2 and G3: Pl from 110-200x10¹¹/L (Me140x10¹¹/L) versus 46-130x10¹¹/L (Me 70x10¹¹/L) and 70-160x10¹¹/L (Me 81x10¹¹/L) (p = 0.005), Hb Me 120g/L versus 81g/L and 85g/L (p = 0.05). In pts G2 and G3, the level of ALT and LDH was significantly higher than in pts G1: ALT from 60-420MU/L (Me-210MU/L) and 51-310 MU/L (Me180MU/L) versus 10-90MU/L (Me 46MU/L)(p> 0.005); LDH from 401-1210 MU/L (Me 956MU/L) and 440 - 1130MU/L (Me 890MU/L) versus 230-650MU/L (Me 445MU/L) (p = 0.05)/

Results: Overall response rate (ORR) was comparable in all three groups (87% vs 82% vs 60%, respectively, p = ns). The duration of the antitumor response was significantly longer in the G2 and G3 pts groups receiving antiviral therapy. The 5-year progression-free survival (PFS) score was 33% (G1) vs 72% (G2) vs 58% (G3), respectively (p = 0.01). The majority of relapses developed in pts (63%) who received systemic anticancer therapy without any antiviral therapy. Group G3 included 8 pts with spleen lesions. None of the patients had an antitumor effect. The pts continued therapy with INF. Remission was obtained in 7 out of 8 pts.

Conclusions: AT is the preferred first-line treatment in pts with HCV-associated MZL. Our data indicate a high activity of AT on IFN and without IFN in HCV + MZL. The lowest disease-free course was in the group of pts receiving ICT. For patients with NSV + LMZ with lesions of the spleen, the first line of therapy is antiviral therapy based on INF.

PO-256

EL MIPI DE ALTO RIESGO Y LA FALTA DE RESPUESTA COMPLETA TRAS LA 1ª LÍNEA SE ASOCIAN A MAYOR RIESGO DE "EARLY-POD" EN EL LINFOMA DEL MANTO (LCM)

Cabrita A¹, Abrisqueta P¹, Navarro V², Canelo-Vilaseca M³, Gómez Rosa M⁴, López García A⁵, García T⁶, De la Cruz F⁷, Sancho JM³, Ríos E⁴, Córdoba R⁵, Gallur L¹, Bosch F¹, Marín-Niebla A¹

¹Servicio de Hematología, H.U. Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Barcelona; ²Oncology Data Science (ODysSeY) Group, Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Barcelona; ³ICO H.U. Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁴Servicio de Hematología, H.U. Ntra. Sra de Valme, Sevilla; ⁵Servicio de Hematología, H. U. Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁶Servicio de Hematología, H. U. Arnau de Vilanova, Lleida; ⁷Servicio de Hematología, H.U. Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción: Los tratamientos actuales han mejorado significativamente la supervivencia global (SG) en el LCM. Sin embargo, la refractariedad o recaída precoz tras la primera línea (1L) ha demostrado un impacto negativo en la SG, que no alcanza 2 años en estos pacientes. La identificación precoz de estos pacientes permitiría individualizar su manejo y mejorar su pronóstico.

Objetivos y métodos: El objetivo es investigar los factores biológicos y clínicos que se asocian a refractariedad o recaída precoz tras la 1L.

Para ello se analizaron retrospectivamente los pacientes con LCM diagnosticados entre enero-2000 y diciembre-2021 y tratados con =1L en 6 centros nacionales.

Se definió como **E-POD** (early-POD) la refractariedad o recaída en los primeros 24m desde el diagnóstico y **L-POD** (late-POD) la recaída a partir de 24m o no recaída tras la 1L al momento del corte de datos y se consideraron evaluables para POD24 aquellos pacientes con seguimiento =24m desde la fecha de diagnóstico. Se definió alteración de *TP53* cuando se observó del17p, *TP53* mutado y/o IHC+ para p53. Los tratamientos de 1L se agruparon en HiDAC (citarabina a dosis altas) y no-HiDAC (sin citarabina a dosis altas). Analizamos las características de los pacientes y la enfermedad, tipo de tratamiento 1L y la respuesta (RC: respuesta completa vs. no-RC: parcial, enfermedad estable o progresión) en pacientes E-POD vs L-POD y su impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y SG.

Los factores asociados a E-POD se han analizado utilizando un modelo logístico, y para analizar la SG y SLP se ha usado el método de Kaplan-Meier y el modelo de Cox.

Resultados: POD24 fue evaluable en 226 de 265 pacientes tratados en 1L. En el grupo E-POD había más pacientes con edad>65 ($p<.001$), estadio III-IV ($p=.032$), MIPI de Alto Riesgo (MIPI-AR) ($p<.001$), morfología no clásica ($p=.034$) y Ki67=30% ($p=.003$) (Tabla 1). Por el contrario, más pacientes L-POD habían recibido 1L con HiDAC ($p=.024$). Las alteraciones de *TP53* fueron más frecuentes en el grupo E-POD, pero con significación estadística límite ($p=.057$).

Con una mediana de seguimiento de 6,4 años, las SLP y SG fueron 3,6 y 10,24 años, respectivamente. En el momento del cierre habían fallecido 117 pacientes (51.77%): 73 (62.4%) E-POD y 44 (37.6%) L-POD ($p<.001$), siendo el linfoma la 1ª causa de muerte en 53 (72.6%) casos E-POD y en 18 (40.91%) L-POD.

Los pacientes con LCM y L-POD presentaban una ventaja significativa en SG (HR 0.17, $p<0.001$) (Figura 1). En el análisis univariado para la SG, la edad>65, estadio III-IV, MIPI-AR, Ki67=30%, 1L no-HiDAC y no-RC a 1L se asociaron a E-POD. Sin embargo, sólo MIPI-AR y no-RC a 1L mantenían una asociación significativa con E-POD en el multivariado (Tabla 2).

Conclusiones: Los pacientes con LCM y E-POD tienen una SG significativamente más corta y presentan un mayor número de factores desfavorables biológicos y clínicos, con especial impacto del MIPI-AR y de la falta de RC tras la 1L. El beneficio que estos pacientes obtienen con los tratamientos actuales es limitado y su identificación precoz per-

Figura 1. OS en los grupos E-POD y L-POD.

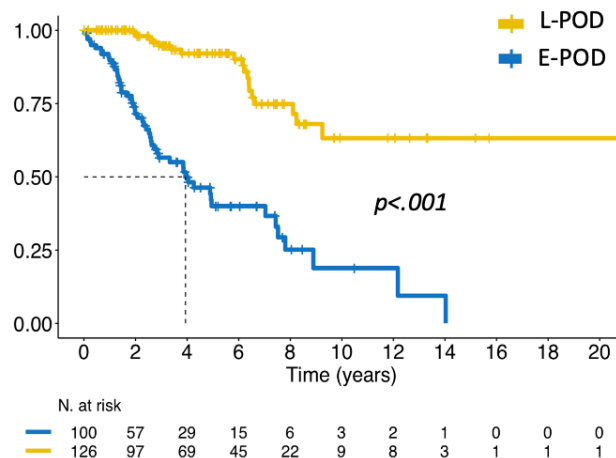


Tabla 2. Análisis univariado y multivariado de los factores asociados a E-POD y su impacto en la SG.

Variables	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Edad >65 años	2.84	1.66-4.92	<.001	2.61	0.99-7.2	.060
Ki-67 ≥30%	3.04	1.48-6.50	.003	2.03	0.78-5.47	.150
Estadio III-IV	4.02	1.26-17.82	.033	4.46	0.53-99.42	.220
MIPI-AR	4.68	2.32-9.90	<.001	3.34	1.26-9.39	.020
No HiDAC	1.87	1.09-3.26	.025	0.59	0.21-1.61	.310
No RC	10.47	5.47-21.08	<.001	9.68	4.00-25.79	<.001

mitiría individualizar el manejo con nuevas estrategias terapéuticas más eficaces.

PO-257

TRATAMIENTO CON HYPERCVAD/MTXARAC+R EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE LA PRINCESA

García-Noblejas Ana¹, Cannata-Ortiz Jimena¹, Feijoo Samantha¹, García-Herce Cristina¹, Alonso-Cabrero Alejandro¹, Arranz Reyes¹

¹Hospital La Princesa

Introducción: Los esquemas intensivos que contienen AraC consolidados con auto-TPH son la base del tratamiento de primera línea del linfoma de células del manto (LCM) de los pacientes candidatos a estos esquemas. El uso de esquemas intensivos tipo R-HyperCVAD/R-MtxAraC sin auto-TPH es otra opción a considerar aunque menos utilizada.

Objetivos: Análisis de los resultados con HyperCVAD/R-MtxAraC+R sin auto-TPH en pacientes diagnosticados de LCM.

Metodos: Análisis retrospectivo de los pacientes con LCM tratados con R-HyperCVAD/R-MtxAraC en el Hospital de La Princesa. El análisis fue realizado mediante SPSS 15.0.

Resultados: 17 pacientes fueron registrados. **Características:** 71% varones, mediana de edad de 59 años (rango 44-65), 76% ECOG= 1, Ann Arbor IV en el 94% de los casos, 40% MIPI de alto riesgo y 23% variante blástica/pleomórfica. La mediana de ciclos recibidos fueron 6 (rango 3-8), 2 de los pacientes (12%) sin Rituximab. Un paciente se consolidó con Zevalin[®] y otro recibió R de mantenimiento. **Respuesta:** La tasa global de respuestas globales fue del 88%, todas completas. Dos pacientes (12%) presentaron enfermedad progresiva. De los 17 pacientes 4 de ellos (24%) se han mantenido en RC sin precisar otros tratamientos y tienen en la actualidad una mediana de seguimiento de 14.8 años. De los que recayeron 4 recibieron un alo-TPH en algún momento posterior de la enfermedad. De ellos 1 falleció en el trasplante por toxicidad, otro de una neoplasia secundaria habiendo recidivado, otro de

Tabla 1. Características de los pacientes en la cohorte global y por grupos POD24.

Variable (N*)	Cohorte global N (%)	E-POD N (%**)	L-POD N (%**)	p
N	226 (100)	100 (44.24)	126 (55.75)	
Sexo (N=226)				
Hombre	165 (73.01)	73 (73)	92 (73.02)	.997
Mujer	61 (26.99)	27 (27)	34 (26.98)	
Edad al diagnóstico (N=226)				
≤65 años	118 (52.21)	38 (38)	80 (63.49)	<.001
>65 años	108 (47.79)	62 (62)	46 (36.51)	
Histología (N=208)				
Clásica	139 (66.83)	53 (58.89)	86 (72.88)	.034
Blastoide/pleomórfica	69 (33.17)	37 (41.11)	32 (27.12)	
Estadio Ann Arbor (N=218)				
I-II	17 (7.8)	3 (3.12)	14 (11.48)	.032
III-IV	201 (92.2)	93 (96.88)	108 (88.52)	
Afectación extranodal (N=226)				
MO/SP	138 (61.06)	60 (60)	78 (61.9)	
Otra	42 (18.58)	19 (19)	23 (18.25)	.840
Ninguna	46 (20.35)	21 (21)	25 (19.84)	.797
MIPI (N=202)				
Bajo	60 (29.7)	14 (16.28)	46 (39.66)	
Intermedio	45 (22.28)	15 (17.44)	30 (25.86)	.258
Alto	97 (48.02)	57 (66.28)	40 (34.48)	<.001
Ki-67 (N=150)				
<30%	47 (31.33)	14 (19.44)	33 (42.31)	.003
≥30%	103 (68.67)	58 (80.56)	45 (57.69)	
Alteraciones TP53 (N=51)				
Presentes	9 (17.65)	7 (29.17)	2 (7.41)	.057
No presentes	42 (82.35)	17 (70.83)	25 (92.59)	
Tratamiento 1ª línea (N=226)				
HiDAC	91 (40.27)	32 (32)	59 (46.83)	.024
No HiDAC	135 (59.73)	68 (68)	67 (53.17)	

MO: médula ósea, SP: sangre periférica.

*Se especifica el número de pacientes con el parámetro a analizar disponible.

**El porcentaje se refiere al total de pacientes con el parámetro a analizar disponible.

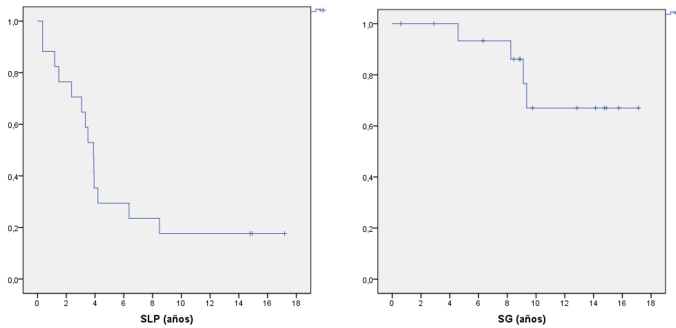


Figura 1. Supervivencia libre de progresión y global de la serie (años).

una hemorragia cerebral estando en RC y otro sigue vivo aunque con enfermedad. **Supervivencia:** la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) del global de la serie fue de 3.9 años (IC 95%: 3.1-4.7). Con una mediana de seguimiento de 9.1 años la mediana de supervivencia global (SG) no ha sido alcanzada. **Toxicidad:** No hubo ningún caso de mortalidad relacionada con el tratamiento. Tres pacientes (18%), 2 de ellos tras otros tratamientos, presentaron neoplasias posteriores (carcinoma escamoso cutáneo, carcinoma urotelial, liposarcoma).

Conclusiones: Nuestros resultados en vida real reproducen lo previamente comunicado con HyperCVAD/R-MtxAraC+R sin auto-TPH en primera línea. En nuestra pequeña serie se detecta una pequeña proporción de pacientes (24%) sin datos de recidiva a los 14.8 años.

PO-258

LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICAS, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

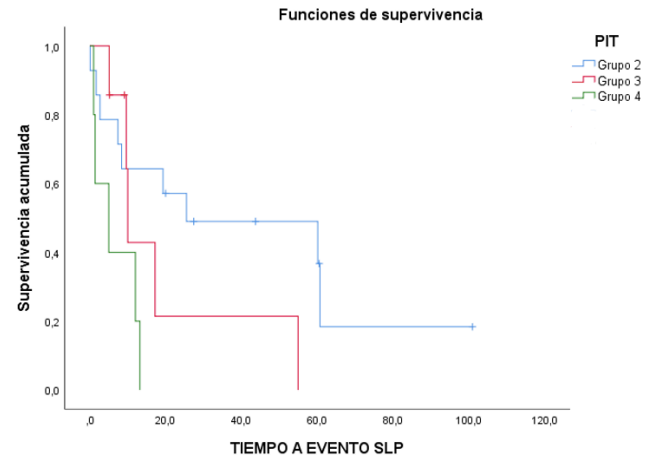
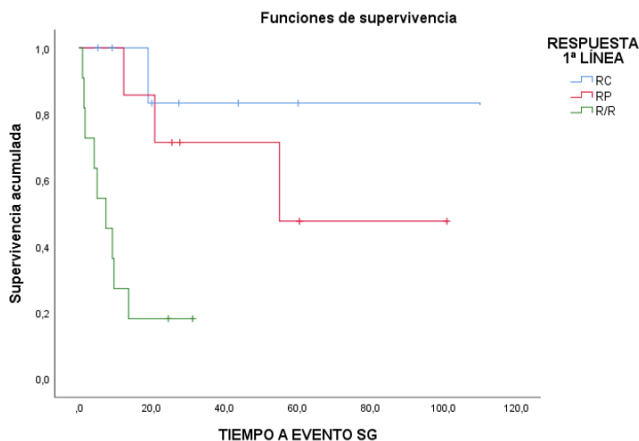
Ortega Nadal P¹, Lemes Quintana C¹, Peri, VL¹, Fernández Martín R¹, Losada Castillo MC¹, Guedes Mesa S¹, Caballero Gómez M¹, Pérez Ortiz L¹, Molinés Honrrubia A¹, Morales Ruiz Y¹, Morales Espino E¹, González San Miguel JD¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: Los linfomas T se caracterizan por su heterogeneidad y curso clínico agresivo que sumado a la escasa casuística, les confiere mal pronóstico. A diferencia de los linfomas B no existe un tratamiento definido al diagnóstico ni a la recaída, y la asociación de inmunoterapia no ha demostrado grandes diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) ni en la supervivencia global (SG) en la mayoría de los subtipos.

Métodos: Entre marzo de 2010 y julio de 2021, 26 pacientes con LT de nuevo diagnóstico iniciaron tratamiento quimioterápico (QT) en nuestro hospital. Se han recogido diferentes subtipos, ganglionares y extra ganglionares, a excepción de los linfomas T cutáneos y las micosis fungoides/síndrome de Sézary.

Resultados: En nuestra población destacan 9 pacientes (35%) que debutaron con síndrome hemofagocítico, cifra infraestimada ante la ausencia de parámetros analíticos. Tras la 1ª línea de tratamiento, el 31% alcanza remisión completa (RC), 4% "muy buena remisión parcial"



Características	n (%)
Mediana de edad (Rango)	52 (14- 73)
Sexo (V/M)	17 (65%) / 9 (35%)
Estadio	
I-II	4 (15%)
III-IV	22 (85%)
Síntomas B	14 (54%)
LDH elevada	12 (46%)
ECOG	
0-1	20 (77%)
> 2	6 (23%)
Subtipo	
Anaplásico ALK positivo	3 (12%)
Anaplásico ALK negativo	5 (19%)
Periférico NOS	7 (26%)
Angioinmunoblástico	4 (15%)
Hepatoesplénico	3 (12%)
T/NK extranodal nasal	1 (4%)
Nodal periférico Fenotipo T helper folicular	2 (8%)
Alto grado transformado	1 (4%)
Inmunofenotipo	
ALK+	3
CD30+	13
CD30, ALK+	3
PD1+	4
Ninguno	8
MO Afecta	12 (46%)
Infiltración del SNC	2 (8%)
Síndrome hemofagocítico al diagnóstico	9 (35%)
PIT	
Grupo 1	1 (4%)
Grupo 2	14 (54%)
Grupo 3	6 (27%)
Grupo 4	4 (15%)

(MBRP), 23% remisión parcial (RP) y 43% fueron refractarios (R/R), siendo 3 de ellos éxitos intratratamiento. Con una mediana de SLP de 13 meses progresan 19 pacientes (73%). De los 15 que alcanzan respuesta, 2 recaen a los 12 meses (POD12) y 4 a los 24 (POD24). Según el tipo de respuesta a la inducción, la SLP a los 5 años es del 42% en los pacientes en RC y del 28.6% en los de RP (p= 0.6). Atendiendo al PIT, la SLP a los 2 años es del 57.1% en el grupo 2, del 21% en el 3 y <10% en el 4 (p<0.05). El grupo 1 sólo tenía 1 paciente que progresó a los 13 meses. La mediana de SG es de 55 meses. 14 (54%) fueron éxitos, de los cuales 11 (42,3%) estaban relacionados con la enfermedad. La SG a los 5 años en los que alcanzan la RC es de 83% frente al 48% de los de RP, mientras que aquellos R/R no alcanzaron los 2 años de supervivencia (p<0.05). Respecto al subtipo de LT, la SG a los 2 años es del 100%

para los anaplásicos ALK+, frente al 53% en ALK- y al 42% del resto (p= 0,25). La QT de 1ª línea es variable en función del subtipo y edad/ECOG, siendo los esquemas más utilizados CHOEP e HyperCVAD, con los que se alcanza una SG a los 5 años de 57% y 25% respectivamente, frente al 37% con el resto de regímenes (CHOP, DaEPOCH). 5 pacientes de los 19 que progresaron (26%) recibieron Brentuximab de 2ª línea asociado a poliQT/monoterapia, con una SG de 24 meses vs 12 meses (no Brentuximab) (p= 0.15). De los pacientes que alcanzaron respuesta, 4 se consolidaron con autoTPH, con 67% de SG a los 2 años, frente a los que no lo recibieron (48%) (p= 0.3). 5 pacientes (19%) se sometieron a alo-TPH, los 5 siguen vivos y libres de enfermedad a los 5 años del diagnóstico.

Conclusiones: La supervivencia de nuestro centro es similar a la descrita en la bibliografía, notablemente inferior a la que se obtiene en los LNH B con los tratamientos actuales. La menor supervivencia está condicionada por la respuesta inicial, observándose un aumento en la SG estadísticamente significativa cuando se alcanza la RC. La aplicación del índice pronóstico PIT, separa 3 grupos con SLP diferente de forma estadísticamente significativa.

PO-259

EXPERIENCIA EN EL USO DEL PROTOCOLO SMILE PARA TRATAMIENTO DE LINFOMAS T-NK EXTRANODALES EN NUESTRO CENTRO. SERIE DE CASOS.

Pérez García P¹, Vázquez Díaz M¹, Gómez Correcha K¹, Ramírez García S¹, Rodríguez Rodríguez J¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: El linfoma T-NK extranodal es una enfermedad rara (menos del 15% de los LNH), muy agresiva, que afecta al tejido de la cavidad nasal que progresa produciendo necrosis. La edad media al diagnóstico es de 52 años, con predominio en sexo masculino. Más frecuente en Asia y África. Su etiología es desconocida pero la presencia del VEB es una constante que sugiere un papel etiopatogénico importante. El régimen SMILE, basado en dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido, mostró buenas tasas de respuesta en fases tempranas y se está empleando actualmente en su tratamiento.

Objetivo: Evaluar los resultados del tratamiento SMILE en pacientes con linfoma T/NK en tasas de respuesta, recaída y mortalidad, así como la seguridad de su uso.

Material y método: Se ha realizado un registro de 3 pacientes con linfoma T-NK extranodal en los que se ha aplicado el protocolo de tratamiento SMILE entre 2018 y 2021 cuyas características principales se recogen en la tabla1. Destacamos que la mayoría eran hombres en consonancia con los estudios publicados. Siguen el estadije de la clasificación Ann-Arbor. Presentan serología positiva para VEB y relación con el tabaco menos uno de los pacientes.

Resultados: En cuanto a la toxicidad solo uno (33.3%) no presentó toxicidad al tratamiento quimioterápico. En 2 casos (66,7%) se presentaron las siguientes complicaciones: neutropenia febril sin aislamiento microbiológico, mucositis grado 3-4, síndrome emético grado 3, hipo persistente, epistaxis leve, trombosis venosa subclavia, TEP subsegmentario, trombosis en aurícula derecha, necesidad de nutrición por SNG, dolor con necesidad de opioides y muguet.

En cuanto a la respuesta al tratamiento encontramos que un paciente (33.3%) presentó progresión de la enfermedad y exitus; tratándose de una mujer en estadio II-E que recibió tratamiento con DeVic, radioterapia y TIT antes del SMILE. Falleció tras recibir solo un ciclo de SMILE debido a la progresión a nivel sistémico y del SNC.

Los otros dos pacientes restantes (66.7%) recibieron 6 ciclos de tratamiento alcanzando respuesta completa (RC) en la actualidad.

Con una mediana de seguimiento desde el diagnóstico de 9 meses (4-16), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a los 16 meses fueron en ambos casos de un 66.7% ± 27,2%.

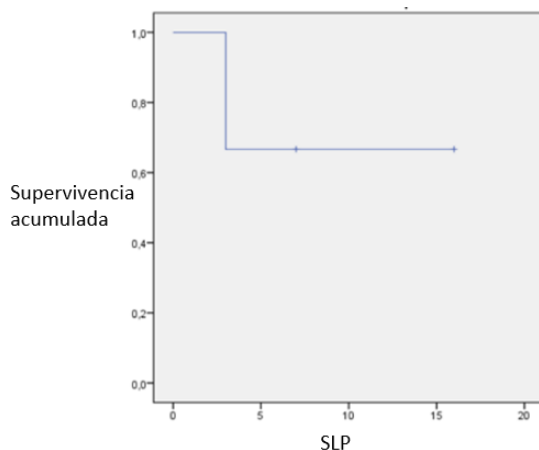
No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuestión de SG y SLP en las variables recogidas por pequeño tamaño de la muestra.

Conclusiones: En nuestra experiencia podemos decir que el protocolo SMILE es un tratamiento eficaz para el tratamiento del Linfoma T-NK extranodal. Las reacciones adversas mielosupresión, mucositis e infecciones son las esperadas. En nuestro estudio solo tuvimos un exitus debido a la progresión de la enfermedad a nivel sistémico y de SNC, permaneciendo actualmente 2 paciente en RC con una SLP y SG del 66.7%, siendo necesarios más estudios con un mayor número de pacientes.

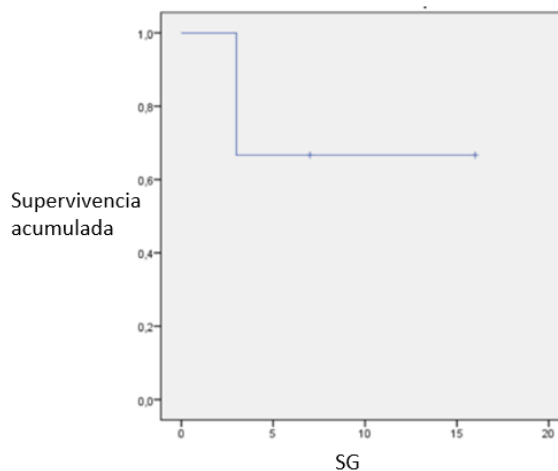
Tabla1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Edad media (años)	46.3 (42-53)	
Sexo	Mujer 1 (33.3%)	Hombre 2 (66.7%)
Fumador activo/exfumador	2 (66.7%)	
Síntomas B	3 (100%)	
Adenopatías	3 (100%)	
Serología VEB (IgG+, IgM-)	2 (66.7%)	
Estadio	II-B 2 (66.7%) II- E 1 (33.3%)	
LDH media	212 (133-255)	
VSG media	5	
B2 microglobulina media	2.47 (0.95-3.32)	
Ki67 media	85% (75-90%)	
SMILE recibido	3 (100%)	
Número de ciclos SMILE recibidos	SMILE x6 ciclos: 2 (66.7%) SMILE x1 ciclo: 1 (33.3%)	
Otros tratamientos recibidos	DeVic x2 ciclos: 1 (33.3%) TIT 1 (33.3%)	
Empleo de Radioterapia (RT)	SI 2 (66.7%)	

Función de supervivencia



Función de supervivencia



PO-260

LINFOMA DE CÉLULAS T ANGIOINMUNOBLÁSTICOS EN CANARIAS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Morales Espino, Eduardo¹, Peri Valeria Luciana¹, Navarrete Bullón Laura², Angelina Lemes, María², Notario Mc Donnell, Cristina³, Breña Atienza Joaquín³, Reyes González-Casanova Paula⁴, Raya Sánchez, José María⁴, Hang Hong, Tam Azueg⁵, Tapia Torres, María⁶

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil; ²Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín; ³Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; ⁴Hospital Universitario de Canarias; ⁵Hospital Doctor José Molina Orosa; ⁶Hospital General de La Palma

Introducción: El linfoma de células T angioinmunoblásticas (LTAI) es un subtipo relativamente frecuente dentro de los linfomas de células T periféricos (LCTP) con marcada heterogeneidad clínica y mal pronóstico. Este tipo de neoplasia representa 1-2% de todos los linfomas no-Hodgkin y el 15-20% de los LCTP. En algunos casos conduce a una interpretación errónea como el linfoma de células B o linfoma de Hodgkin clásico por su semejanza fenotípica a las células T auxiliares foliculares observadas en la hiperplasia folicular reactiva. El diagnóstico de LTAI requiere una integración cuidadosa de la historia clínica, los hallazgos morfológicos y los hallazgos inmunofenotípicos, complementados con análisis molecular/genético.

Objetivos: Determinar las características epidemiológicas, demográficas, magnitudes de laboratorio y pronóstico de los linfomas de células T angioinmunoblásticas.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico. Se incluyen pacientes diagnosticados y tratados de linfoma de células T angioinmunoblásticas en Canarias. La muestra total está formada por 30 pacientes, 3 habían sido reevaluados por morfología y fenotípicamente, diagnosticados de linfoma de Hodgkin. Si excluimos

estos 3 pacientes, nuestra población a estudio está formada por 27 pacientes.

Resultados: La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 64 años (rango de 38-87 años). En la literatura existe un predominio masculino, coincidiendo con este estudio (63 por ciento varones frente a un 37 por ciento de mujeres). En el momento de la presentación, el 48 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio avanzado con infiltración en médula ósea. Destacamos que el 78% presentaban síntomas B y hasta el 96 % tenían adenopatías palpables al diagnóstico. Otra sintomatología en orden decreciente de frecuencia fue la presencia de hepatoesplenomegalia, la tos crónica, el prurito y el exantema. Se observaron niveles elevados de LDH en el 78 % de los pacientes, así como de beta 2 microglobulina (96%). La prueba de Coombs fue positiva en el 7,4% y la hipergammaglobulinemia en el 11 % de los pacientes. El 70% presentaban anemia al diagnóstico.

En el estudio inmunohistoquímico se demostró que la población linfocítica fue positiva para marcadores de línea T (con pérdida de CD5 y/o CD7 y suelen ser CD4+ y CD8-) y marcadores asociados con fenotipo T folicular: CD10, BCL6, PD1 (CD279). Por otro lado, la morfología presentó grados variables de infiltración del área paracortical con marcada proliferación de vénulas de endotelio alto. Los estudios recientes, usando NGS han identificado mutaciones recurrentes en algunos genes, incluidos *DNMT3A*, *TET2*, *IDH2* y *RHOA*. Además, se han descrito mutaciones en genes implicados en mecanismos epigenéticos, como *TET2*, *IDH2* y *DNMT3A*, presentes en la mitad de los casos. Sin embargo, el panel de NGS no ha sido evaluado en ningún paciente en este estudio. Los pacientes fueron tratados en primera línea con quimioterapia tipo CHOP con la posibilidad de trasplante autólogo en refractarios o tras recaída. La mediana de supervivencia global fue de 20 meses.

Conclusiones: Hemos confirmado las características distintivas de este linfoma clínicamente agresivo, con una respuesta pobre al tratamiento y una supervivencia global corta. El estudio basado en la expresión genética continuará clarificando los criterios de diagnóstico, el pronóstico e identificando nuevas dianas terapéuticas, brindando mejores resultados a los pacientes.

PO-261

LINFOMA PLASMABLÁSTICO: A PROPÓSITO DE UNA REVISIÓN DE 10 CASOS

Casamayor García Adrián¹, Quispe Cuba Edson Iván¹, Ardaiz Labairu Maria Angeles¹, García Guevara Kelly¹, Múgica Muñagorri Idoia¹, Gabaldón Limas Diana Gisell¹, Illarramendi Esteban Jorge¹, Breeze, Richard John¹, Ceballos Bolaños Candela¹, Aldea García de Vicuña Amaía¹, Armesto Aguado, Leire¹, Redondo Izal, Ana Margarita¹

¹Hospital Universitario de Navarra

El linfoma plasmablástico es un subtipo raro de linfoma no Hodgkin agresivo que expresa un inmunofenotipo de célula B activada que pierde los marcadores típicos de célula B madura y adquiere los asociados a célula plasmática.

Presenta mayor prevalencia en varones (60-80%) y está frecuentemente asociado con la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque también puede observarse en otros estados de inmunosupresión. El gen MYC está translocado en un 50% de los casos y alrededor del 70% expresan RNA del virus de Epstein-Barr (VEB).

La localización más frecuente en el paciente VIH+ es la cavidad oral y en el resto de pacientes la localización es más heterogénea, aunque predomina la afectación extraganglionar. Su pronóstico es infausto, con una supervivencia media sin tratamiento de 3-4 meses, y entre 12-18 meses con quimioterapia, la supervivencia global a los 5 años es inferior al 30%.

No existe consenso sobre un tratamiento estandarizado, siendo insuficiente el esquema CHOP, optándose por esquemas más agresivos (EPOCH, CODOX-M/VAC, Hyper-CVAD/MA) junto a quimioterapia intratecal. El uso de radioterapia puede ser útil en estadios localizados y el autotrasplante puede ser considerado adecuado en la primera remisión. Además en pacientes VIH+ la terapia antirretroviral es fundamental.

Presentamos 10 casos atendidos en el Sistema Navarro de Salud desde 1998 hasta la actualidad. 2 de ellos son pacientes VIH + y 8 VIH-, con una proporción varón mujer de 4:1, con menor edad en VIH+. El 40% de los casos presentaban afectación oral y/o extranodal y el 60% restante afectación ganglionar al diagnóstico. Todos los pacientes analizados expresaban Ki-67 superior al 80% y expresión y/o reordenamiento de c-myc. La expresión del virus VEB fue positiva en un 43% de los pacientes analizados.

Tabla I: Características demográficas, clínicas, analítica y pronósticas

Magnitud	n/Total	%
Edad (Mediana; rango)	64/ 38-87	-
Sexo (V/M)	17/10	63/37
Características clínicas		
Adenopatías	26/27	96
Síntomas B	21/27	78
Esplenomegalia	11/27	39,7
Hepatomegalia	6/27	22,2
Tos crónica	6/27	22,2
Prurito	4/27	15
Exantema	3/27	11
Poliartritis	2/27	7,4
Médula ósea		
Infiltrada	13/27	48
No realizada	2/27	7,4
Características analíticas		
Test de Coomb positivo *	2/13	7,4
Hipergammaglobulinemia*	3/20	11
Trombopenia	7/27	26
Anemia	19/27	70,4
Leucopenia	3/27	11
LDH elevada	21/27	78
Beta 2 microglobulina elevada	26/27	96
Características pronóstico		
Fallece	13/27	48
Mediana Supervivencia global	20 meses	-

*No se dispone de todos los datos

	VIH positivo (2)	VIH negativo (8)
Año diagnóstico	2008 (1), 2013 (1)	1998 (1), 2012(1), 2015 (1), 2016(2), 2019 (3)
Factores de riesgo	Mala adherencia antirretroviral y sarcoma de Kaposi oral tratado con 2 ciclos de Adriamicina liposomal 2 meses antes (1)	Cáncer próstata en remisión completa tratado con braquiterapia (1) Cáncer pulmón en remisión completa tratado con cirugía (1) Linfoma folicular y SMD AREB-1 tratados con AutoTPH y AloTPH respectivamente (1) Linfoma Hodgkin linfocítico nodular IV-B (1)
Edades	23, 45	45,54,55,61,73,79,81,82
Sexo mujer/varón	1/1	1/7
VEB positivo	1 caso	2 casos
Alteraciones gen myc	1 caso	4 casos
Ki 67 >80%	1 caso	6 casos
Supervivencia desde el diagnóstico	<1 mes: 1 Vivo>5 años: 1 (pérdida en el seguimiento)	<1 mes: 1 4-8 meses: 3 24-27 meses: 2 Vivos (>5 años): 2

Pacientes VIH +	Estadio	Tratamiento y supervivencia
1) Mujer 45 años Diagnóstico en 2013	III-B (adenopatías supra e infradiafragmáticas)	No iniciado por shock séptico Supervivencia<1 mes
2) Hombre 23 años Diagnóstico 2008	I-A (oral)	2 ciclos CHOP+RT Vivo>5 años; pérdida seguimiento

Pacientes VIH -	Estadio y antecedentes	Tratamiento
1) Mujer 55 años Diagnóstico en 2019	a)III-A oral y ligamento gastrohepático b) IVE-A Infiltración tracto gastrointestinal, carcinomatosis peritoneal, adenopatías supra e infradiafragmáticas	a) V-DA-EPOCH+TIT x5 ciclos ESHAP +TIT x 1 ciclo+ RT auto TPH b) Lenalidomida y Rituximab x4 ciclos+RT Dvd x 1 ciclo Supervivencia 26 meses
2) Hombre 61 años Diagnóstico en 2019	a)Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular IV-B (adenopatías supra e infradiafragmáticas, pelvis renal) (2019) b) IV-B Transformación a Linfoma plasmablástico	a) R-CHOP x 6 ciclos b) ICE-Bortezomib x 2 ciclos Br-ESHAP x 1 ciclo Supervivencia 4 meses
3) Hombre 82 años Diagnóstico en 2019	a) II-A Masa pélvica que engloba próstata y recto b) IV-A Adenopatías cervicales e infiltración intestinal	a)VRCAPx 3 ciclos +RT 30 Gy masa pélvica y cervical b)Cirugía, Lenalidomida y dexametasona x 26 ciclos Supervivencia 27 meses
4) Hombre 45 años Diagnóstico en 2016	a)Estadio IV-A (infiltración suprarrenal bilateral, masa epigástrica, adenopatías supra e infradiafragmáticas) b)Progresión: adenopatías abdominales, linfomatosis peritoneal y masa de partes blandas en pared torácica	a)R-HyperCVAD+TIT 4 ciclos b)ICE-Bortezomib 1 ciclo Supervivencia 4 meses
5) Hombre 69 años Diagnóstico en 2016	a) Linfoma folicular estadio I-A grado 3 (2000) b)Linfoma folicular estadio IV-A con afectación abdominal (2003) c)SMD-AREB tipo 1 IPSS intermedio (2015) d)Síndrome linfoproliferativo postTPH tipo linfoplasmablástico III-A (2016)	a) CHOPx3 ciclos+RT b)R-CHOPx6 +AutoTPH c) Azacitidina x5 ciclos+ AloTPH d) Rituximab x 4 ciclos Vivo hasta la actualidad (>5 años)
6) Hombre 73 años Diagnóstico en 2015	Cáncer próstata en remisión completa tratado con braquiterapia (2008) a) I-A (oral)	a) Radioterapia Vivo hasta la actualidad (>5 años)
7) Hombre 79 años Diagnóstico en 2012	Cáncer pulmón en remisión completa tratado con cirugía (2010) a) Diagnóstico por citometría de flujo de sangre periférica. No puede realizarse estadiaje.	a) No recibe tratamiento Supervivencia pocos días
8)Hombre 81 años. Diag- nóstico en 1998	a)IV-A: Recto y adenopatías locales b) II-A: Adenopatías retroperitoneales	a) Cirugía + RT b) CHOP x 2 ciclos Supervivencia 8 meses

Al contrario que en la bibliografía, en nuestra serie existe un mayor número de casos VIH-, con un 60% de pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico y la expresión del virus VEB es inferior al 50%. 3 pacientes presentaban una supervivencia mayor a 5 años, siendo el primero un paciente VIH+ con presentación oral tratado con quimioterapia y radioterapia, y los otros 2 eran pacientes VIH-, uno de ellos con pre-

sentación oral y tratado con radioterapia y el segundo con un síndrome linfoproliferativo post alotrasplante tratado con Rituximab. Éste último contrasta con los datos actuales que indican que los trasplantados tienen peor pronóstico.

Los otros 7 pacientes presentaban en su mayoría estadios avanzados al diagnóstico, requiriendo la utilización de varios esquemas, con una

supervivencia de días en 2 casos, 4 meses en otros 2 casos y 8 meses en un caso. Otros 2 casos alcanzaron una supervivencia de 26 y 27 meses, pudiendo influir la menor carga tumoral y extensión al diagnóstico o el tratamiento con agentes antimieloma. La adición de agentes contra células plasmáticas podría ser prometedor, así como otros fármacos reportados en distintas publicaciones como los anti CD-30 y PDL1.

Se espera que los ensayos clínicos con nuevos agentes inmunoterápicos y otros fármacos dirigidos a genes de la vía NF- κ B puedan conseguir resultados prometedores.

PO-262

TRATAMIENTO DE RESCATE CON BRENTUXIMAB VEDOTIN Y BENDAMUSTINA EN LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO RECAÍDO/REFRACTARIO.

Rámila Elena¹, Soriano Laura¹, Vilaseca Xavier¹, Piernas Sònia¹, Gómez Marta¹, Segura Laura¹, Soler Juan Alfonso¹, Navarro, José Ignacio¹, Roig, Immaculada¹

¹Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell

INTRODUCCIÓN: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es el tratamiento de elección en los pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recaído o refractario (LHc R/R). Alcanzar una remisión completa previa es un factor predictivo de evolución favorable. La quimioterapia de rescate utilizada habitualmente se basa en esquemas con platino, pero algunos pacientes son refractarios. La combinación de brentuximab vedotin y bendamustina (BVB) ha mostrado tener un papel como tratamiento de rescate en esta situación.

OBJETIVO: Evaluar la respuesta y el papel de la combinación de brentuximab vedotin y bendamustina como tratamiento de rescate y su efecto al TAPH en pacientes con LHc R/R en vida real.

PACIENTES Y MÉTODOS: Revisión retrospectiva de las características clínicas, tasas de respuestas, realización posterior de TAPH y toxicidad de BVB en una serie consecutiva de pacientes con LH R/R tratados en nuestro centro.

Resultados: Un total de 12 pacientes con LHc R/R recibieron BVB. El esquema se administró a las dosis habituales (brentuximab 1.8 mg/Kg/IV en el día 1 y bendamustina 90 mg/m²/IV en los días 1 y 2 en ciclos de 21 días). Todos los pacientes recibieron premedicación con paracetamol, antihistamínico y corticoides. La tabla 1 muestra los datos demográficos.

Diez (83%) y 2 pacientes (17%) recibieron la combinación como una tercera y cuarta línea de tratamiento respectivamente. La mediana de ciclos administrados fue de 3.5 (extremos 2-6). La tasa de respuestas globales (evaluada en todos los casos por Tomografía por emisión de positrones utilizando los criterios de Cheson) fue del 91.7% con un 75% (9 pacientes) de respuestas metabólicas completas y 16.7% (2 pacientes) respuestas metabólicas parciales. Nueve (75%) pacientes (8 en respuesta

metabólica completa y 1 en respuesta parcial) recibieron posterior consolidación con TAPH.

Con una mediana de seguimiento de 19 meses (extremos 4-55) la supervivencia libre de progresión fue del 75%. Tres (25%) pacientes recayeron y fueron tratados con inhibidores de check-point (anti PD1); 1 de ellos fue retratado posteriormente con BVB alcanzando una nueva respuesta y permitiendo la realización de trasplante alogénico; otro paciente se halla en proceso de terapia de células CAR-T (receptor de antígeno quimérico de células T).

La toxicidad observada fue la siguiente: 7 (58%) pacientes presentaron toxicidad hematológica igual o superior a grado 3 (1 requirió disminución de la dosis de bendamustina). Se detectaron las siguientes infecciones: 1 neumonía por citomegalovirus, 1 episodio de candidemia asociada a reservorio venoso central, 1 reactivación del virus de la hepatitis B y 1 sobreinfección respiratoria. Cuatro (33.3%) pacientes presentaron reacciones infusionales de carácter leve-moderado que no motivaron discontinuación del tratamiento.

Con un seguimiento de 19 meses la supervivencia global es del 91.7%. Un paciente ha fallecido por progresión del linfoma.

Conclusiones: en esta serie de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recaído/refractario, la combinación de brentuximab vedotin y bendamustina ha mostrado una elevada (91.7%) tasa de respuestas permitiendo la realización de trasplante autólogo en el 75% de los pacientes. La toxicidad no es despreciable y un 33% de los pacientes presentaron reacciones infusionales a pesar de recibir premedicación.

PO-263

LINFOMA DE HODGKIN: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO SEGUN EDAD EN UN ÚNICO CENTRO

Feijóo Monroy S¹, García-Noblejas A¹, López Pereira P¹, Cannata Ortiz J¹, García Herce C¹, Alonso Cabrero A¹, Arranz Saez R¹

¹Hospital de la Princesa

Introducción: El objetivo del tratamiento del linfoma de Hodgkin al diagnóstico es curativo pero la tolerabilidad de los tratamientos quimioterápicos en los pacientes >60 años está disminuida tanto por la edad como por las comorbilidades. Los resultados disponibles en la literatura en esta población son escasos pese a que el segundo pico de incidencia de esta enfermedad está en torno a los 70 años.

Metodos: Análisis retrospectivo unicéntrico de pacientes con LH = 60 años diagnosticados entre 2005-2017, comparándolo con una cohorte

Resultados Características: 57 pacientes fueron analizados: 19 >60 y 38 <60 años tenían Ann Arbor más avanzados, IPS de peor pronóstico y presentaban comorbilidades con mayor frecuencia. El tratamiento mayoritario empleado fue el ABVD.

Eficacia: 55 pacientes fueron evaluados para respuesta y 2 no, uno por haber desestimado tratamiento al diagnóstico y otro por muerte antes de evaluación. Las tasas de RG (88.6% vs 100%) y RC (82% vs 75%) en

Tabla 1: Características de los pacientes.

	N=12
Sexo masculino (n, %)	10 (83)
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	43 (9-65)
Subtipo Linfoma Hodgkin:	
Esclerosis nodular	6 (50)
Celularidad mixta	2 (17)
No disponible	4 (33)
Estadio al diagnóstico (n, %):	
Localizado desfavorable*	2 (17)
Avanzado	10 (83)
Síntomas B (n, %)	8 (67)
IPS# igual o > 3 en estadios avanzados (n, %)	5 (50)
Primariamente refractarios (n,%)	6 (50)
Número de líneas de tratamiento previas a brentuximab vedotin y bendamustina (n, %)	
2 líneas	10 (83)
3 líneas	2 (17)

*Según criterios del German Hodgkin Study Group.

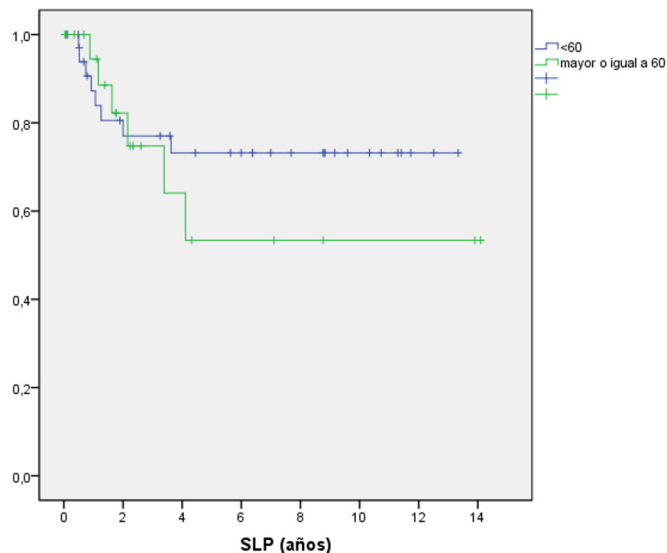
International prognostic score.

TABLA

Características de los pacientes (N=57)	<60 años (N=38)	>60 años (N= 19)	p
Edad (rango)	30 (16-59)	72 (61-87)	
Sexo, varón / mujer	14/24	11/8	0.11
Clásico / PL	35 / 3	19 / 0	0.544
Ann Arbor \geq 3	10 (27%)	13 (68%)	0.03
IPS \geq 3	4 (12%)	11 (61%)	< 0.001
Comorbilidades (n=45)	4 (11%)	5 (50%)	0.017
Tratamiento 1ª línea			
ABVD	35 (92%)	17 (90%)	0.35
BEACOPP	2 (5%)	0	
RDT	1 (3%)	1 (5%)	
Nada	0	1 (5%)	
RDT consolidación	24 (67%)	5 (29%)	0.018

PL: predominio linfocítico, IPS: índice pronóstico internacional, RDT: radioterapia.

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Hospital Universitario Araba. Servicio de Pediatría; ³Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Anatomía Patológica



Introducción: La papulomatosis linfomatoide (PL) es un síndrome linfoproliferativo T cutáneo primario CD30+ crónico, recurrente y poco frecuente. Afecta sobre todo a adultos entre la 4ª y 5ª década, con un ligero predominio en varones e infrecuente en niños. Se caracteriza por la aparición autolimitada de lesiones papulares, papulonecroticas y nodulares principalmente en tronco y extremidades.

Resultados: Caso 1: Niña de 4 años sin antecedentes relevantes que presenta múltiples lesiones papulares en tronco y extremidades algunas con ulceración central de 3 meses de evolución (Fig.1). No presenta síndrome constitucional, síntomas B ni adenopatías. Se tratan de forma empírica con corticoterapia tópica, antibioterapia oral y aciclovir sin observar mejoría, por lo que se realiza biopsia cutánea a los 6 meses. Se objetiva un infiltrado linfoide polimorfo en dermis superficial con expresión de CD30+ y CD4+, y de manera focal presenta células epidermotrópicas CD3+, CD7+, CD4+ y CD30-. Además, se observan células grandes salpicadas en dermis. La biopsia es compatible con PL de tipo A y por biología molecular no presenta reordenamiento clonal del TCR ζ . Estudio de extensión sin alteraciones. La paciente inicia tratamiento con fototerapia con el objetivo de reducir las recurrencias, sin

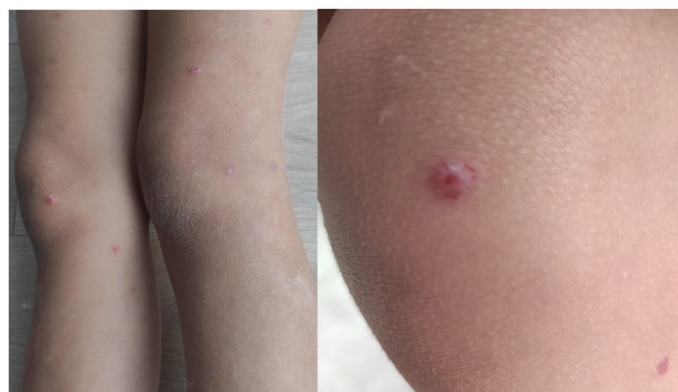
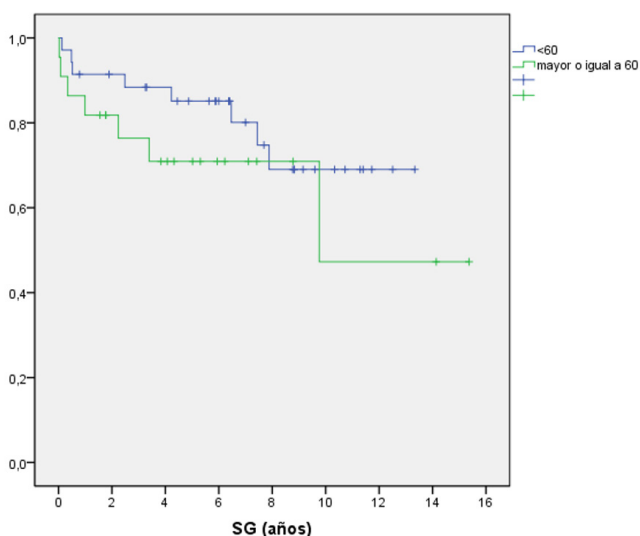


Figura 1. Lesiones papulares en extremidades inferiores en diferentes estadios de evolución, algunas de ellas ulceradas.



Figura 2. Lesión arciforme única perioral izquierda

los >60 fueron similares. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 6 años. La mediana de SLE no ha sido alcanzada en ninguno de los 2 grupos ($p=0.5$), siendo a 4 años del 73% vs 53% en los pacientes < y >60 años, respectivamente. La mediana de SG tampoco se alcanzó en los >60 años ($p=0.06$).

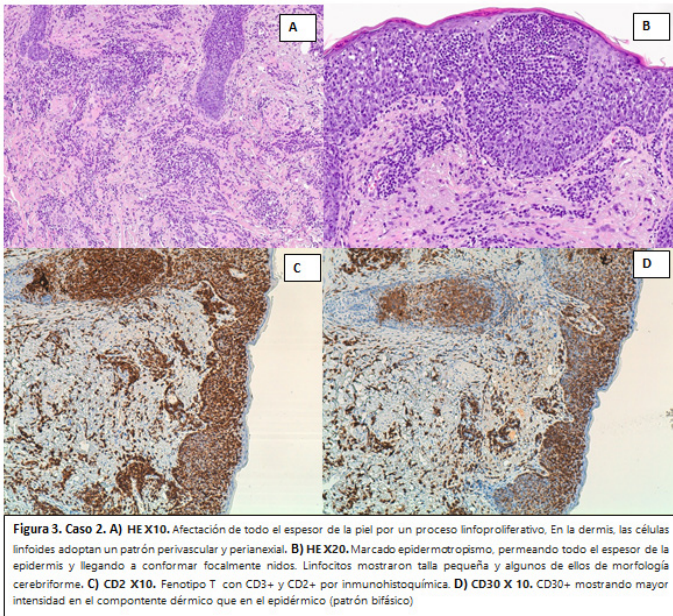
Toxicidad: la neutropenia grado 3-4 fue mayor en los >60 años (50% vs 79%) aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0.072$). Sin embargo, el nº de ingresos por neutropenia febril fue mayor en los pacientes >60 años ($p=0.02$). Hubo 3 casos de MRT, dos >60 años (todos por infección) y 12 casos de muerte por otras causas, 6 en >60 años (2 por toxicidad a líneas posteriores, 2 por linfoma y 1 no relacionado).

Conclusiones: En nuestra experiencia encontramos una alta eficacia del tratamiento de primera línea en el LH en los pacientes =60 años, equiparable a la conseguida en los >60 años es factible pero debe ser cuidadosamente vigilado.

PO-264

PAPULOMATOSIS LINFOMATOIDE EN NIÑOS Y ANCIANOS: SERIE DE CASOS

López Peña A¹, Maeso Méndez S², Abecia Martínez EI³, Ordás Miguélez MS¹, Rodríguez Lefler C¹, Civeira Marín M¹, Herrero Gutierrez MM¹, López Gómez PE¹, González Resina R¹, Fernández Cuezva L¹, Obregón Membreño J¹, Moreno Carbonell M¹, González Gómez E¹, Caballero Navarro G¹, Aguirre Pascasio L²



eficacia significativa. Actualmente, se encuentra sin tratamiento activo y ha presentado algún brote, alternando con periodos de mejoría sin resolución completa de las lesiones.

Caso 2: Mujer de 75 años con antecedentes de carcinoma mamario en 1999. Presenta lesión arciforme única de 3 cm, sin ulceración, de crecimiento progresivo a nivel perioral izquierdo, pruriginosa y ocasionalmente sangrante de 4-5 meses de evolución. Pese a corticoterapia tópica la lesión ha aumentado de tamaño (Fig.2). No presenta síndrome constitucional, síntomas B ni adenopatías. En el punch cutáneo se observa un denso infiltrado linfoide, con marcado epidermotropismo y distribución dérmica perivascular y perianexial. El infiltrado está compuesto por células de hábito linfocitario, talla pequeña, escaso citoplasma, núcleo irregular hiperromático y ocasional morfología cerebriforme. Las células mostraron fenotipo T (CD3+), con CD4 y CD8 negativos; además, mostraron positividad para CD30, TCRBF1 y LEF1. Otras técnicas como TIA1, TCR γ , perforina, STAT3 y ALK fueron negativas (Fig.3). Con FISH se demuestra traslocación para DUSP22-IRF4, diagnosticándose como "Síndrome Linfoproliferativo T CD30+, con traslocación DUSP22-IRF4". Estudio de extensión con presencia de reordenamiento clonal de TCR en médula ósea. La lesión desapareció a los 5 meses sin necesidad de tratamiento.

Conclusiones: La PL de tipo A supone más del 80% de las PL y cursa con pápulas múltiples, recurrentes, asintomáticas y benignas. La PL con traslocación de DUSP22-IRF4 se presenta generalmente en pacientes en la séptima década de la vida y puede manifestarse con lesiones papulares únicas sin ulceración. Cabe destacar que este reordenamiento aparece en un 25% de los linfomas cutáneos primarios anaplásicos de células grandes y en menos del 5% de las PL. Además, estas dos patologías comparten hallazgos histológicos similares. Por tanto, el segundo caso podría ser compatible con ambos trastornos, que pertenecen al grupo de los síndromes linfoproliferativos T CD30+ cutáneos primarios.

Estas entidades no suelen requerir tratamiento y evolucionan favorablemente, aunque un 2% puede asociar otros linfomas sistémicos agresivos. Por este motivo, es necesario realizar un seguimiento estrecho incluso si han desaparecido las lesiones.

PO-265

CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA AL USO DE ANTRACICLÍNICOS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS

Sánchez Romero I¹, Sagristá López B¹, Calama Ruíz-Mateos V¹, Ríos Herranz¹, Couto Caro C¹

¹Hospital de Valme

Introducción: Las antraciclinas son agentes citostáticos habitualmente empleados en combinación en el tratamiento de primera línea de diversas neoplasias linfoproliferativas (NL). No están exentas de toxicidad siendo la más relevante la cardíaca (producida por varios mecanismos y siendo dosis-dependiente) y cuya forma de manifestación puede ser muy variada pudiendo aparecer tras años de finalizar el tratamiento. Es por ello fundamental el manejo multidisciplinar, la evaluación pretratamiento y el seguimiento posterior del paciente.

Objetivos: Analizar y describir la aparición de cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclínicos en pacientes diagnosticados de NL en nuestro centro valorando además asociación con factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Material y métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional de 102 pacientes diagnosticados de NL entre Febrero de 2019 y Marzo de 2022 que han recibido antraciclínicos.

Resultados: Se analizaron un total de 102 pacientes, 58 eran varones y 44 mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 56,4 (rango 15,5-88,2). Los diagnósticos más frecuentes fueron: 38% linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), 25% linfoma de Hodgkin, 16% linfoma folicular, 6% linfoma del manto, 3% LDCGB mediastínico primario, 3% linfoma T angioinmunoblástico, 2% LDCGB cutáneo 1° y 7% otros.

Los esquemas quimioterápicos más usados fueron: 67% basados en CHOP (miniCHOP, megaCHOP, +/- Rituximab, +/- Metotrexato), 24% ABVD (+/- radioterapia, +/- metotrexato, +/- BEACOPP), 6% R-DA-EPOCH, 1% FCR, 1% R-hiper-CVAD y 1% BEACOPP. La media de ciclos administrados fue de 5.4 (0-12).

Respecto a los factores de riesgos cardiovascular [hipertensión arterial (HTA), dislipidemia (DLP), diabetes (DM) y cardiopatía basal], el 59% no presentaba ningún FRCV, el 23% sólo tenía 1 FRCV, el 8% 2 FRCV, 6% 3 FRCV y 4% los 4. El FRCV más prevalente fue la HTA (n=34) seguido de DLP (n=18), DM (n=14) y cardiopatía (n=11).

La media de hemoglobina al diagnóstico fue de 11,8 g/dl (7,3-17,9). La del proBNP antes del inicio del tratamiento fue de 419,1 pg/ml (8,6-7083) y del valor de troponinas (TnTus) de 7,4 (3-12,4). La media del valor de la FEVI (%) pre-tratamiento fue de 61,6% (40-70,4) y post-tratamiento 60,3% (45-74). El paciente que presentó mayor depresión de la FEVI pre a post fue del 21%.

Hubo un total de 18 éxitus presentando el 22% cardiopatía de base (n=4). 3 de ellos presentaban los 4 FRCV, 3 sólo 3 FRCV y 5 pacientes 1 FRCV. Los 7 restantes no presentaban ningún FRCV.

Conclusiones: En base a nuestros resultados cabe destacar que los antraciclínicos en combinación con otros agentes suponen un pilar fundamental en el tratamiento de las NL. Es importante hacer una correcta valoración pre-tratamiento del paciente realizando un manejo conjunto con Cardiología e incluyendo un estudio basal con ecocardiografía y analíticas que incluyan TnTus y proBNP así como una valoración integral de los FRCV que contribuyan al potencial efecto cardiotoxico de dichos agentes pues en algunas ocasiones puede estar incluso contraindicado su uso.

No existen conflictos de intereses.

PO-266

ANÁLISIS DE LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA EN LINFOMAS Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS (IJC) (2010-2021)

Feliu Evarist¹, Carrio Marta¹, Navarro, Josep Tomas², Sancho, Jose Manuel², Ribera-Santassusana, Josep Maria², Garcia-Calduch, Olga², Sorigué, Marc², Ferra Cristelle², Granada, Isabel², Hernandez, Ines², Briones, Javier³, Roué, Gael⁴, Mangues, Ramon³, Moreno, Carolina³, Parra, Maribel⁴, Mondragon, Laura⁴, Rodilla, Veronica⁴, Alandes, RA⁴, Esteller, Manel⁴

¹Instituto de investigación contra la leucemia Josep Carreras; ²Instituto Catalán de Oncología; ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁴Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras

Introducción: El IJC es un instituto público monográfico y multi-campus de la Generalitat de Catalunya, cuyo objetivo principal es la investigación en leucemia y otras hemopatías malignas en todos sus ámbitos: epidemiológico, preventivo, clínico, traslacional y básico. Fue fundado en 2010 y tiene 7 grandes líneas de investigación, siendo una de ellas la de Linfomas y Síndromes Linfoproliferativos Crónicos.

Objetivo: Describir la producción científica en linfomas y LLC del IJC desde su creación.

Material y método: Se efectuó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Web of Science (Clarivate Analytics) del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2021, incluyendo “artículo original”, “editorial”, “revisión” y “carta” como tipo de documento y los términos “Josep Carreras” en el campo de la afiliación. Los factores de impacto (FI) se obtuvieron del Journal Citation Reports. Se efectuó un análisis univariado y se calculó el coeficiente de correlación, con un nivel de significación del 0,05.

Resultados: De los 1343 artículos publicados en el periodo 2010-2021, 219 (16%) corresponden a linfomas y LLC. 168 Linfoma No Hodgkiniano (LNH) (78%), 31 Linfoma de Hodgkin (LH) (14%) y 43 Leucemia Linfática Crónica (LLC) (19%). Algunos artículos corresponden a más de un grupo. Original 141 [64%], editorial 5, revisión 24, y carta al editor 49. Con autoría colaborativa en 184 (84%) y no colaborativa en 35 (16%). La mediana de autores por artículo fue de 13 (rango 1-51), siendo superior en los artículos originales (16, rango 2-51) que en los otros tipos (4, rango 1-34) (P < 0,001). Asimismo, los artículos con autoría colaborativa frente a la no colaborativa tenían un número mayor de autores (15, rango 2-51 vs 3, rango 1-9; P<0,001). Los 219 artículos se publicaron en 70 revistas diferentes, con un 50% concentrado en 8 revistas (Medicina Clínica, Leukemia & Lymphoma, British Journal of Haematology, Cytometry Part B: Clinical Cytometry, Annals of Haematology, Hematologica, Blood y Bone Marrow Transplantation). La mediana del FI fue de 3,55 (rango 1,1 - 44,544), con una tendencia de superior FI en favor de los artículos originales (4,1, rango 1,125 - 30,641) frente a otros tipos (2,97, rango 1,125 - 44,544) (P=0,095). El 45% de artículos (n=99) se publicaron en revistas del primer cuartil. No hubo correlación entre el FI y el año de publicación (r=0,217, P=0,001). El número de artículos por año de publicación aumentó notablemente a partir del 2016 (73% de los artículos publicados entre 2016-2021). Asimismo, hubo correlación significativa entre el número de artículos y el año de publicación (r=0,940, P<0,001) que se mantuvo independientemente de si la autoría fue colaborativa (r=0,922, P<0,001) o no (r=0,606, P=0,037). Los 219 artículos recibieron un total de 2783 citaciones, lo que representa una media de 12,71 citaciones por artículo. La media de citaciones por artículo fue significativamente superior en los artículos con autoría colaborativa frente a no colaborativa (14,5 [2661] vs 3,5 [122], P<0,001). Se comentan los artículos considerados como más importantes por los autores.

Conclusión: La producción científica del IJC en linfomas y LLC se caracteriza por el elevado porcentaje de artículos originales, con autorías colaborativas, publicados en revistas de alto FI y del primer cuartil, con un aumento significativo del número de artículos especialmente a partir del 2016.

Agradecimientos: Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. Generalitat de Catalunya, (Programa CERCA). Instituciones y Fundaciones que han subvencionado los proyectos de investigación.

Todos los autores de los Centros Asistenciales, Universidades e Institutos de Investigación que han participado en la realización de los artículos.

SEHH - MISCELÁNEA

PO-267

CORRELACIÓN ENTRE CITOLOGÍA, CITOMETRÍA E HISTOLOGÍA EN LOS ESTUDIOS DE BIOPSIA DE GANGLIO LINFÁTICO

Güell Juste Nàdia¹, Mesa Tudel Alba¹, Orna Montero Elisa¹, Sorigue Tomas Marc¹, Aren Mercè¹, Garcia-Cirera Gerard¹, Jurado Tapiador Rebeca¹, De Jaureguizar Teras Alejandro¹, Canelo-Vilaseca Marta¹, Quintela David¹, De la Fuente Montes Cristina¹, Huguet Mas Maria¹, Tapia Melendo Gustavo², Mate Sanz Jose Luis², Sancho Cía Juan Manuel³, Morgades de la Fe Mireia¹, Navarro Ferrando Jose Tomás¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)- Institut Josep Carreras; ²Servicio de Anatomía Patológica- Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona); ³Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)- Institut Josep Carreras.

Introducción: El protocolo de estudio de una biopsia ganglionar en nuestro centro incluye, además de remitir la muestra al servicio de Anatomía Patológica para su estudio histológico, estudios que se realizan en el laboratorio de Hematología. Estos incluyen un estudio citológico de la impronta ganglionar, citométrico y citogenético, que se realizan el mismo día de la obtención de la muestra. Este protocolo permite aportar una primera orientación diagnóstica de manera rápida.

El objetivo de este trabajo es analizar el grado de concordancia del estudio citológico y citométrico con el diagnóstico final, realizado después del estudio anatomopatológico completo.

Métodos: Se han revisado de manera retrospectiva los datos de los pacientes sometidos a una exéresis ganglionar en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2017 y 2021.

La búsqueda de estos datos se ha realizado a través de la historia clínica digital. Se han revisado los informes de citología y citometría emitidos, agrupando los resultados de cada uno de ellos en 5 categorías diagnósticas: linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, neoplasia no hematológica, sin malignidad y muestras no aptas para el diagnóstico.

Para estudiar la concordancia entre las tres técnicas se ha utilizado el índice de Fleiss Kappa, estableciendo cinco grados de concordancia en función del valor de kappa, considerándose pobre cuando era menor a 0,20, débil entre 0,21 y 0,40, moderada entre 0,41 y 0,60, buena entre 0,61 y 0,80 y muy buena entre 0,81 y 1,00.

Resultados: En el periodo de tiempo anteriormente especificado se recibieron en nuestro laboratorio muestras de 106 pacientes con sospecha de neoplasia linfoide. El 61% fueron hombres, con una mediana de edad de 68 años. La mayoría eran adenopatías que se localizaban en las regiones inguinal (32%), cervical (25%) y axilar (18%). En la mayoría de los casos el diagnóstico final fue una neoplasia hematológica (74%) (tabla 1).

Para realizar el análisis de concordancia se excluyeron las muestras no aptas para diagnóstico. El coeficiente kappa global obtenido fue 0,661 (p<0,001), lo que indica buena concordancia entre las tres técnicas diagnósticas. Al analizar el coeficiente kappa para cada una de las categorías diagnósticas por separado, la concordancia es moderada en el caso del linfoma no Hodgkin y de patología no maligna, buena en el linfoma de Hodgkin y muy buena en las neoplasias no hematológicas (tabla 2).

Conclusiones: Se observa una concordancia buena entre la orientación diagnóstica propuesta en el análisis citológico de la impronta ganglionar, los hallazgos por citometría y el diagnóstico histológico. La concordancia es muy buena en el diagnóstico de neoplasia sólida. El análisis morfológico de la impronta ganglionar posibilita una aproximación diagnóstica rápida que puede permitir la pronta derivación del paciente a los especialistas adecuados.

Tabla 1. LNH: linfoma no Hodgkin, LH: linfoma de Hodgkin.

	TOTAL (N=106)		
HOMBRE, n (%)	65 (61)		
EDAD, mediana (min, máx)	68 (18, 96)		
LOCALIZACIÓN GANGLIONAR			
Inguinal, n (%)	34 (32)		
Cervical, n (%)	27 (25)		
Axilar, n (%)	19 (18)		
Otros, n (%)	8 (7)		
Supraclavicular, n (%)	7 (7)		
Submaxilar, n (%)	7 (7)		
Mediastino, n (%)	4 (4)		
GRUPOS DIAGNÓSTICOS	CITOLOGÍA	CITOMETRÍA	ANATOMÍA PATOLÓGICA
LNH, n (%)	46 (43)	57 (54)	62 (58)
LH, n (%)	9 (9)	5 (5)	17 (16)
Neoplasia no hematológica, n (%)	5 (5)	2 (2)	4 (4)
Sin malignidad, n (%)	36 (34)	34 (32)	23 (22)
Muestra no apta, n (%)	10 (9)	8 (7)	0

Tabla 2. LNH: linfoma no Hodgkin, LH: linfoma de Hodgkin, K: valor Kappa (índice de Fleiss Kappa).

	TOTAL (N=92)	
CONCORDANCIA DE CATEGORÍAS	K	P
LNH	0.523	<0.001
LH	0.765	<0.001
Neoplasia sólida	0.853	<0.001
No maligna	0.578	<0.001

PO-268**BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA BAJO EL EFECTO DE LA SEDACIÓN: EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

Morales Espino, Eduardo¹, Morales Ruiz, Ylenia², Acevedo García Rosa María², Pérez Ortiz, Leonor², Ortega Nadal, Paula¹, Romero Khoury, Cristina¹, Ferrez Pérez, Aruma¹, Peri, Valeria Luciana¹, León Rodríguez, Manuel¹, González San Miguel José David¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; ²Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción Y Objetivos: La biopsia de médula ósea (BMO) es una prueba diagnóstica imprescindible en hemopatías, así como en otras especialidades en el estudio de alteraciones del hemograma. Se trata de una técnica sencilla que se puede realizar de manera ambulatoria; sin embargo, la mayoría de los pacientes experimentan dolor o disconfort importante durante la misma.

En 2021, en nuestro centro, se procedió a realizar las BMO con sedación utilizando midazolam para mejorar la calidad asistencial; tras la misma, se realizó una encuesta para evaluar el grado de satisfacción de los pacientes sometidos a BMO y describir las posibles complicaciones relacionadas con el procedimiento. [Imagen 1].

Material Y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo que incluye todos los pacientes sometidos a una BMO bajo efectos de sedación leve con midazolam entre los meses de agosto de 2021 y abril de 2022.

La técnica es realizada por un hematólogo que inicia la sedación con midazolam a 2 mg incrementado 1 mg si el paciente presenta disconfort no superándose los 6 mg. Se monitoriza al paciente durante el procedimiento y tras la finalización se administra 0,25 mg de flumazenilo para revertir el efecto del midazolam. Una vez finalizado el procedimiento, el paciente permanece en observación por enfermería, hasta desaparecer los efectos de la sedación residual.

Se incluyeron todos los pacientes que completaron la encuesta y firmaron el consentimiento informado asociado. En la encuesta se valoró el grado de satisfacción sobre la información y el trato recibido, así como la percepción del dolor. Además, se recogieron los datos sobre las incidencias ocurridas durante el procedimiento.

Resultados: La muestra estuvo formada por 71 pacientes, con un rango de edad entre 21 y 83 años. Una distribución similar por sexos (49% mujeres, 51% hombres).

El 70% de los pacientes del estudio se realizaban la prueba por primera vez, el 30% restante fueron BMO de reevaluación; estos manifestaron una clara diferencia respecto a la percepción del dolor comparado con la prueba realizada previamente sin sedación [Tabla 1]. La intensidad mediana de dolor percibida por parte de los pacientes en la escala de 10 puntos fue de dos [Tabla 2]. Muchos de los pacientes se mantuvieron conscientes o semiconscientes durante la técnica y, aunque algunos percibieron dolor, al terminar el procedimiento tras la reversión con flumazenilo la mayoría de los pacientes presentaron una amnesia retrógrada.

Las complicaciones relacionadas con el uso de midazolam fueron escasas y leves en todos los casos. No fueron registrados eventos adversos graves como depresión respiratoria o anafilaxia. Un 17% presentó una leve bajada de cifras tensionales respecto a las basales, sin observarse en ningún caso repercusión clínica. Existen un 11% de pacientes resistentes al midazolam en los que no podemos concluir la causa en nuestro estudio (posible tolerancia por uso habitual de benzodiazepinas o resistencia primaria) y algunos en los que la hipotensión limitó la dosis de midazolam consiguiendo una sedación subóptima.

El grado de satisfacción medio respecto a la información oral recibida previamente al procedimiento y el trato por parte del personal sanitario

TABLA 1

Magnitudes demográficas	N (%)
Sexo (varón/mujer)	36/35(49/51)
Edad (mediana/rango)	61 (21/83)
Hemopatías	
SLPC*	37 (52)
NMP*	11 (15)
Gammapatía	9 (13)
Pancitopenia	3 (4)
Anemia sin patrón concluyente	4 (6)
Neutropenia no filiada	2 (3)
PTI*	1 (1.4)
Histiocitosis	1 (1.4)
Neoplasia de células dendríticas	1 (1.4)
Mastocitosis	1 (1.4)
Micosis Fungoide	1 (1.4)
Motivo de rrealización de la BMO	
Diagnóstico de debut	50 (70)
Reevaluación	21 (30)
Complicaciones de la BMO	
Sí	12 (17)
Hipotensión	12 (17)
Desaturación	0 (0)
Anafilaxia	0 (0)

TABLA 2

Valoración información-atención	Media (DE)
Me han informado y explicado de forma adecuada la prueba	9.59 (1.6)
El día de la prueba he sido informado y guiado para la realización de analítica y localización del lugar de la prueba	9.65 (1.6)
La atención de Enfermería en Hospital de Día ha sido la adecuada	9.69 (1.6)
En general estoy satisfecho con el trato	9.68 (1.6)
Valoración procedimiento	
Las instalaciones en las que se realizan la prueba son adecuadas	9.48 (1.9)
La recuperación tras la prueba ha sido satisfactoria	9.49 (1.9)
Mediana (rango)	
Califique el dolor padecido del 0 (nada) al 10 (insoportable)	2 (0/10)

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.
BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA CON SEDACIÓN.

Estimado paciente, con el objeto de conocer su opinión, respecto al procedimiento que usted ha sido sometido, Biopsia Médula Ósea con sedación, hemos elaborado una encuesta de satisfacción, que le llevará poco tiempo, y que nos será de gran ayuda para poder proporcionar una mejor asistencia de calidad al paciente.

Datos del paciente	
Fecha de realización de la prueba	
sexo	
edad	

Se ha realizado biopsia de médula ósea previamente sin sedación	Sí	No

Aspecto a evaluar	Valoración por aspecto										
	De 0 (menor valoración) a 10 (mayor valoración)										
Información - Atención	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 Me han informado y explicado de forma adecuada la prueba.											
2 El día de la prueba he sido informado y guiado correctamente para realización analítica y localización del lugar de la prueba.											
3 La atención de Enfermería en Hospital Día ha sido la adecuada.											
4 En general estoy satisfecho con el trato recibido.											

Aspecto a evaluar	Valoración por aspecto										
	De 0 (menor valoración) a 10 (mayor valoración)										
Procedimiento	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 Las instalaciones en las que se realiza la prueba son adecuadas.											
2 La recuperación tras la prueba ha sido satisfactoria.											
3 Califique el dolor padecido durante la prueba del (0) nada al 10 (insoportable).											

Otras consideraciones

Utilice el reverso de este cuestionario para ampliar sus comentarios

Revisión 0
MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN
Página 1 de 1

fue muy positiva, con una valoración superior a 9 sobre una escala de 10 puntos

Conclusiones: La biopsia de médula ósea bajo sedación con midazolam es una técnica segura, con baja tasa de complicaciones, y mejora de manera notable la calidad asistencial de los pacientes al reducir la ansiedad y percepción dolorosa.

PO-269

Diagnóstico De Síndromes Linfoproliferativos Crónicos En Un Laboratorio De Rutina

Ordoñez Vahi Sofia¹, Rodríguez Gutierrez Juan Francisco¹, Hinojosa Orantos Cristina¹, Ortega Vida Esther¹, Verdugo Cabeza De Vaca Victoria¹, Hermosin Ramos Lourdes¹

¹hospital Universitario De Jerez De La Frontera

Los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) son un grupo de hemopatías cuyo diagnóstico se puede alcanzar desde diferentes vías. En ocasiones éste se alcanza de forma casual, en analíticas rutinarias solicitadas por médicos no hematólogos por diferentes motivos o en pacientes asintomáticos. En estos casos entran en juego los criterios y normas de validación de hemograma, así como las estrategias de revisión de frotis de sangre periférica (FSP) y la ampliación de estudios inmunofenotípicos (IF) en los casos que corresponda.

Objetivo: Estudio de los SLPC diagnosticados en nuestro centro en 6 meses en analíticas de rutina (procedentes de centros de salud y consultas externas de especialidades) a raíz de la valoración de FSP con estudio IF confirmatorio posterior.

Material y Metodos: Estudio descriptivo retrospectivo. El hemograma se realiza en una cadena de 4 analizadores (3 Roche XN-10 y 1 XN-20). En aquellos cuya cifra de linfocitos supera 5.00x10³/μL y/o presentan alarma de linfocitos anormales o atípicos se realiza FSP mediante extensor Sysmex SP-50TM y es revisado al microscopio y/o dispositivo Cellavision DM96TM por un facultativo hematólogo. Si tras esta revisión se sospecha SLP, la muestra es analizada en citómetro FACS Canto-II empleando kit de screening de SLP (One Flow LST).

Resultados: Entre Noviembre de 2021 y Abril de 2022 se han diagnosticado en nuestro centro 36 SLP a raíz de la revisión de FSP en base a los criterios mencionados. De los FSP revisados, en 63 se amplió estudio IF para descartar SLP, lo que supone el 57.1% de diagnósticos entre dichas sospechas. De estos, un 75% correspondía a pacientes mayores de 65 años, con una edad media de 73 años, con muy leve predominio de varones (19 frente a 17 mujeres).

La mayoría fueron SLP de estirpe B (35 casos), dentro de los cuales el diagnóstico de sospecha más frecuente fue la Leucemia Linfática Crónica típica (LLC), tanto por la morfología de linfocitos pequeños de cromatina madura condensada en grumos como por IF con marcadores característicos (CD20+ débil, CD5+, CD38- y CD45+ con cadenas ligeras de superficie positivas muy débiles o negativas); esta patología supuso más de la mitad de los casos diagnosticados (20 casos, 55.5% del total). Se detectaron además dos casos sugestivos de LLC atípica. Se detectó un caso de tricoleucemia y un caso con alta probabilidad de tratarse de un Linfoma de la zona marginal (LZM). Además, se detectaron 11 casos con IF monoclonal inespecífico en screening (SLP sin especificar), de los cuales 8 presentaban por morfología linfocitos con cortas prolongaciones vellosas citoplasmáticas polares, que podrían sugerir igualmente la presencia de LZM, a falta de confirmación mediante marcadores más específicos en un segundo análisis. Por último se diagnosticó un SLP-T mediante la constatación de reordenamiento del gen del TCR.

Conclusiones: El seguimiento de normas de validación y revisión de FSP en el laboratorio de rutina continúa siendo una herramienta muy útil a la hora de diagnosticar SLP aún en pacientes asintomáticos, permitiendo su seguimiento en consultas de cara a la eventual necesidad de inicio de tratamiento.

Es importante mantener un estrecho contacto entre las diferentes secciones de laboratorio para garantizar la agilidad en el proceso diagnóstico.

PO-270

PSEUDONEUTROPENIA POR HIPERMARGINALIZACIÓN, ENTIDAD BENIGNA PERO PROBLEMÁTICA

Mesa Simón Beatriz¹, Perez Gutierrez Eva María¹

¹Hospital Universitario San Cecilio

Introducción: La importancia de diferenciar la neutropenia verdadera de la pseudoneutropenia radica en las distintas implicaciones diagnóstico-terapéuticas que podría acarrear cualquiera de las dos situaciones. Existen algunas pruebas de movilización de neutrófilos para alcanzar el diagnóstico de la segunda siendo una de las más comunes la prueba de estímulo con hidrocortisona (aunque existe una escasa estandarización tanto para su realización como para su interpretación).

Material y métodos: Se presenta el caso de una paciente de 20 años de edad que presenta herpes labiales de repetición con extensión a mejillas si no se tratan. Como antecedentes personales destaca asma alérgica. Como antecedentes familiares sus dos abuelos maternos fallecieron de leucemia aguda.

Al nacimiento la paciente presentaba un hemograma estrictamente normal si bien las infecciones eran continuas. Fue a la edad de 9 años cuando tras un proceso febril de tipo catarral y la aparición concomitante de herpes labiales que se extendía a mejilla se descubre en hemograma una cifra de neutrófilos de 860. Se realiza estudio completo de neutropenia incluyendo serologías así como autoinmunidad (y frotis de sangre periférica) sin encontrar nada orientativo. En ningún momento se realizó aspirado medular.

La paciente comienza con controles periódicos con hemogramas siendo la cifra de neutrófilos oscilante incluso en alguna ocasión estando en rango normal. Años después la paciente se somete a la prueba de estimulación con administración secuencial de hidrocortisona y adrenalina (0,3 mg).

Se realizó un hemograma basal, seguido de una inyección intravenosa de 200 mg de hidrocortisona y 0.3 mg de adrenalina y otro hemograma a las 4 h de la inyección. Se recogieron los siguientes datos: recuento basal de neutrófilos en sangre (RBN), recuento final de neutrófilos (RFN), diferencia entre RFN y RBN o incremento (INCR), y el cociente 60% de INCR/2,0 (* $10^9/l$) RBN (índice de marginalización: ID).

Resultados: Los resultados del test de estimulación fueron los siguientes:

Neutrófilos basales: 760 /mmc à Neutrófilos 2 h: 3850 / mmc à Neutrófilos 4 h: 5220/ mmc Incremento 2 h à 3090 Incremento 4 h à 4460 Índice de desmarginalización a las 2h à 2 Índice de desmarginalización a las 4 h à 2,9

Existen tres patrones de respuesta): patrón I, con RFN normal e ID superior o igual a 1 (compatible con pseudoneutropenia con componente de hiper marginalización); patrón II, con RFN normal e ID inferior a 1 (seudoneutropenia por mecanismos distintos a hiper marginalización), y patrón III, con RFN por debajo de lo normal e ID inferior a 1 (neutropenia verdadera). Conclusión: Patrón compatible con pseudoneutropenia con componente de hiper marginalización.

Con este resultado la paciente fue dada de alta de consultas acudiendo, ya con 20 años de edad de nuevo a consulta de hematología tras haber sufrido ingreso por neutropenia febril de origen digestivo precisando de antibioterapia endovenosa y de la administración de G-CSF.

Conclusiones: A pesar de la no estandarización de la realización e interpretación de resultados del test de estímulo con hidrocortisona y adrenalina éste puede ayudarnos a distinguir una neutropenia verdadera de una pseudoneutropenia por hiper marginalización. Es necesario comentar que debería formar parte del estudio tanto de pseudo como de neutropenia verdadera una punción aspiración de médula ósea y más aún en el caso de la paciente que nos ocupa teniendo antecedentes familiares de hemopatías malignas.

PO-271

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA DE PRECURSORES ERITROIDES, A PROPÓSITO DE UN CASO

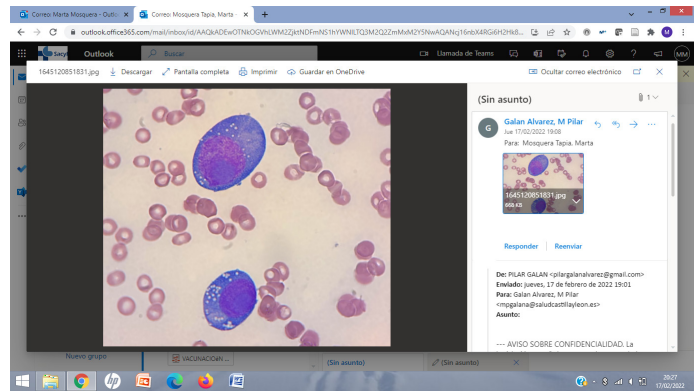
Galan Alvarez Pilar¹, Mosquera Tapia Marta¹, Jimenez Montero Pablo¹, Torres Tienza Ana¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Osorio Manyari Miguel¹, Valencia Castillo Sandra¹, Marcellini Antonio Shelly¹, García Mateo Aranzazu¹, Queizan Hernandez Jose Antonio¹, Olivier Comacchia Carmen¹

¹Hospital General de Segovia

Introducción: Los criterios diagnósticos de las leucemias mieloides agudas (LAM) con predominio de precursores eritroides ha ido evolucionando gracias al desarrollo de nuevas técnicas y su impacto pronóstico.

Material y Métodos: Varón de 61 años, con antecedente de adenocarcinoma de próstata en 2018 con respuesta completa a radioterapia externa y bloqueo hormonal.

En 2021 se realiza estudio de médula ósea por pancitopenia severa y síndrome constitucional. El aspirado de médula ósea muestra más de un 80% de células nucleadas de aspecto eritroide, 54% proeritroblastos, con hiato eritrémico y 3% de blastos mieloides. Los proeritroblastos son grandes con un núcleo central redondo y uno o más nucléolos, cro-



matina laxa y citoplasma agranular, basófilo y con vacuolas. El resto de células eritroides muestran rasgos diseritropoyéticos. (Imágen).

Por citometría de flujo se identificaron dos poblaciones: un 2.51% de la celularidad global con fenotipo mielode inmaduro mínimamente diferenciado y un 86,71% del total de la médula con fenotipo eritroide inmaduro.

El estudio de biología molecular, citogenética/FISH y panel de secuenciación panmieloide mostró del(5) (q13q35), trisomía del cromosoma 11 y alteración del gen MLL, mutaciones en CALR, NF1, SH2B3 y TP53.

Resultados: Clasificación citológica según el año de diagnóstico:

- 1917: Enfermedad de Di Guglielmo: Proliferación de células inmaduras eritroides y elementos mieloides.
- Clasificación FAB (1976): define la eritroleucemia o LAM-M6 por la presencia de = 30% de blastos mieloides de todas las células nucleadas, = 50% de precursores eritroides y 10% con diseritropoyesis.
- Clasificación FAB (1985): Redefine la LAM-M6 como la presencia de = 30% mieloblastos, sin considerar las células eritroides y = 50% de eritroblastos de la celularidad global y diseritropoyesis evidente.
- En 1992, Kowal-Vern et al. describen por primera vez el concepto de leucemia eritroide pura, a raíz del mejor reconocimiento de los precursores eritroides por citometría de flujo. Así, aquellos pacientes con hiperplasia eritroide (>50%) fueron clasificados según los blastos mieloides: M6a =30% y M6b < 30% y proeritroblastos: M6a < 30% y M6b =30%.
- WHO (2001): el número de blastos para considerar cualquier tipo de leucemia mielode aguda baja al menos a un 20% de toda la celularidad. Subclasifica la leucemia eritroide aguda (AEL) en 2 subtipos: la leucemia mielode/eritroide con =20% blastos no eritroides y =50% precursores eritroides y la leucemia eritroide pura (PEL) como =80% de precursores eritroides sin componente mieloblástico significativo. También surge la categoría de LAM relacionada con quimio o radioterapia previa (LAM-t).
- WHO (2008) Introduce la categoría de LAM con cambios mielodisplásicos (MRC), y anomalías citogenéticas relacionadas con síndromes mielodisplásicos, de manera que algunas leucemias eritroides agudas pasarían a ser clasificadas como LAM con cambios relacionados con mielodisplasia.
- WHO (2016) solo mantiene la leucemia eritroide pura como un subtipo de LAM, con al menos 80% de precursores eritroides y = 30% de proeritroblastos, sin componente mieloblástico significativo. En casos de antecedente de quimio o radioterapia previa debería clasificarse como LAM-t.

En resumen, según el año de diagnóstico el paciente se podría haber clasificado como enfermedad de Di Guglielmo, Síndrome mielodisplásico con incremento de componente eritroide, LAM-M6b, Leucemia eritroide pura, y si se tiene en cuenta el antecedente de radioterapia como LAM relacionada con terapia y alteraciones citogenéticas de riesgo desfavorable.

Conclusiones: El desarrollo progresivo de biomarcadores y técnicas moleculares y citogenéticas ha permitido caracterizar mejor la leucemia mielode aguda y adecuar el tratamiento según la evidencia científica.

PO-272

APLICACIÓN DE UN INFORME ESTRUCTURADO DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA MÉDULA ÓSEA EN LA EVALUACION DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Valero Tena Esther¹, Roca Espiau Mercedes², Verdú Diaz Jose³, Diaz Manera Jordi³, Andrade Campos Marcio², Giraldo Castellano Pilar²

¹Hospital MAZ. Zaragoza; ²FEETEG. Zaragoza; ³Newcastle University. UK

Introducción: La transformación digital y las técnicas de transmisión de imágenes son algunos de los retos actuales más importantes, requiere la implantación de mejoras y la búsqueda de soluciones dirigidas a garantizar la correcta gestión de los datos sanitarios mejorando la cultura de la medicina personalizada y de precisión.

La resonancia magnética (RM) es el estándar de oro para evaluar la médula ósea por técnicas de imagen, aunque plantea algunos problemas de interpretación. Recientemente hemos desarrollado una herramienta, el informe estructurado de RM de médula ósea, (Roca-Espiau et al QIMS 2022) que facilita la interpretación, unificando criterios que permiten la comparación de resultados en el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento, minimizando la variabilidad de la interpretación interobservador y facilitando el intercambio de información entre diferentes grupos de trabajo.

El objetivo de este estudio ha sido aplicar este modelo de informe estructurado de médula ósea en la cohorte de pacientes españoles con enfermedad de Gaucher (EG) para su análisis y seguimiento y aplicar a los datos técnicas de inteligencia artificial (IA) para predecir la evolución de la enfermedad ósea en el momento del diagnóstico.

Métodos: Se ha incluido un total de 423 estudios de RM de médula ósea realizados en 131 pacientes con EG (V: 69, M:62), siguiendo el protocolo definido como S-MRI, realizados entre abril 1995-mayo 2022. El mismo radiólogo experto en RM de médula ósea ha evaluado todos los exámenes y ha aplicado la plantilla de informe estructurado. Para analizar la evolución de la afectación ósea en el tiempo, los estudios se dividieron en cuatro grupos: A: incluye los estudios basales. B: incluye los estudios realizados entre 1-4 años de seguimiento. C: incluye los estudios realizados entre 5-9 años. D: incluye los estudios realizados después del 10º año. También se analizó la información del informe clínico de cada paciente, incluyendo datos demográficos, genéticos, biomarcadores, tratamiento y años acumulados de exposición al mismo.

Resultados: En el momento del primer estudio edad media 24,7 (1-80) años, mediana del S-MRI: 8,4 (IC 95%: 0-25). En relación a distribución por sexos V: 9,10 (IC 95%: 0-25) en comparación con M: 7,71 (IC 95%: 0-24). (p<0,001). En pacientes esplenectomizados S-MRI basal 13,16 (IC 95%: 0-25), superior al de no esplenectomizados: 6,96 (IC 95%: 0-24) (p<0,001). En el seguimiento, las diferencias persisten con una mediana en el grupo D (10 o más años) en los pacientes no esplenectomizados de 5,42 (IC95%) frente a 9,02 (IC 95%) en los pacientes esplenectomizados. El aclaramiento medular es mas rápido y profundo en mujeres. Aplicando la técnica de Random Forest de IA basado en el informe estructurado, el modelo define con precisión que el grado de infiltración medular por S-MRI seguido de alguna de las localizaciones y la edad de inicio de la terapia son los factores más importantes para predecir la evolución de la enfermedad ósea.

Conclusiones: El informe estructurado de médula ósea por RM en EG es útil para estandarizar la información obtenida y facilitando el intercambio y la difusión de conocimientos en la era de la digitalización sanitaria.

Los métodos de inteligencia artificial aplicados a estos estudios pueden ser una herramienta facilitadora para predecir las complicaciones de la enfermedad ósea en pacientes con EG.

PO-273

EVOLUCION DE LOS BIOMARCADORES DE SEGUIMIENTO EN ENFERMEDAD DE GAUCHER TRAS EL CAMBIO DE TERAPIA ENZIMATICA SUSTITUTIVA A TRATAMIENTO CON REDUCCION DE SUSTRATO

Serrano Gonzalo Irene¹, López de Frutos Laura², Arévalo Vargas Isidro; Köhler, Ralf³, Giraldo Pilar⁴

¹Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Hematológicas raras (GIIS-012). Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón). Zaragoza;

²Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG). Zaragoza; ³Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID). Zaragoza; ⁴Servicio de Hematología. Hospital QuirónSalud. Zaragoza.

Introducción: La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno provocado por el defecto funcional de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa ácida (EC-3.2.1.45), lo que se traduce en un acúmulo de glucocerebrosido, que origina el deterioro de órganos y tejidos en los que se almacena. En España el tratamiento estándar ha sido la terapia enzimática sustitutiva (TES) con velaglucerasa alfa (vela) o imiglucerasa (imi). Existen alternativas como las terapias de reducción de sustrato (TRS), entre ellas eliglustat, que se aprobó como primera o segunda línea de tratamiento para pacientes con EG tipo 1. El objetivo de este proyecto es estudiar diversos biomarcadores de seguimiento e inflamación en pacientes tratados con TES y su evolución al cambio con TRS.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyen pacientes en tratamiento con eliglustat que hubieran recibido previamente TES. Biomarcadores: mediante fluorimetría se analizó la actividad de la enzima quitotriosidasa (ChT), por LC-MS/MS la concentración de glucosilesfingosina y mediante inmunoensayos se cuantificaron CCL18/PARC, C5a, YKL-40, lipocalina-2, hepcidina y catepsina S. Se aplicaron test estadísticos no paramétricos y un p-valor<0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados: Un total de 33 EG tipo 1 fueron incluidos. 15 pacientes recibieron previamente vela y 18 imi, la mediana (Q1-Q3) de años con TES era de 7,0 (3,00-8,00) y 17,0 (9,50-22,25) años, respectivamente. Al comparar los valores basales antes del cambio a TRS se observó una menor reducción de CCL18/PARC (p=0,00973) y C5a (p=0,02236) en los pacientes tratados con vela respecto a aquellos tratados con imi. Tras un año en tratamiento con eliglustat los pacientes que había recibido vela redujeron significativamente los valores de ChT (p=0,00137), CCL18/PARC (p=0,02557), glucosilesfingosina (p=0,00536) e YKL-40 (p=0,01025) mientras que aquellos que había recibido imi no experimentaron ningún cambio significativo.

Conclusiones: A nivel basal, tras la retirada del tratamiento con TES, se observa una menor reducción de valores CCL18/PARC y C5a en los pacientes que vienen de vela, posiblemente a causa del menor tiempo de tratamiento (la mitad) que aquellos que se trataron con imi. Tras un año de tratamiento con eliglustat, YKL-40 y los marcadores clásicos muestran una reducción significativa en el grupo con vela, hecho que podría deberse al mismo motivo (tiempo previo de tratamiento), mientras que los pacientes tratados con imi no modifican valores.

Este proyecto ha recibido ayudas de FEETEG y MECIT para su realización.

PO-274

IDENTIFICACIÓN DE LAS NECESIDADES CLÍNICAS Y NO CLÍNICAS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO A LO LARGO DE SU ENFERMEDAD

Amador Muñoz M¹, Yélamos Agua C¹, Grande Domínguez I¹, López Valero I¹, De Haro Gázquez D¹, Fernández Sánchez MB¹, Blanco Álvarez M¹

¹Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)

Introducción: El cáncer es una enfermedad compleja durante la que surgen necesidades clínicas y no clínicas en el paciente. Nuestro objetivo era identificar y describir estas necesidades cuali y cuantitativamente en las diferentes fases de la enfermedad.

Métodos: El estudio se realizó entre septiembre de 2021 y enero de 2022. En una primera fase cualitativa se identificaron las necesidades mediante la realización de entrevistas individuales a pacientes con diferentes neoplasias, y a profesionales sanitarios de distintas especialidades. Posteriormente se organizaron 3 grupos focales: uno de pacientes y 2 de profesionales (médicos, psicólogos, trabajadores sociales). Las necesidades identificadas se cuantificaron a través de la realización de una encuesta online (CAWI) a una muestra de 1.561 pacientes oncológicos. Los resultados se tabularon a partir de las principales variables analíticamente relevantes, buscando diferencias significativas en las variables dependientes mediante un análisis no paramétrico (prueba chi-cuadrado).

Resultados: Un 80% de los encuestados fueron mujeres y el cáncer de mama fue el diagnóstico más frecuente (51%). Las principales necesidades médicas identificadas como prioritarias por los pacientes fueron las fuentes de información fiable, una mayor agilidad en los tiempos durante el diagnóstico, la necesidad de una figura que coordine la atención (gestor de casos) y el apoyo en la adquisición de hábitos de vida saludables (nutrición, abandono del tabaco y ejercicio físico). La atención psicológica se consideró una necesidad prioritaria en todas las etapas de la enfermedad, mientras que las necesidades sociales fueron identificadas

por el paciente durante las fases de tratamiento y seguimiento, si bien fueron detectadas de forma precoz por los profesionales sanitarios. Para asegurar que las características de la muestra no condicionaban los resultados, se realizaron análisis adicionales que mostraron que el género, el nivel educativo y el tipo de neoplasia no condicionaban de manera significativa los resultados obtenidos. En el caso del nivel de acompañamiento y económico, las necesidades encontradas se acentuaban en los grupos más vulnerables.

Conclusiones: Este estudio pone de manifiesto la necesidad de un abordaje integral del paciente con cáncer desde el inicio de su enfermedad. Este trabajo señala además la importancia de revisar estas necesidades de manera periódica usando una metodología reproducible y que ponga al paciente en el centro.

PO-275

EL ÁNGULO DE FASE ESTANDARIZADO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS VALORADOS DURANTE EL CRIBADO NUTRICIONAL AL INGRESO HOSPITALARIO.

Dalla Rovere L.¹, Fernández-Jiménez R.¹, Awol Tanko R.¹, García-Olivares M.¹, Abuín-Fernández J.¹, García-Almeida JM.¹, Hernandez-Sanchez A.¹

¹Hospital Universitario Quironsalud Málaga

La bioimpedancia eléctrica vectorial permite medir de forma directa la impedancia eléctrica determinada por la relación vectorial entre la resistencia (R_z), que representa el estado de hidratación, y la reactancia (X_c), que se relaciona con la integridad de las membranas celulares. El ángulo formado por ambos vectores es el ángulo de fase (PhA) y se considera un factor pronóstico global que informa sobre el funcionalismo celular en relación con la composición corporal. Múltiples trabajos han relacionado el valor del PhA con el estado nutricional y el pronóstico en distintas patologías y situaciones clínicas siendo en todas ellas los valores de PhA menores indicativos de mayor morbimortalidad. Los factores biológicos que más afectan al PhA son edad, sexo y el Índice de Masa Corporal (IMC), por eso consideramos el Ángulo de Fase Estandarizado (SPhA), determinado según estas variables.

El objetivo del estudio es establecer puntos de corte de SPhA para predecir mortalidad en pacientes hematológicos ingresados.

Métodos: Estudio prospectivo en pacientes hematológicos con enfermedad diagnosticada ingresados por cualquier causa en el Hospital QuirónSalud Málaga en dos años (2019-2021). Se realizó una valoración nutricional completa en las primeras 48h del ingreso, incluyendo bioimpedanciometría, mediante la cual se determinó el PhA y el SPhA.

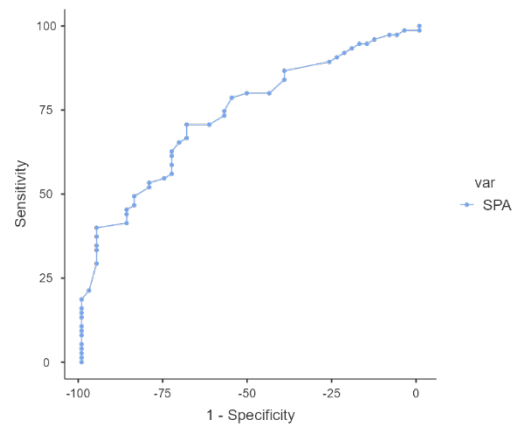
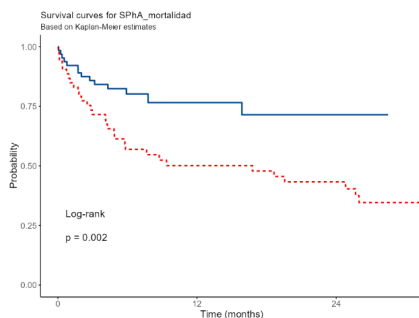
Resultados: 121 pacientes analizados, 66 (54.5%) mujeres, con una edad media de 63.5 ± 15.1 años.

69 pacientes con linfoma (57.5%), 27 con leucemia (22.5%), 20 con mieloma (16.7%) y 4 con amiloidosis (3.3%). El PhA medio fue 5.1° en hombres y 4.1° en mujeres. El SPhA medio fue de -1.1 (mínimo -4.6 máximo 3.8). No hay diferencia significativa de PhA según la enfermedad.

La mortalidad de la muestra fue del 37.2% (45 pacientes).

Con la curva ROC se estableció el punto de corte de mortalidad según el SPhA a -1.5° (Sensibilidad 70.67% Especificidad 68.89% AUC 0.737, $p < 0.001$).

Con el análisis de regresión de Cox, se asoció una mayor mortalidad en pacientes con SPhA pequeño. (HR 2.62, 1.39-4.34, 95% CI, $p = 0.003$). La probabilidad de supervivencia a 12 meses sería del 77% (66-89%, 95% CI), contra el 50% (38-66%, 95% CI) si fuera $< -1.5^\circ$. Estos resultados se han obtenidos con el programa estadístico Jamovi®.



Conclusiones: La Bioimpedancia eléctrica es un método rápido, cómodo, económico y no invasivo. El Ángulo de Fase Estandarizado es una herramienta útil para complementar la valoración nutricional y permite predecir mortalidad en paciente hematológicos ingresados. El valor de la información clínica directa del análisis vectorial del ángulo de fase es un aspecto muy interesante para desarrollar en el futuro, aunque se necesitan líneas de investigación que refuercen su uso en la toma de decisiones terapéuticas sobre los pacientes onco-hematológicos.

Declaración de Conflicto De Interés: Se declara que no hay conflictos de interés.

PO-276

ANÁLISIS SOBRE LA UTILIDAD DE ESCALAS GERIÁTRICAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Torres Tienza A¹, Amarilla Lanzas I¹, Mosquera Tapia M¹, Jiménez Montero P¹, Osorio Manyari M.A¹, Zato Hernández E¹, García Mateo A¹, Valencia Castillo S¹, Marcellini Antonio S¹, Galán Álvarez P¹, Olivier Cornacchia C¹, Queizán Hernández J.A¹

¹Complejo Asistencial de Segovia

Introducción: El aumento significativo de la esperanza de vida en los últimos años hace que aumente la prevalencia de neoplasias hematológicas en personas de edad avanzada^{1,2} y esto hace complicado el planteamiento terapéutico por las comorbilidades muy frecuentemente asociadas. Por ello, es fundamental tener en cuenta el estado funcional basal previo a tomar cualquier enfoque terapéutico.

Realizamos un estudio del estado funcional de los pacientes de edad avanzada diagnosticados de hemopatías malignas en nuestro centro entre Abril de 2019 y Marzo de 2022, para valorar el grado de discriminación que presentan las diversas escalas de los pacientes más frágiles.

Métodos: Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo, prospectivo y unicéntrico. Se han incluido a 42 pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas entre Abril de 2019 y Marzo de 2022 en nuestro centro, con una edad = 65 años y con criterios de inicio de tratamiento específico en el momento de inclusión.

Se han empleado las escalas ECOG, G8, GAH, Escala de Incapacidad Física de la Cruz Roja (EIFCR) e Índice pronóstico de Lee (IPL), para determinar el estado funcional y las comorbilidades que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico. Posteriormente, se han analizado mediante el programa Microsoft Excel los porcentajes de pacientes que superan los puntos de corte de las escalas mencionadas.

Resultados: Escala GAH: el 47.6% tuvieron una puntuación superior a 42 (riesgo alto de toxicidad con el tratamiento estándar).

Escala Ecog: el 30% presentaron un ECOG =2 (deterioro de la calidad de vida, con vida cama-sillón entre 50-100% del tiempo).

Escala G8: el 54.7 % tuvieron una puntuación inferior a 14 (pacientes frágiles y con un elevado riesgo de presentar toxicidad secundaria al tratamiento específico, y, siendo, por tanto, recomendable sometimiento a una valoración geriátrica integral).

Eifcr: sólo el 7% obtuvieron una puntuación de 3 (moderado deterioro físico-mental).

Ipl: el 26 % presentaron una puntuación = 11, equivalente a una probabilidad de fallecer a los 4 años =al 43%.

Las escalas G8 y GAH presentan un porcentaje similar de pacientes que no superan el punto de corte, y un 47,6% de los pacientes no superaban ambas escalas.

Conclusiones: Las escalas G8 y GAH presentan un porcentaje similar de pacientes que no superan el punto de corte, siendo ligeramente superior para la escala G8 en nuestra serie. Más de la mitad de los pacientes de edad = 65 años no superaron la escala G8, y, por tanto, podrían ser candidatos a una valoración integral por el Servicio de Geriátría.

El resto de escalas parece que pueden infraestimar a los pacientes vulnerables y tienen sólo en cuenta, la calidad de vida y las esferas física y mental. Además, no han sido validadas en pacientes hematológicos y por tanto, no las consideramos útiles en la valoración de nuestros pacientes.

Parece necesario el manejo interdisciplinar de estos pacientes con los geriatras y existe la necesidad de implementar protocolos que faciliten y permitan optimizar el conocimiento del estado funcional de los pacientes, de cara a elegir el tratamiento más adecuado a su situación.

Conflictos de interés: Ninguno.

PO-277

LA IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO DE EDAD AVANZADA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Cabezas de la Cruz, Marcos Antonio¹, Fiallo Suárez, Dolly Viviana¹, Veiga Vaz, Álvaro¹, Carrillo Quesada, Macarena¹, Rodríguez Medina, Calos¹, Cruz Cruz, Naylen¹, Lemes Castellano, Angelina¹, Mezquita Romero, Lucía¹, Suarez Cabrera, Alexia¹, Luzardo Henríquez, Hugo Daniel¹, De la Nuez Melián Haridian¹, López Rodríguez, Juan Francisco¹, Borrero Borrego, Asunción¹, Morales Curbelo, Alejandro¹, Arenas Rodríguez, Patricia¹, Navarrete Bullón, Laura¹, Barbero Sanchez, Juan Miguel¹, Vidal Ballester, Violeta¹, Gómez Casares, María Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La desnutrición en pacientes geriátricos oncológicos es un problema común e infradiagnosticado. Es un síndrome geriátrico multifactorial y complejo, en donde múltiples factores inherentes pueden justificar su aparición (tales como la edad, fragilidad, estado mental y funcional) que junto al tipo de cáncer, su estadio y tratamiento, actúan como factores de riesgo. Debido al aumento creciente de pacientes de edad avanzada y enfermedades hematológicas, se hace necesario buscar herramientas que nos ayuden a valorar las necesidades previas al inicio de tratamiento, para de esta manera mejorar la adherencia a los tratamientos, disminuir toxicidad, mejorar la calidad de vida.

Métodos: Desde el 2019-2022 dentro del estudio OIBA en nuestro centro se realiza la evaluación geriátrica integral a los pacientes candidatos a primera línea de tratamiento mayores de 70 años, en donde se incluye la valoración nutricional (MNA), además de datos sociodemográficos y datos propios relativos a la patología de base.

Resultados: Un total de 74 pacientes fueron evaluados, con una distribución de 50% hombres y 50% mujeres, con una mediana de edad de 79.5 (70 - 94) años. El 58.1% de los pacientes presentaban 3 o más patologías previas al debut de su enfermedad hematológica. La distribución de patologías oncohematológicas vienen recogidas en la tabla 1. La mayoría de los pacientes evaluados provenían de circuito ambulatorio (66.2%) y eran candidatos a régimen de tratamiento activo (59.5%). En esta población, el 64.9% de los pacientes en el cribado nutricional MNA, se englobaron en la categoría de malnutrición (23%) o riesgo de malnutrición (41,9%), mientras que con el test completo, un 6.8% de pacientes malnutridos frente a un 47.3% de pacientes en riesgo de malnutrición (Tabla 2). No evidenciamos relaciones estadísticamente significativas entre el estado nutricional y las diferentes características incluidas en el análisis. No obstante, con respecto al IMC, el 35.2% presentaron un IMC del 18-25, 48.6% de 25-30 y 16.2% >30. No hubo pacientes <18. Encontramos que los pacientes con IMC >30 presentaron de manera significativa una menor supervivencia global con una HR 10,17 (IC 95%, 2,34 - 44,26; p=0,002), frente al resto de pacientes (Figura 1).

Conclusiones: La malnutrición y el riesgo de malnutrición en el paciente de edad avanzada hematológico es un problema frecuente e infradiagnosticado, presente en más de la mitad de los sujetos de nuestra muestra en la evaluación final (54.1%). Si bien en nuestra población un IMC >30 se asoció a menor supervivencia global, faltan estudios para aclarar la definición de obesidad en las personas de edad avanzada, herramientas de valoración y estrategias de tratamiento. Es un reto para

Enfermedad hematológica	Nº de pacientes afectados	% de padentes afectados
Linfoma	28	37.8%
Leucemia	12	16.2%
Mieloma Múltiple	10	13.5%
SMD/NMPc	20	27%
SLPc	4	5.4%

SMD/NMPc: Síndrome Mielodisplásico/Neoplasia Mieloproliferativa crónica.
SLPc: Síndrome Linfoproliferativo crónico.

Cribaje		
Malnutrición	17	23%
Riesgo de malnutrición	31	41.9%
Normal	26	35.1%
Evaluación final		
Malnutrición	5	6.8%
Riesgo de malnutrición	35	47.3%
Normal	34	45.9%

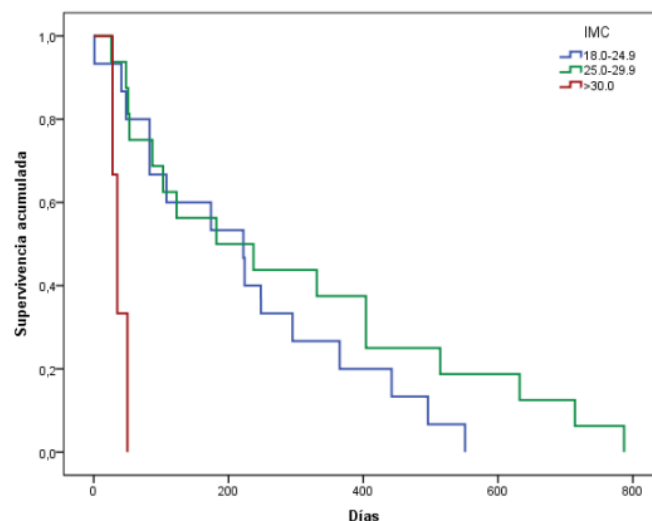


Figura 1. Curva de supervivencia según IMC.

el hematólogo identificar los diferentes aspectos que pueden impactar en la adherencia, respuesta de los tratamientos, así como en factores que mejoren la calidad de vida, es por ello fundamental el diagnóstico integral por parte de equipos multidisciplinares en pacientes con edad avanzada.

PO-278

RESULTADOS INICIALES OBTENIDOS A PARTIR DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS EN UNA CONSULTA DE HEMATOGERIATRIA

Cabrera Ruiz FJ¹, Rodríguez González M¹, Conde Ausin M¹, Moreno Carrasco G², García Delgado R¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria; ²Hospital Serranía de Ronda

Introducción: La Hematogeriatría es una disciplina destinada a llevar a cabo una valoración completa y multidimensional del paciente anciano con neoplasias hematológicas para poder proporcionarle el mejor tratamiento posible, adaptado a su situación funcional e independientemente de la edad.

método: Hemos recopilado los datos de los diferentes pacientes evaluados entre enero de 2020 y marzo de 2022 en la consulta de Hematogeriatría y su seguimiento posterior.

Resultado: Disponemos de una muestra de 72 pacientes con las características recogidas en la tabla 1. Con los datos obtenidos mediante la realización de las diferentes escalas (tabla 2), categorizamos a los pacientes, según la clasificación de Balducci en: fit, frágil y unfit (tabla 3). Como curiosidad, un 16.6% (10/60) de los pacientes categorizados como no fit mediante la escala G8 (screening) fueron recategorizados en fit mediante la VGI y a la inversa sucedió en un 33%(4/12). En la tabla 3, podemos apreciar una mayor proporción de pacientes que fallecen

(57.14%) o sufren complicaciones con necesidad de ingreso hospitalario (71,42%) en la categoría unfit. Si agrupamos a los pacientes en dos categorías (fit vs frail+unfit) persiste esa tendencia ($\chi^2=0.09$) cercana a la significación estadística, de menor porcentaje de éxitos (16.6% vs 37.7%) y necesidad de ingreso (11.1% vs 20.75%) en pacientes fit versus no fit. También destaca que más de un 40% alcanzan algún tipo de

Tabla 1. Características de la muestra (N= 72)	
Edad	Mediana: 78 años (62-90)
Sexo	Mujer: 51.4% (37)/ Varón: 48.6% (35)
Diagnósticos	MM: 37,5% (27) LLC: 26.4% (19) LMA 19.4% (14) SMD: 6.9% (5) NMPC: 4.2% (3) MW: 4.2% (3) LNH: 1.4% (1).
Polimedicación	≤2: 31.9%/ ≥3: 68.1%
Líneas previas	Mediana: 0 (0-5)

TABLA 2. Escalas de valoración geriátrica	
G8 (Screening)	Mediana: 11 puntos (4-16) ≤14: 83.3% (60)/ ≥15: 16.7% (12)
CIRSG	Mediana: 8 puntos (1-20)
Barthel (ABVD)	Mediana: 90 puntos (30-100) Categorías. Independiente: 50% (36); Dependiente leve: 34.7% (25); Dependiente moderado: 13.9% /10); Dependiente grave: 1.4% (6)
Lawton (AIVD)	Mediana: 5 puntos (0-8) Categorías. Independiente: 38.9% (28); Dependiente moderado: 30.6% (22); Dependiente: 30.6% (21)
S. social	Adecuado: 84.7% (61); Intermedio: 9.7% (7); Nulo: 5.6% (4)
Pfeiffer (Nivel cognitivo)	Mediana: 0 puntos (0-7) Categorías. Cognición normal: 86.1% (62); Deterioro leve: 9.7% (7); Deterioro moderado: 4.2% (3); Deterioro grave: 0% (0).
MNA (Nutrición)	Mediana: 10 puntos (2-14) Categorías. Normal: 38.9% ; Riesgo de malnutrición: 44.4%; Malnutrido: 16.7%
Frail	Mediana: 2 (0-5) Categorías. Normal: 20.8% (15); Prefrágil: 36.1% (26); Frágil: 43.1% (12)
GDS (Depresión)	Mediana: 3 puntos (0-10) Categorías. Estado afectivo normal: 72.2% (52); Depresión leve: 18.1% (13); Depresión establecida: 8.3% (6)
CARG (R. toxicidad)	Mediana: 8 puntos (1-16); 59% (19-94%) riesgo de toxicidad 3-5 Categorías. Bajo : 15.3% (11); Medio: 50% (36); Alto: 34.7% (25)

TABLA 3			
	FIT (N= 18)	FRAIL (N = 46)	UNFIT (N = 7)
Éxitus	16.6% (3)	34.8% (16)	57.14% (4)
Toxicidad (Manejo ambulatorio)	44.4% (8)	21.73% (10)	14.28% (1)
Ingreso complicaciones (toxicidad/infección...)	11.1% (2)	13.04% (6)	71.42% (5)
Respuesta al tratamiento	44.4% (8)	41% (19)	0% (0)

respuesta con el tratamiento en los pacientes fit y frágiles y que existe un porcentaje mayor de toxicidad (grado =3), de manejo ambulatorio, en los pacientes de tipo fit, en probable relación con mayor intensidad del tratamiento recibido. No se observa una diferencia porcentual en cuanto a la relación entre éxitus y polimedicación, pero sí que existe cierta tendencia en relación al sexo ($\chi^2=0,06$) y al soporte social ($\chi^2=0.08$): menor proporción de fallecimientos en hombres en mujeres (42,85% en hombres; 22,22% en mujeres) y en pacientes con un adecuado soporte social (Éxitus: 28.3% vs 50% en pacientes sin buen soporte).

Conclusiones: Debido al bajo tamaño muestral y una menor cantidad de pacientes en las categorías fit y unfit, no llegamos a obtener resultados estadísticamente significativos, sin embargo, parece que existe un menor porcentaje de éxitus e ingresos en los ancianos categorizados como fit. Por eso es tan necesario evaluar de forma multidimensional e individualizada a un grupo tan heterogéneo como la población anciana. Además, utilizando únicamente el screening G8 vamos a categorizar de forma errónea un porcentaje considerable de pacientes. También destacar la importancia del soporte social en la evolución del paciente.

PO-279

ESTUDIO INVESTIGACIONAL SOBRE EL IMPACTO DE DIFERENTES FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES >65 AÑOS CON NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULAS B DE NUEVO DIAGNÓSTICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON LLÄTZER,

Introducción: Aproximadamente el 54% de casos nuevos y el 70% de la mortalidad por cáncer ocurren en pacientes =65 años. Las neoplasias malignas de células B abarcan un grupo muy amplio de enfermedades como el Linfoma no Hodgkin (LNH) y el Mieloma Múltiple (MM). El 57% de los diagnósticos de LNH se realiza en >65 años, mientras que en el MM es el 60%. La edad por sí sola no es un criterio fiable para decidir el tratamiento ya que existe una gran heterogeneidad entre pacientes de la misma edad. El estado funcional, tanto en el momento del diagnóstico como el estado premórbido, factores epigenéticos, endocrino-nutricionales así como factores inflamatorios y de estrés oxidativo deberían ser considerados importantes predictores de toxicidad y supervivencia global. Por esta razón el presente estudio pretende ahondar en el conocimiento de los factores fisiopatológicos y metabólicos que rodean a las neoplasias de células B diagnosticadas en el Hospital Son Llàtzer.

Método: Recogida de datos prospectiva, longitudinal, y observacional no intervencionista en pacientes de nuevo diagnóstico de neoplasias de células B en el Hospital Universitario Son Llàtzer. Se realizará valoración nutricional, se estudiarán marcadores epigenéticos, parámetros de estrés oxidativo e inflamación, se aplicarán escalas de comorbilidad y fragilidad a todos los pacientes mayores. Como herramienta de comorbilidad, aplicaremos el índice de comorbilidad de Charlson y la escala geriátrica de comorbilidad acumulada (CIRS-G).

Resultados: A lo largo de un año de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, 16 pacientes (11 mujeres, 5 varones) son =65 años. con una mediana de edad de 74 años; 11 de ellos diagnosticados de LNH (2 LF, 1 LZM, y 8 LDGCB, principalmente tipo ABC (5/8) y 5 de MM (2 IgG-lambda, 1 IgG-kappa, 1 IgA-lambda, 1 IgA-kappa). Según la escala CIRS-G el 87.5% de los pacientes presentaron un índice de comorbilidad media, mientras que el 12.5% presentaron un índice de comorbilidad alta. Según la escala de Charlson solo el 6,25% tenían una supervivencia estimada a los 10 años del 53% mientras que el 50% de los pacientes tenían una supervivencia estimada a los 10 años <0,01%. Hasta el momento actual han fallecido 3 pacientes, todos ellos con diagnóstico de LDGCB, 2 de los cuales tenían una supervivencia global a 10 años según la escala de Charlson de 0%, con un CIRS-G >8.

Conclusiones: El tratamiento óptimo para la población =65 años es un tema no resuelto ya que la edad cronológica no es el mejor marcador de tolerabilidad de un tratamiento ni tampoco es predictor de toxicidad. Debido a la heterogeneidad de esta población se plantea una valoración

SYN	CIRS-G	CHARLSON
SYN-1	13	7
SYN-2	8	5
SYN-3	9	7
SYN-4	14	11
SYN-5	19	7
SYN-7	13	7
SYN-9	11	4
SYN-11	16	7
SYN-14	9	5
SYN-20	13	6
SYN-21	10	5
SYN-23	11	6
SYN-29	11	7
SYN-30	20	13
SYN-32	6	5
SYN-36	12	5

	Vivos (n=65)	Muertos (n=123)	Valor p**	OR ajustada (IC-95%)
Edad	62,1 ± 13	53,7 ± 19,6	0,002	0,95 (0,92-0,98)
Género, hombre	40 (61,5%)	66 (53,7%)	0,300	
Índice de Charlson	3 (2- 3,5)	3 (2-4)	0,624	
Enfermedad hematológica, Leucemia	26 (40%) 17 (26,2%)	67 (54,5%) 34 (27,6%)	0,039	
Linfoma	22 (33,8%)	22 (17,9%)		
Otros				
Neutropenia al ingreso*	31 (47,7%)	72 (58,5%)	0,155	
Procedencia, urgencias	19 (29,2%)	30 (24,4%)	0,472	
SAPS II	47,2 ± 11,3	57,5 ± 14,6	<0,001	1,05 (1-1,09)
SOFA máximo	8,9 ± 3,4	14,2 ± 3,4	<0,001	1,38 (1,18-1,62)
Foco de la infección, desconocido	7 (10,8%)	31 (25,2%)	0,019	
Aislamiento microbiológico, hongos	3 (4,6%)	20 (16,3%)	0,020	
Fracaso VNI	21 (32,3%)	108 (87,8%)	<0,001	3,99 (1,43-11,18)
Orden de no intubación	11 (16,9%)	41 (33,3%)	0,017	11,07 (3,10-39,47)

integral (endocrino-metabólica, epigénéticas, inflamatorias y comorbilidades previas) para plantear estrategias futuras que permitan identificar pacientes con mayor probabilidad de complicaciones que serían candidatos a una quimioterapia no intensiva como a su vez identificar pacientes que se beneficiarían de un tratamiento intensivo. Se pretende incluir mayor número de pacientes durante el próximo año, y el diseño de protocolos asistenciales intervencionistas en función de los datos obtenidos.

Este estudio se ha financiado con una beca de IdISBa otorgada al servicio de Hematología del Hospital Universitario Son Llàtzer.

PO-280

FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS SÉPTICOS INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Caracena López Sara¹, Monreal Bernal Ana¹, García Tomás Lucía¹, Zazo Luengo Beatriz¹, Vivas Arteaga Jonathan Stevann¹, Torrano Ferrández Ana¹, Martínez Martín Guillermo¹, Lozano Almela María Luisa¹, Carrillo Alcaraz Andrés¹, Heras Fernando María Inmaculada¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer

Introducción: La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y la sepsis son complicaciones frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas y las dos principales causas de su ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas y evolutivas e identificar predictores independientes de mortalidad hospitalaria en los pacientes con neoplasia hematológica séptica ingresados en UCI.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, de pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna hematológica que ingresaron de manera consecutiva por sepsis durante los años 1997 a 2020 en la UCI de un hospital universitario. Se excluyeron los pacientes que fueron trasladados a otro centro durante las primeras 24 horas de estancia en UCI. Se analizaron variables sociodemográficas, analíticas, clínicas y evolutivas. Las variables se expresaron como media ± desviación estándar, medianas (rango intercuartílico), frecuencias absolutas y relativas. Se empleó la prueba Ji² de Pearson, la prueba exacta de Fisher, la prueba t de Student o Mann-Whitney, las variables que en el análisis univariante mostraron un valor p < 0.20 y las variables fundamentales detectadas en otros estudios fueron introducidas en un modelo multivariante mediante regresión logística.

Resultados: Se identificaron 188 pacientes con una media de edad de 56,60 ± 18,01 años, siendo un 56,4% (n = 106) varones. La mortalidad hospitalaria fue del 65,4% (n = 123). La comparación de las prin-

cipales variables en relación con la mortalidad hospitalaria se muestra en la tabla:

*Se definió neutropenia como recuento absoluto de neutrófilos < 0,5x10⁹/L. **Comparación univariante. ***Odds Ratio obtenida mediante análisis multivariante (intervalo de confianza al 95%).

Conclusiones: En esta cohorte, los pacientes con IRA de etiología séptica y necesidad de VNI presentan una mortalidad elevada. Los principales factores relacionados con la mortalidad fueron la gravedad de los pacientes a su ingreso y durante la estancia en UCI, la limitación del esfuerzo terapéutico y el fracaso de la VNI. Una menor edad se asoció con un peor pronóstico.

PO-281

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO CRÍTICO CON FRACASO RESPIRATORIO AGUDO

Monreal Bernal Ana¹, Caracena López Sara¹, Vivas Arteaga Jonathan Stevann¹, García Tomás Lucía¹, Torrano Ferrández Ana¹, Martínez Martín, Guillermo¹, Tornero Yépez Pilar¹, Heras Fernando María Inmaculada¹, Lozano Almela María Luisa¹, Carrillo Alcaraz Andrés¹

¹HUMM

Introducción: La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es el principal motivo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de pacientes con neoplasia hematológica (NH). La neumonía, la sepsis y la infiltración leucémica constituyen las causas más frecuentes de IRA. Durante años, estos pacientes no han sido candidatos a ingreso en UCI debido a su elevada mortalidad, sobre todo si precisan ventilación mecánica invasiva. La ventilación no invasiva (VNI) se emplea cada vez más, aunque la evidencia para su uso no es consistente, con un 50% de fracaso en la técnica. El objetivo primario es describir las características sociodemográficas, clínicas y evolutivas del paciente hematológico crítico con IRA.

Métodos: Estudio observacional, cohortes, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyen pacientes con diagnóstico de NH e IRA que precisan VNI como primera opción terapéutica, entre 1998 y 2020. Se han excluido los pacientes trasladados a otro centro hospitalario en las primeras 24 horas de estancia en UCI. Se analizan variables sociodemográficas,

clínicas y evolutivas. Se define el fracaso de la VNI como la muerte en UCI o la intubación endotraqueal. Las variables se muestran como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil) y frecuencias absoluta y relativa. La comparación entre variables se emplea la prueba Ji² de Pearson o exacta de Fischer, la T-Student o Mann Whitney.

Resultados: La edad fue de 59 \pm 18 años. El 58,9% eran varones. El SAPS II fue de 52 \pm 15,2. El 36,4% ingresó en situación de shock. El 19,9% eran diabéticos y 10,6% eran enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El índice de Charlson fue de 3 (2-4). El 30,8% presentaban orden de no intubación. El 45% estaban diagnosticados de leucemia aguda, 31,1% linfoma, 16,2% mieloma y 7,6% otras neoplasias. La etiología de la IRA fue 127 (42,1%) neumonías, 54 (17,9%) síndrome de distrés respiratorio agudo, 34 (11,3%) edema agudo de pulmón cardiogénico, 16 (5,3%) EPOC reagudizado y 71 (23,5%) otras. El tipo de IRA fue en 265 (87,7%) hipoxémica y en 37 (12,3%) hipercápnica. El modo inicial de VNI fue BiPap en 276 (91,4%) y CPAP en 32 (8,6%). Las complicaciones relacionadas con la VNI las presentaron 116 (38,4%), siendo las más frecuentes la lesión cutánea en 89 (29,5%) y la claustrofobia en 36 (11,9%). El SOFA máximo durante la VNI fue de 8 \pm 4 y en la UCI de 11 \pm 4. En el 55% fracasó la VNI. La estancia en la UCI fue de 6 (3-11) y la hospitalaria de 24 (12-38) días. El 45,4% fallecieron durante su ingreso en UCI. La mortalidad hospitalaria aconteció en 174 (57,6%) pacientes. El fracaso de la VNI se relacionó con la etiología de la IRA, siendo máxima en EPOC agudizado y mínima en la IRA post-extubación ($p < 0,001$). Pese a que la leucemia aguda presentó la mayor mortalidad hospitalaria, no se encuentran diferencias significativas según la etiología de la NH ($p = 0,099$).

Conclusiones: La causa más frecuente de IRA fue la neumonía y la neoplasia la leucemia aguda. El fallo respiratorio predominante fue la IRA hipoxémica. Existe una relación entre la etiología de la IRA y el fracaso de la VNI. No se ha encontrado relación entre la muerte hospitalaria y el tipo de neoplasia hematológica.

PO-282

FACTORES DE RIESGO PARA EL FRACASO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO CRÍTICO CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Monreal Bernal Ana¹, Caracena López Sara¹, Zazo Luengo, Beatriz Ángela¹, Nicolás Sandoval Ana¹, Soler Espejo Eva¹, Torrano Fernández María¹, Maiquez Sánchez Lucía¹, Heras Fernando María Inmaculada¹, Lozano Almela María Luisa¹, Carrillo Alcaraz Andrés¹

¹HUMM

Introducción: El pronóstico de los pacientes con neoplasias hematológicas (NH) ha mejorado con los avances terapéuticos. No obstante, un 20% de las complicaciones se deben a insuficiencia respiratoria aguda (IRA), siendo la principal causa de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), presentando una elevada mortalidad (30-70%). Debido a la elevada mortalidad de los pacientes intubados, se ha establecido el uso de la ventilación no invasiva (VNI). El objetivo primario es determinar los factores de riesgo para el fracaso de la VNI en el paciente hematológico con IRA.

Métodos: Estudio observacional, cohortes, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyen pacientes con diagnóstico de NH e IRA que precisan VNI como primera opción terapéutica, entre 1998 y 2020. Se han excluido los pacientes trasladados a otro centro hospitalario en las primeras 24 horas de estancia en UCI. Se analizan variables sociodemográficas, clínicas y evolutivas. Se define el fracaso de la VNI como la muerte en UCI o la intubación endotraqueal. Las variables se muestran como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil) y frecuencias absoluta y relativa. La comparación entre variables se emplea la prueba Ji² de Pearson o exacta de Fischer, la T-Student o Mann Whitney. Análisis multivariante mediante regresión logística.

Resultados: Durante el periodo de estudio hubo 302 pacientes hematológicos que ingresaron en UCI y precisaron VNI. El 45% estaban diagnosticados de leucemia aguda, 31,1% linfoma, 16,2% mieloma y 7,6% otras neoplasias. La etiología de la IRA fue 127 (42,1%) neumonías, 54 (17,9%) síndrome de distrés respiratorio agudo, 34 (11,3%) edema agudo de pulmón cardiogénico, 16 (5,3%) EPOC reagudizado y 71 (23,5%) otras. El tipo de IRA fue en 265 (87,7%) hipoxémica y en 37 (12,3%) hipercápnica. El modo inicial de VNI fue BiPap en 276 (91,4%) pacientes y CPAP en 32 (8,6%). La interfaz inicial fue en 241 (79,8%) orofacial y en 59 (19,5%) total. La duración media de la VNI fue de 37 \pm 33 horas. En 166 (55%) se produjo fracaso de la VNI. La comparación de las principales variables entre éxito y fracaso de la VNI se muestran:

	Éxito (n= 136)	Fracaso (n=166)	Valor p	OR ajustada (IC-95%)
Edad	63 \pm 16	55 \pm 18	< 0,001	0,97 (0,96-0,99)
Género (v)	82 (60,2%)	96 (57,8%)	0,665	
Procedencia (planta)	91 (66,9%)	126 (75,9%)	0,084	
SAPS II	46 \pm 13	57 \pm 14	< 0,001	1,03 (1,01-1,06)
IRA Hipoxémica	111 (81,6%)	154 (92,7%)	< 0,001	
Orden no intubación	41 (30,1%)	52 (55,4%)	0,826	
Complicación VNI	45 (33,1%)	71 (42,8%)	0,085	
HACOR 1 hora	3 (2-5)	6 (4-9)	< 0,001	1,35 (1,21-1,52)
Mieloma vs otras	28 (20,6%)	21 (12,7%)	0,063	
SOFA máximo VNI	7 \pm 3	10 \pm 4	< 0,001	1,17 (1,08-1,27)
Estancia UCI	6 (3-9)	6 (2-14)	0,953	
Estancia hospital	29 (18-42)	18 (7-36)	< 0,001	
Mortalidad UCI	0	137 (82,5%)	< 0,001	
Mortalidad hospitalaria	32 (23,5%)	142 (85,5%)	< 0,001	

Conclusiones: El fracaso de la VNI en los pacientes hematológicos con IRA es frecuente. Este se relaciona con la edad, los índices de gravedad y con las variables cardiorrespiratorias incluidas en el Índice HACOR a la hora del inicio de VNI. El fracaso de la VNI condiciona un incremento de la mortalidad hospitalaria.

PO-283

IMPACTO DE LA PROCEDENCIA DEL PACIENTE CRÍTICO HEMATOLÓGICO CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Caracena López Sara¹, Monreal Bernal Ana¹, Nicolás Sandoval Ana¹, Soler Espejo Eva¹, Tornero Yopez Pilar¹, Torrano Ferrández María¹, Maiquez Sánchez Lucía¹, Lozano Almela María Luisa¹, Carrillo Alcaraz Andrés¹, Heras Fernando María Inmaculada¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer

Introducción: La Insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es frecuente en el paciente con patología hematológica, precisando en ocasiones de soporte ventilatorio e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En las últimas dos décadas se ha generalizado el uso de ventilación no invasiva (VNI) en estos pacientes para evitar las complicaciones derivadas de la intubación endotraqueal. Algunos estudios observacionales han mostrado una relación entre el retraso del ingreso en UCI o en el inicio de la VNI y un peor pronóstico. El objetivo de este estudio es analizar si la procedencia (urgencias o planta) previo al ingreso en UCI se relaciona con el pronóstico en los pacientes con neoplasia hematológica que ingresan por IRA.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, realizado durante los años 1997 a 2020 en la UCI de un hospital universitario. Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna hematológica que ingresan en el hospital por IRA y precisa admisión en UCI y soporte inicial con VNI. Únicamente fueron excluidos los pacientes que necesitaron traslado a otro centro hospitalario en las primeras 24 horas de estancia en UCI. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al área de procedencia (Urgencias o planta de hospitalización). Se definió fracaso de la VNI como la necesidad de intubación o muerte en UCI. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y evolutivas. Los resultados se expresan como medias, desviación estándar o medianas (rango intercuartil), frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas t de Student o Mann Whitney, Ji² de Pearson o exacta de Fisher. Se calculó

la odds ratio (OR) no ajustada con sus intervalos de confianza al 95% (IC-95%).

Resultados: Durante el periodo de estudio hubo 302 pacientes hematológicos que ingresaron en UCI y precisaron VNI, en 155 (51,3%) el motivo de ingreso hospitalario fue IRA. La comparación de las principales variables entre ingresados procedentes de Urgencias y Planta muestran:

	Urgencias (n=78)	Planta (n=77)	OR (IC-95%)	Valor p
Edad	68 ± 14	57 ± 18		<0,001
Género, hombres	53 (67,9%)	44 (57,1%)		0,165
Enfermedad hematológica,				0,247
Leucemia	26 (33,3%)	35 (45,5%)		
Linfoma	25 (32,1%)	23 (29,9%)		
Otros	27 (34,6%)	19 (24,7%)		
SAPS II	68 ± 14	58 ± 18		0,276
Etiología IRA,				0,680
Neumonía	34 (43,6%)	35 (45,5%)		
SDRA	6 (7,7%)	10 (13%)		
Insuficiencia cardiaca aguda	15 (19,2%)	10 (13%)		
EPOC	6 (7,7%)	5 (6,5%)		
Otras causas agudas	16 (20,5%)	17 (22,1%)		
Otras causas crónicas	1 (1,3)	-		
Etiología infecciosa	49 (62,8%)	47 (61%)		0,819
Shock al inicio VNI	35 (44,9%)	26 (33,8%)		0,157
Orden no intubación	31 (39,7)	22 (28,2)		0,143
PaO ₂ /FIO ₂	144 ± 35	138 ± 31		0,304
Frecuencia respiratoria (rpm)	35 ± 4	35 ± 5		0,372
Fracaso VNI	40 (51,3%)	39 (50,6%)	1,03 (0,55-1,93)	0,937
Estancia UCI (días)	4 (2,9)	5 (3,10)		0,238
Estancia hospital (días)	16 (4,26)	17 (7,29)		0,134
Mortalidad UCI	33 (42,3%)	27 (35,1)	1,35 (0,71-2,60)	0,355
Mortalidad hospitalaria	42 (54,5%)	34 (44,2%)	1,51 (0,80-2,86)	0,197

Conclusiones: Las características clínicas principales no difieren entre los pacientes que ingresan en UCI procedentes de urgencias o de planta. Aunque la mortalidad tanto en UCI como en hospital es ligeramente mayor en pacientes procedentes de urgencias, estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

PO-284

UTILIZACIÓN DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS FRENTE A PACIENTES CON TUMORES HEMATOLÓGICOS ¿HAY DIFERENCIAS?

Herrero Carrasco C¹, Gálvez Fernández, M¹, García Lázaro S¹, Jacome Yerovi C¹, González Arias A.M¹, Rianza Grau R¹, Plaza Canteli S¹, Sánchez-Godoy P¹

¹Hospital Universitario Severo Ochoa

Introducción: La utilización de los cuidados paliativos (CP) es una práctica habitual en el seguimiento de los pacientes oncológicos. Estos cuidados son menos utilizados en los pacientes con neoplasias hematológicas.

Nuestro objetivo fue comparar la utilización de la Unidad de Cuidados Paliativos del servicio de Medicina Interna (MIPA) de nuestro hospital entre los pacientes con tumores hematológicos (TH) y tumores sólidos (TS).

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo observacional a partir de la base de datos de MIPA que recoge variables demográficas de pacientes, desde febrero 2002 a mayo de 2021 ingresados o valorados mediante interconsulta por este servicio.

En el procesamiento de datos se utilizó el software científico R. Se analizaron variables cuantitativas expresadas en medias y desviación estándar (DE), mediante Test de Welch y t de Student así como variables cualitativas expresadas en porcentajes, utilizando Chi-cuadrado o Test de Fisher.

Resultados: Se incluyen 143 pacientes con TH y 4290 con TS. La media de edad de los pacientes ingresados en CP es mayor en pacientes con TH (76,44 DE 11,73 años) que en pacientes con TS (70,11 DE 12,6 años) (p <0,001). La mayoría eran enfermos varones en ambos grupos (51,43% y 64,12% respectivamente) (p= 0,009).

El 49,19% de los pacientes con TH ingresaron por Urgencias, frente al 72,66% de los pacientes con TS (p <0,001).

Los pacientes hematológicos suelen presentar menos síntomas (70,85%) que los pacientes con TS (99,99%), (p<0001).

El 46,96% (p <0,001) de los pacientes con TS fallecieron durante su ingreso en CP, precisando sedación el 22,05%, sobre todo por delirio y disnea. En los pacientes hematológicos 41,25% (P<0,001) de los exitus sucedieron en CP necesitando medidas de sedación un 20,98%, principalmente por delirio y situación agónica.

El tiempo en el programa de CP, fue significativamente menor en pacientes con TH frente a pacientes con TS (6 vs 20 días; p<0,001). Tabla 1 y 2.

Tabla 1. Características de los pacientes según tipo de tumor

	TUMOR SÓLIDO	TUMOR HEMATOLÓGICO	p-valor
Pacientes, n (%)	4290	143	
Edad al primer ingreso, media (DE)	70.11 (12.6)	76.44 (11.73)	<0.001 ^c
Hombre, n (%)	2751 (64.12)	76 (51.43)	0.009 ^b
Exitus, n (%)	4197 (97.83)	140 (97.90)	
Lugar exitus, n (%)			
Unidad cuidados paliativos	2015 (46.96)	59 (41.25)	<0.001 ^d
Domicilio/Residencia	670 (15.61)	23 (16.08)	<0.001 ^d
Hospital de larga estancia	1113 (25.94)	31 (21.67)	<0.001 ^d
Sedación, n (%)	946 (22.05)	30 (20.98)	0.84 ^d
Causa de la sedación, n (%)			
Agonía	161 (17)	11 (36.67)	<0.001 ^d
Delirio	382 (40.33)	16 (53.33)	<0.001 ^d
Disnea	250 (26.40)	5 (16.67)	<0.001 ^d
Otros	153 (16.17)	0	<0.001 ^d

Tabla 2. Características de los episodios de hospitalización según tipo de tumor

	TUMOR SÓLIDO	TUMOR HEMATOLÓGICO	p-valor
Episodios, n	7267	175	
Promedio ingreso, mediana (RIQ)	1.70 (1-13)	1.22 (1-4)	
Estancia, días, mediana (RIQ)	5 (3-9)	5 (2-10)	0,9079c
Tiempo en el programa, mediana (RIQ)	20 (65-205)	6.0 (15.0-40.5)	<0,001c
Tipo de ingreso, n (%)			
Urgente	5280 (72.66)	86 (49.14)	<0.001b
Programado	577 (7.94)	6 (6)	<0.001b

Traslado	535 (7.36)	15 (8.57)	<0.001b
Interconsultas	875 (12.04)	68 (38.86)	<0.001b
Síntomas, n(%)	72.66 (99.99)	175 (70.85)	
Anorexia/Astenia/ Caquexia	375 (5.16)	34 (19.43)	<0.001b
Disnea	1502 (20.67)	29 (16.57)	<0.001b
Dolor	2141 (29.47)	35 (20)	<0.001b
Fiebre	774 (10.65)	30 (17.14)	<0.001b
Delirio	510 (7.01)	16 (9.14)	<0.001b
Náuseas/Vómitos	331 (4.56)		
Otros	1633 (22.47)	31 (17.71)	<0.001b

Conclusiones: El motivo de derivación a CP en general es el control de los síntomas y la organización de los cuidados al final de la vida. Los pacientes con TH tienen síntomas más leves o más manejables por su hematólogo. Esto último retrasa su derivación, y en muchos casos, solo requieren los CP para la organización de los cuidados al final de la vida, de ahí que el tiempo en programa sea menor y fallezcan más en domicilio.

Debido a la naturaleza de los TH, unido al vínculo médico-paciente, se mantiene una actitud activa hasta el final de la vida.

Nuestros hallazgos sugieren la necesidad de conocer y optimizar el uso de CP en la población de enfermos con tumores hematológicos.

PO-285

IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN PRECOZ DE LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: UNA NECESIDAD NO CUBIERTA.

Argüello Marina María¹, Merchán Muñoz Betariz², Callejas Charavía Marta¹, Gainza Miranda Daniel¹, Rico Zampetti Agustina Ines¹, Castilla García Lucía¹, Aspa Cilleruelo Jose María¹, Martínez Vázquez Celia¹, López de Hontanar Torres Guzmán¹, Rodríguez Barquero Pedro Antonio¹, Gili Herreros Paula¹, Motornaya Gallina¹, Pérez Maganto Raquel¹, Ruiz Ares Gustavo¹, García Ramírez Patricia¹, García Suárez Julio¹, De Miguel Llorente Dunia²

¹Hospital U. Príncipe de Asturias; ²Hospital U. Guadalajara

Introducción: El paciente hematológico sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es un paciente complejo desde el punto de vista médico, con una sintomatología florida y severa derivada del tratamiento intensivo que supone una quimioterapia agresiva y del propio proceso del trasplante. Este estudio propone la posibilidad de una mejora en el control de síntomas mediante un manejo integral y conjunto de los servicios de Hematología y la Unidad de Cuidados paliativos (UCP) en el centro trasplantador.

Métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, no ciego, comparativo, que incluye pacientes sometidos a TASPE de febrero/2021 a abril/2022 en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias (grupo experimental (GE), seguimiento conjunto UCP y Hematología) y en el Hospital Universitario de Guadalajara (grupo control (GC)). Para una posterior comparación, se han utilizado una serie de escalas validadas: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation* (FACT-BMT) y *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS), exponiéndose aquí los resultados obtenidos hasta el momento en el día 0 (infusión de progenitores hematopoyéticos), día +7 (aplasia medular y sintomatología más aguda) y día +21 (tras recuperación de la aplasia medular).

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes en el GE (mediana de edad de 59, rango 46-69), y 12 en el GC (mediana de edad de 59, rango 31-65). Los datos demográficos aparecen recogidos en la tabla 1. En la tabla 2 se resumen los resultados obtenidos en las escalas de FACT-BMT y ESAS en los días 0, +7 y +21 en ambos grupos. En el día 0, la media del FACT-BMT total de los pacientes en el GC era de 108.5 y en el GE de 88.63 (diferencia que podría deberse a una mayor proporción de diagnóstico de discrasia de células plasmáticas en el GE). A este respecto, la disminución en la calidad de vida (CDV) representada en la variación de la escala FACT-BMT entre el día 0 y el +7 es de 10 puntos en el GC y 3 en el GE, lo que refleja el valor de la intervención de la UCP en la

CDV del paciente trasplantado (diferencia de 7 puntos, considerándose significativa a partir de 5 puntos). En la escala ESAS, cabe destacar una mejoría en el GE en el control del dolor (52% de los pacientes se encuentran en un 3º escalón de analgesia mientras que, en el GC, el 100% están en un primer escalón de analgesia). Asimismo, se observa una discreta mejoría en los ítems referentes a ansiedad y desánimo, lo que refleja la intervención de la psicóloga clínica de la UCP en el GE. Para concluir, la media de días de hospitalización (a partir del día de la infusión) en el GC fue de 19 días y en el GE, de 14.

Discusión: Aunque el periodo de seguimiento aún es escaso y el tamaño de la serie es pequeño para extraer conclusiones definitivas, el análisis preliminar de los datos refleja que la intervención conjunta de la UCP y el servicio de hematología en el manejo del paciente hematológico sometido a TASPE supone una mejora en la CDV y el control sintomático en el momento agudo del proceso, destacando un mejor control del dolor y una disminución de la sintomatología ansioso-depresiva durante del ingreso, además de una reducción del tiempo de hospitalización.

Tabla 1. Datos demográficos de la población incluida en el estudio hasta el momento.

	Grupo experimental (19)		Grupo control (12)	
Sexo	Varones 84%		Varones 67%	
Edad (mediana-rango)	59 (rango 46-69)		59 (rango 31-65)	
Diagnóstico	Discrasia de células plasmáticas	14 (73.7%)	Discrasia de células plasmáticas	5 (41%)
	Linfomas	5 (26.3%)	Linfomas	7 (58%)
Línea de tratamiento	1ª	13 (68.4%)	1ª	8 (67%)
	2ª	5 (26.3%)	2ª	2 (33%)
	3ª	1 (0.05%)	3ª	0 (0%)
HTC-CI	Bajo riesgo	13 (68.4%)	Bajo riesgo	12 (100%)
	Riesgo intermedio	4 (21%)	Riesgo intermedio	0 (0%)
	Alto riesgo	2 (0.1%)	Alto riesgo	0 (0%)

Tabla 2. Resultados de las escalas ESAS y FACT-BMT en los días 0, +7 y +21

	HUG (control)			HUPA (Experimental)		
	Día 0	Día +7	Día +21	Día 0	Día +7	Día +21
FACT-BMT (media)	108.5	98.41	109.5	88.63	91.89	84.68
Dolor (ESAS)	1.83	3.7	1.8	1.6	2.5	1.9
Astenia (ESAS)	2.75	5.1	3.8	3.6	5.4	4.5
Somnolencia (ESAS)	1.8	4	1.8	3.4	4.6	3.3
Náuseas (Esas)	1.3	1.9	0.6	2.6	2.8	1.4
Anorexia (ESAS)	1.7	5.2	2.5	4.4	5.7	3.1
Disnea (ESAS)	0.4	0.6	0.3	0.6	2.3	1.4
Desánimo (ESAS)	1.8	3.7	2	1.9	2.7	1.8
Ansiedad (ESAS)	3.1	3.8	1.8	1.8	2.9	2
Descanso nocturno (ESAS)	2.7	3.7	2.3	3.6	3.3	3.2
Sensación de bienestar (ESAS)	3	4.5	2.7	2.5	4.2	3.4
Diarrea (ESAS)	0.3	3.3	1.8	0.8	4.4	1.3

PO-286

EFFECTO DE LA MUSICOTERAPIA EN EL ESTADO ANÍMICO Y CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER HEMATOLÓGICO Y DE SUS CUIDADORES: RESULTADOS PRELIMINARES

Iria González¹, Patricia Martí², Cristina Canaleta³, Guillermo Ramil³, Camila Narvaez³, Jorge Sierra³, Jorge Sierra;Melissa Mercadal-Brotons⁴, Irene Fontanals Reche⁵, Joel Fontané Puignou⁵, Silvana Novelli⁵

¹Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ²Fundació Lliga Catalana d'Ajuda Oncolliga; ³Servicio de Hematología - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁴Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁵Escola Superior de Música de Catalunya - ESMUC

Introducción: La Musicoterapia (MT) es la utilización científica de la música para ayudar a las personas a mejorar, recuperar o mantener su salud. La MT ha mostrado su eficacia a lo largo de los años. Los estudios en el ámbito oncológico y oncohematológico muestran la eficacia en cuanto a la reducción de los niveles de dolor, fatiga y ansiedad, así como mejora del estado anímico, resistencia física y relajación. Sin embargo, la mayoría son en contexto ambulatorio.

Objetivo: Evaluar si la MT impacta en el estado anímico (ansiedad, depresión y/o malestar físico) y calidad de vida de los participantes hospitalizados en la unidad de Hematología a través de diversos instrumentos validados escala verbal numérica (EVN), POMS-A, HAD y EORTC-QLQ-C30. Valorar la satisfacción de los usuarios con la intervención.

Métodos: Se realiza un estudio clínico prospectivo (IIBSP-MUS-2020-137) en población > 18 años ingresada en la unidad de Hematología. Tras obtener el consentimiento informado se implementan 1-2 sesiones individuales de MT. Se recogen variables demográficas y escalas basales (POMS-A, HAD y EORTC-QLQ-C30) y se determinan diferencias EVN (ansiedad, tristeza y malestar físico) pre y post sesión por métodos no paramétricos (Wilcoxon). A finalizar el proceso se solicita una encuesta de satisfacción. Se utiliza R-Studio 3.6 y el paquete QoLMiss

Resultados: Mostramos los resultados de los primeros 20 casos que han participado desde el inicio del reclutamiento (Noviembre 2021). Las características de la población están resumidas en la tabla 1. La mayoría de pacientes (80%) recibieron al menos 2 sesiones.

La escala HAD mostró una puntuación media de 6,9 (DE 4) para ansiedad y 11,6 (DE 5) para depresión. Este último está en el límite alto de depresión. El POMS-A tuvo una media de 15,6 (DE 10,4) lo que sitúa a los pacientes en rangos bajos de alteración emocional. La EORTC QLQ-C30 mostró diferencias significativas (t-test) en la calidad de vida respecto al referente normativo (*Eur J Cancer. 2019 Jan;107:153-163*) en la esfera física-funcional, en el rol funcional, social funcional, fatiga, náuseas-vómitos, dolor y pérdida de apetito.

El impacto de la MT en la ansiedad, tristeza y malestar se resumen en la tabla 2.

Tabla 1. Características de la población de estudio

Variable		Frecuencia (%)
Edad	Mediana (rango)	35,8 (23-72)
Sexo (n=17)*	Mujeres	10 (60%)
	Hombre	7 (30%)
Origen	Cataluña	12 (72%)
	Lat-América	2 (12%)
	Europa	3 (18%)
Nivel Estudios	Primarios	2 (12%)
	Medios	4 (24%)
	Superiores	11 (64%)
Motivo ingreso (n=20)	LAM	3 (15%)
	LAL	3 (15%)
	TAPH	4 (20%)
	AloTPH	8 (40%)
	CART	1 (5%)
	Paliación	1 (5%)

*3 pacientes repetidores

Acrónimos: LAM: leucemia mieloide aguda, LAL: leucemia linfoblástica aguda, TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, CART: terapia CART

Tabla 2. Escala verbal numérica para ansiedad, tristeza y malestar físico, pre y post sesión

	Sesión 1 MT		100%	
	Pre (mediana,de)	Post (mediana,de)	Wilcoxon (2-paired)	P
Ansiedad	3 (2,4)	0(3,1)	12	0.02
Tristeza	4 (3,1)	2(2,46)	55	0.01
Malestar	4 (2,5)	2(2,53)	3	0.001
	Sesión 2 MT		76%	
	Pre (mediana,de)	Post (mediana,de)	Wilcoxon (2-paired)	P
Ansiedad	2(2,5)	1(1,9)	2	0.02
Tristeza	3(1,9)	0(2,3)	66	0.01
Malestar	5(2,3)	2(3,9)	14,5	0.06

Conclusiones: Existe una percepción de mejoría en la ansiedad y tristeza sostenida tras cada sesión de musicoterapia. No sucede lo mismo con el malestar físico. La escala EORTC-QLQ-C30 revela alteraciones en distintos ítems funcionales y físicos. Tenemos una población con parámetros de depresión.

PO-287

EVALUACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS ESHAP Y DHAP EN RÉGIMEN AMBULATORIO-DOMICILIARIO

Alarcón Payer Carolina¹, Jiménez Morales Alberto¹, Puerta Puerta José Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: El inicio de un programa de administración en el ámbito ambulatorio-domiciliario surge con la finalidad de optimizar las listas de espera, reducir la estancia hospitalaria del paciente y su entorno familiar y aumentar la aceptación del procedimiento como parte del tratamiento del paciente. El objetivo es evaluar el impacto sanitario que supone la implantación de un programa de administración de tratamiento quimioterápico intravenoso (IV) en el ámbito ambulatorio-domiciliario.

Métodos: Estudio observacional prospectivo realizado durante un periodo de 2 años en el Hospital de día de Hematología de un hospital de tercer nivel. El hematólogo seleccionaba pacientes con lugar de residencia no más de 60 minutos del hospital, que fueran candidatos a colocación de catéter venoso central o catéter central de inserción periférica, con autonomía para el cuidado personal, independientes para las actividades de la vida diaria, con ECOG adecuado y con buen soporte familiar. Cuando el paciente expresaba su conformidad para participar en este proyecto previa firma del consentimiento informado, al paciente se le entregaba una hoja informativa de recomendaciones durante el tratamiento quimioterápico junto a un esquema de medicación ambulatoria. Los protocolos de quimioterapia administrados en este régimen compartido fueron: Etopósido 40mg/m² IV en 2 horas (h) días 1 a 4 del ciclo - Citarabina 2000 mg/m² IV en 2 h día 5 - Cisplatino 25mg/m² en perfusión IV continua de 22 h días 1 a 4 - Metilprednisolona 200mg en infusión IV de 30 minutos días 1 a 5 (ESHAP) y Cisplatino 50mg/m² en perfusión IV de 24 h días 1 y 2 - Citarabina 2000mg/m² IV de 2h días 3 y 4 - Dexametasona 20mg bolus IV días 1 a 4 (DHAP). Los pacientes se infundían en domicilio mediante el uso de un infusor elastomérico el cisplatino de 22h del esquema ESHAP y de 24h del esquema DHAP.

Resultados: Se administraron a 40 pacientes hemato-oncológicos. Permitted una optimización de las listas de espera para recibir tratamiento quimioterápico en un 83%, pudiendo tratar a más pacientes que necesitaban ingreso en la planta de hospitalización de hematología con menos demora para recibir el tratamiento por falta de camas. Se incrementó la aceptación del procedimiento como parte del tratamiento en un 93% de los pacientes. Se disminuyó el riesgo de infección por microorganismos nosocomiales al evitar el ingreso en planta hospitalización para administrar estos esquemas. Esta forma de administración de quimioterapia supuso un ahorro de costes al no tener que ingresar el paciente y utilizar una cama de hospitalización. El 94% de los pacientes

manifesto estar muy satisfecho con esta forma de recibir su tratamiento, incluso más cómodo para ellos.

Conclusiones: El programa de administración de quimioterapia en el ámbito ambulatorio-domiciliario para los esquemas de tratamiento ESHAP y DHAP ha sido un proceso efectivo, seguro y viable. Con este procedimiento de trabajo se ha conseguido evitar la hospitalización de los pacientes hemato-oncológicos que reciben quimioterapia IV, suponiendo un ahorro en estancias hospitalarias, una reducción de las infecciones nosocomiales y una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

PO-288

LINFOPENIA COMO FACTOR PREDICTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

Merchán Muñoz Beatriz¹, Subirá Pérez Dolores¹, Nuevo López María Irene¹, Mora Argumán Marta¹, Pérez Alonso Rocío¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Gil Pérez Ángela¹, Guillén García Helga¹, Álvarez Padilla Beatriz¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Santos Montero Ana Belén¹, Golbano López Nuria¹, Herrero López Sonia¹, Morales Sanz María Dolores¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El índice pronóstico internacional (IPI) es la herramienta clínica estándar predictora de pronóstico en linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). Existe heterogeneidad dentro del IPI y la respuesta a inmunoterapia (IQT). Objetivo: evaluar si el recuento absoluto de linfocitos (RAL) y la infiltración de sangre periférica (sp) y médula ósea (MO) mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) ofrecen información pronóstica en LDCBG.

Métodos: Se analizaron 88 pacientes diagnosticados de LDCBG entre 2014 y 2021 en un solo centro. El 60% presentaba IPI intermedio-alto o alto y el 40% IPI bajo. La mediana de edad al diagnóstico fue 71 años (rango, 24-90). Tras una mediana de seguimiento de 23,4 meses (rango, 2,8-99,5), el 66% de los pacientes logró remisión completa (RC) sin recaída y el 34% presentó enfermedad refractaria o recaída (R/R). No se observaron diferencias en mediana de edad, IPI o IQT en estos dos grupos.

Se registró RAL en hemograma al diagnóstico y a 2 meses de finalizar IQT, considerando linfopenia con RAL=1x10⁹/L en 2 determinaciones. Mediante CFM de 8 colores se analizó infiltración en sp y en MO. En el análisis estadístico se usaron chi², prueba exacta Fisher y t de Student, considerando p<0,05 estadísticamente significativo.

Resultados: La puntuación IPI mostró impacto en RC (p=0,013). La linfopenia al diagnóstico se asoció con mayor incidencia de LDCBG R/R (p=0,0001; figura1A). Además, la linfopenia al diagnóstico identificó a 9 pacientes con IPI bajo que no lograron RC (p=0,001; figura1B). Esta asociación no se observó en pacientes con IPI alto (p=0,102; figura1C).

Se detectó mediante CFM infiltración en sp en 17 de los 52 pacientes estudiados (33%). No se encontró relación entre la respuesta alcanzada y presencia de células de linfoma circulantes (p=0,141). La infiltración de MO se observó en 31 pacientes (35%)

Al Diagnóstico: 6 detectados por histopatología y 12 sólo detectados por CFM. Tres de los 12 pacientes sólo detectados por CFM (25%) cambiarían a un grupo mayor de IPI.

Tras la finalización de primera línea IQT, se observó persistencia de linfopenia en un 42% de los pacientes. El riesgo de recaída y progresión fue significativamente mayor en estos pacientes con linfopenia persistente (p=0,0037).

Conclusiones: La linfopenia al diagnóstico es un factor adicional, económico y fácil para predecir refractariedad o recaída en LDCBG con IPI bajo.

CFM mejoró la detección de infiltración MO, afectando a la puntuación del IPI. Las células de linfoma circulantes no ofrecieron información pronóstica añadida.

La linfopenia persistente en el seguimiento tras finalización de IQT ayuda a identificar a pacientes con mayor probabilidad de recaer.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés

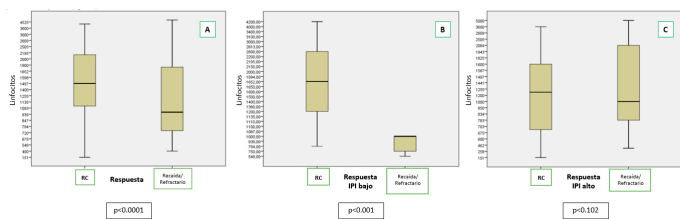
PO-289

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO: INCIDENCIA DE SÍNDROME DE LISIS TUMORAL ASOCIADO AL USO DE VENETOCLAX

Olivencia Plaza Virginia¹, Garrido Prados Clara¹, Verdugo Cabeza de Vaca María Victoria;Hernández Sánchez Pilar

¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Figura 1: Comparación de valores de RAL según respuesta clínica. Los pacientes que alcanzaron RC tenían un RAL más alto en el momento del diagnóstico en comparación con los pacientes con LDCBG R/R/A: todos los pacientes; B: grupo IPI bajo. C: grupo IPI alto



Introducción: El síndrome de lisis tumoral (SLT), es una complicación infrecuente pero clínicamente significativa asociada al tratamiento quimioterápico de neoplasias hematológicas, especialmente aquellas con elevada carga tumoral, siendo menos frecuente en procesos indolentes.

La introducción de nuevas terapias dirigidas como Venetoclax, aprobado actualmente para el tratamiento de pacientes con LLC o Linfoma linfocítico de células pequeñas que han recibido al menos una terapia previa, ha revolucionado el manejo de esta entidad; presentando actualmente un riesgo significativo de SLT (10-18% en estudios fase 1) que se relaciona con mayores dosis del fármaco, escalada rápida de dosis así como elevada carga tumoral.

La profilaxis adaptada al riesgo reduce la morbimortalidad en estos pacientes.

De forma más reciente, se ha aprobado su uso en combinación con agentes hipometilantes para pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de novo = de 75 años o con comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensiva.

Objetivos: Analizar las características clínico-biológicas y la incidencia de SLT en los pacientes tratados con Venetoclax en nuestro centro, así como la búsqueda de posibles áreas de mejora en el manejo del fármaco.

Material Y Metodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron los pacientes que han recibido Venetoclax en nuestro centro desde su introducción hasta mayo 2021. Se recogieron las características epidemiológicas, enfermedad de base, riesgo de SLT y alteraciones analíticas previas, presencia o no de SLT clínico y analítico así como otros efectos adversos al tratamiento.

Resultados: Incluimos 14 pacientes; el 71.4% (10) son varones y el resto mujeres, con edades entre 51-88 años.

El 57%⁸ de los pacientes tenían un Síndrome Linfoproliferativo Crónico tipo Leucemia Linfática Crónica⁶, Linfoma linfocítico de célula pequeña⁴ o Leucemia Prolinfocítica⁴ en progresión tras al menos⁴ línea de tratamiento. Recibieron Venetoclax en monoterapia³ o asociado a Rituximab⁵. Además un paciente diagnosticado de Linfoma de Células del Manto refractario tras⁶ líneas recibió Venetoclax en monoterapia concedido como uso compasivo.

El resto (35%) recibieron la combinación Azacitidina + Venetoclax como rescate post-trasplante alogénico (2 pacientes con leucemia aguda mieloblástica y 1 con SMD AREB II); rescate post- inducción² (1 paciente con leucemia aguda mieloblástica) y 1 paciente con LAM de novo no candidato a quimioterapia intensiva.

Catalogamos a los pacientes en función del riesgo de presentar SLT en elevado, intermedio y bajo. Se analizaron alteraciones analíticas previas al inicio del fármaco como posibles factores de riesgo adicionales, presentando 2 pacientes insuficiencia renal leve y uno de ellos además hiperuricemia.

El 50% (7) presentaban riesgo intermedio-alto, por lo que el inicio y al menos la primera escalada de dosis del fármaco se realizó en régimen hospitalario. Los 5 pacientes que recibieron la combinación Azacitidina+Venetoclax lo hicieron ingresados pese a considerarse todos de bajo riesgo.

Todos Recibieron Profilaxis De SlT Adaptada Al Riesgo: hidratación oral y alopurinol 300 mg/día en pacientes ambulatorios (2); hospitalizados (12) recibieron hidratación intravenosa (de 1 a 5L) aptada a su riesgo y comorbilidades, así como alopurinol 300 mg/día (10) o rasburicasa 0.2 mg/kg/día durante 3-5 días (2).

Solo un paciente (7%) presentó SLT analítico (IRA leve y aumento de LDH), que se corrigió con modificación de fluidoterapia y medidas generales. Era un paciente de 59 años con LLC y elevado riesgo de SLT a priori, que realizó profilaxis con 5L S. Glucosalino iv y alopurinol 300 mg diarios.

PO-290

¿RECAIDA DE LINFOMA O HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACO?: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Morales Espino Eduardo¹, Fernández Martín Rosa¹, Caballero Gómez Mar², Lemes Quintana Cristina¹, Pérez Ortiz Cristina¹, Losada Castillo María del Carmen¹, Guedes Mesa Susej¹, Ortega Nadal Paula¹, Romero Khoury Cristina¹, González San Miguel José David¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La lesión hepática inducida por fármacos representa el diez por ciento de todos los casos de hepatitis aguda y hasta la mitad de los casos de insuficiencia hepática aguda (IHA) en los países occidentales. Presentamos un caso de IHA en una paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH) T periférico.

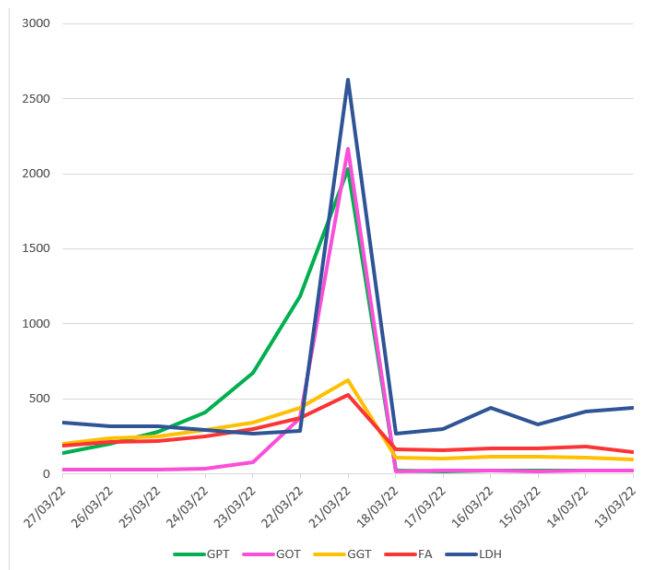
Caso clínico: Paciente de 46 años diagnosticada de LNH T periférico, estadio IVS-B (afectación de médula ósea y hueso por PET). Refractaria a tres líneas de tratamiento quimioterápico, alcanza remisión parcial por PET (realizado el 28/02/22), tras cuarta línea de tratamiento (Brentuximab-Bendamustina), siendo candidata a la realización de alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos. Acude por fiebre persistente de 10 días de evolución, sin respuesta a antibioterapia vía oral. Ingresa e inicia tratamiento con meropenem y linezolid. Finalmente inicia el 08/03/22 tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) con la sospecha de *Pneumocystis jirovecii*, confirmado posteriormente en broncoscopia. Tras 10 días de tratamiento intravenoso, se decide alta domiciliaria (18/03) con TMP-SMX (160/800 mg 2 comprimidos c/8h, hasta cumplir 21 días). Acude nuevamente el 21/03 por fiebre y deterioro del estado general, presentando un aumento de las pruebas de función hepática y la enzima lactato deshidrogenasa [gráfica 1]. Los marcadores virales y serológicos, así como la ecografía abdominal fueron normales. Retiramos el tratamiento con TMP-SMX y finalizamos con pentamidina, observando descenso importante y progresivo de los parámetros citados en las primeras 24 horas.

Discusión: Exponemos el caso clínico de una paciente con LNH T y mala respuesta a tratamiento quimioterápico, que presenta un caso de IHA a los 15 días de iniciar tratamiento con TMP-SMX por una infección por *Pneumocystis jirovecii*. Inicialmente se barajó la posibilidad de recaída de su linfoma, el hecho de la ecografía abdominal normal, la realización de PET reciente con evidente remisión parcial (la mejor respuesta obtenida hasta la fecha) y sobre todo la reversión de la alteración de las pruebas de función hepática tras la suspensión del TMP-SMX, confirma el diagnóstico de IHA de causa tóxica y secundaria, en este caso, a TMP-SMX.

EL TMP-SMX se utiliza como agente de primera línea contra patógenos como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pneumocystis jirovecii* y *Nocardia* spp. La biodisponibilidad es elevada (85 por ciento) para ambos compuestos. Se excreta en la orina y el 50% se elimina en las primeras 24 horas. **SMX** se somete a metabolismo oxidativo, que lleva a la formación del derivado **hidroxilamina**.

Las **reacciones adversas** más comunes involucran el tracto gastrointestinal y la piel. Los efectos graves, entre los que se incluyen la neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son poco frecuentes. Se han propuesto dos mecanismos para explicar la hepatotoxicidad: respuesta alérgica y toxicidad relacionada con metabolitos (**hidroxilamina**). El inicio de los síntomas ocurre entre el **segundo y el doceavo día**, pero puede demorar hasta 1 o 2 meses. El tratamiento es de soporte, con la suspensión del fármaco y el control evolutivo de las enzimas hepáticas.

Conclusión: Este caso ilustra un efecto secundario raro, pero clínicamente importante de un antibiótico de uso frecuente, refutando la sospecha inicial de progresión del linfoma. El diagnóstico se realizó por exclusión de las causas principales de daño hepático agudo comprobando la reversión de las alteraciones en las enzimas hepáticas tras su retirada. La toxicidad hepática de TMP-SMX ha sido descrita, pero sigue siendo impredecible y rara vez se informa.



PO-291

EMPLEO DE TRIPLETES CON POMALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAIDA/REFRACTARIO (MMRR): IMPACTO EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO CITOGENETICO Y PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES.

De Miguel Llorente Dunia¹, Golbano Lopez Nuria¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Gil Perez Angela¹, Nuevo Lopez Irene¹, Merchan Muñoz Beatriz¹, Guillen Garcia Helga¹, Santos Montero Ana Belen¹, Mora Argumanez Marta¹, Perez Alonso Rocío¹

¹hospital Universitario De Guadalajara

Introducción: La combinación de pomalidomida y dexametasona es un estándar de tratamiento en los pacientes diagnosticados de MM en recaída, especialmente en aquellos que ya han recibido 2 líneas previas, que incluyan un inhibidor del proteosoma (IP) y un inmunomodulador (IMiD). Sin embargo, los resultados se optimizan adelantando la línea de tratamiento y asociando un tercer fármaco (bortezomib o ciclofosfamida). Hay que destacar los buenos resultados en una población con un pronóstico ominoso como son los refractarios a lenalidomida, con un porcentaje de respuestas globales (RG) de menos del 30%, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre 4-6 meses, y una supervivencia global (SG) entre 7-11 meses.

Material: Con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del uso de pomalidomida en nuestra población de pacientes con MMRR se analizaron 28 pacientes que habían recibido tratamiento desde septiembre de 2015 hasta marzo de 2022. La mediana de edad de los pacientes fue de 74 años (rango 40-90 años), destacando un 64,3% (18) mayores de 75 años (con una mediana de 81 años). (Tabla 1.-Características de los pacientes). Todos los pacientes recibieron pomalidomida a dosis de 4mg/d x 21 días cada 28 días vía oral (v.o.), junto con dexametasona 40 mg/semana x 4 cada 28 días v.o. (los mayores de 70 años recibieron 20 mg/semana). Los tripletes estuvieron formados o bien por bortezomib (1.3 mg/m2 (subcutáneo) los días 1, 4, 8, y 11 de cada ciclo) PVD; o bien con ciclofosfamida (50 mg/d.v.o., 6 días por semana los días 1 a 21 en ciclos de 28 días) (PCD) hasta mayor respuesta o progresión o toxicidad inaceptable.

Resultados: La mediana de líneas previas antes de la combinación con pomalidomida fue de 2 (1-5), y todos los pacientes habían sido expuestos previamente a inhibidores del proteosoma (IP) y lenalidomida (IMiD). 3 pacientes (11%) además fueron refractarios a Daratumumab. 11 pacientes (39%) fueron tratados con pomalidomida y dexametasona (Pd), 13 pacientes (46%) recibieron PCD, 3 pacientes (11%) con PVD y 1 paciente recibió un triplete con carfilzomib (PKd). La mediana de ciclos administrados fue 10 (2-24). Tabla 2.

El porcentaje de RG fue del 92%, incluyendo un 17% de RC, un 36% de muy buena respuesta parcial (MBRP) y un 42% de respuestas parciales (RP). La SLP fue de 11,6 meses. Respecto a la seguridad, la mayoría

de las toxicidades fueron hematológicas, incluyendo citopenias grado 3-4 en el 37% de los pacientes. Las neutropenias no se asociaron a IP e IMiDs. 2) Pomalidomida con ciclofosfamida ofrece un régimen oral, bien tolerado en pacientes frágiles y/o ancianos con dificultad de acceso al hospital 3). En nuestra experiencia, las respuestas en pacientes con afectación extramedular son rápidas y mantenidas en el tiempo, siempre que se utilicen tripletes.

Conclusiones: 1) Los tripletes con pomalidomida obtienen buenas respuestas en pacientes refractarios a lenalidomida, y ya expuestos a IP e IMiDs. 2) Pomalidomida con ciclofosfamida ofrece un régimen oral, bien tolerado en pacientes frágiles y/o ancianos con dificultad de acceso al hospital 3). En nuestra experiencia, las respuestas en pacientes con afectación extramedular son rápidas y mantenidas en el tiempo, siempre que se utilicen tripletes.

Alto riesgo citogenético	3 (11%)
Plasmocitomas	8 (29%)
Leucemia de células plasmáticas	1
MM no secretor	1
TPH previo	11 (39%)
Tiempo desde el diagnóstico a la Pomalidomida	56 meses (3-192 meses)
Número de ciclos administrados (mediana)	10 (2-24)

	Global	Alto riesgo	Tripletes
Nº ciclos	10 (2-24)	7 (3-12)	11 (5-17)
SLP (meses)	11,6 (2-24)	8 (5-24)	21
SG (meses)	83 (42-178)	70 (56-93)	82
RG	92 % (17 CR, 36 VGPR)	100 %	83%

PO-292

LA INMOVILIDAD Y EL FACTOR VIII ELEVADO INCREMENTAN EL RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON LINFOMA Y MIELOMA MÚLTIPLE

Sánchez Prieto Irene¹, Martínez Vázquez Celia¹, Gutiérrez Jomarrón Isabel¹, García Suárez Julio¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con cáncer, que resulta de la combinación de factores genéticos y adquiridos. La incidencia de trombosis en linfoma es variable (1,5-59,5%), siendo mayor en el linfoma no Hodgkin (LNH) respecto a la enfermedad de Hodgkin (6,5 vs. 4,7%); también es más elevada en LNH agresivos comparado con LNH indolentes (16,3 vs. 3,8%). La tasa de trombosis venosa en mieloma múltiple (MM) es de 15,2%, aumentando cuando se utilizan inmunomoduladores, especialmente en terapia combinada. A pesar del riesgo trombótico demostrado en estos grupos de pacientes, la trombofilaxis se utiliza con muy poca frecuencia. Recientemente, se han desarrollado nuevas escalas de riesgo trombótico que tienen en cuenta factores clínicos, analíticos y genéticos que podrían contribuir al desarrollo de trombosis.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo de 63 pacientes diagnosticados de linfoma o MM en nuestro centro desde febrero 2020 hasta junio 2021, en los que se realizó un seguimiento de 1 año desde el diagnóstico de la neoplasia. El objetivo es identificar posibles factores de riesgo de trombosis y analizar escalas de riesgo trombótico en linfoma y MM. Entre las variables analizadas se encuentran la incidencia de eventos trombóticos y sus características, así como variables clínicas, terapéuticas y analíticas, incluyendo un estudio de trombofilia adquirida y genética (Thrombo inCode) al diagnóstico de la neoplasia.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico de la neoplasia era de 64 años (rango intercuartílico, RIQ: 51-72) y la mediana de seguimiento de 9,1 meses (RIQ: 5,1-12). Dieciséis (25,4%) de los pacientes se

diagnosticaron de MM, siendo el isotipo IgG el más frecuente (43,8%); 47 (74,6%) pacientes fueron diagnosticados de linfoma, siendo la mayoría de ellos LNH (87,2%). Seis (9,5%) pacientes desarrollaron ETEV (2 trombosis venosas profundas, 2 tromboembolismos pulmonares, 1 trombosis de miembro superior relacionada con catéter y 1 trombosis de la vena yugular interna); la mediana de tiempo hasta el desarrollo de trombosis fue de 36 días (RIQ: 4-92). Los pacientes con una puntuación ECOG de 2 o más (28,6% vs 4,1%; p=0,019) tuvieron más riesgo de trombosis (Figura 1). Los niveles de factor VIII previo al tratamiento fueron más elevados en el grupo de pacientes que sufrieron trombosis (393%; IQR 246-344) respecto a los que no sufrieron trombosis (211%; IQR 157-241) (p=0,005) (Figura 1); además, todos los pacientes que sufrieron trombosis presentaban un factor VIII elevado >200%, tal y como se muestra en la Tabla 1. Otros resultados interesantes se recogen también en la Tabla 1. La distribución de trombosis de acuerdo a las diferentes escalas de riesgo trombótico se muestra en la Tabla 2.

Conclusiones: La incidencia de trombosis en nuestra población es similar a la descrita previamente. Un ECOG de 2 o mayor y unos niveles elevados de factor VIII incrementan el riesgo trombótico. La existencia de trombofilaxis no redujo significativamente la incidencia de trombosis, y la estratificación en base a las escalas de riesgo trombótico no demostró asociación con ETEV; todo ello podría ser debido a la escasez de muestra de nuestra población. Es preciso continuar desarrollando escalas de riesgo trombótico que incluyan una combinación de variables clínicas, analíticas y genéticas de cara a prevenir trombosis en pacientes con linfoma y mieloma múltiple.

Este estudio recibe el apoyo de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

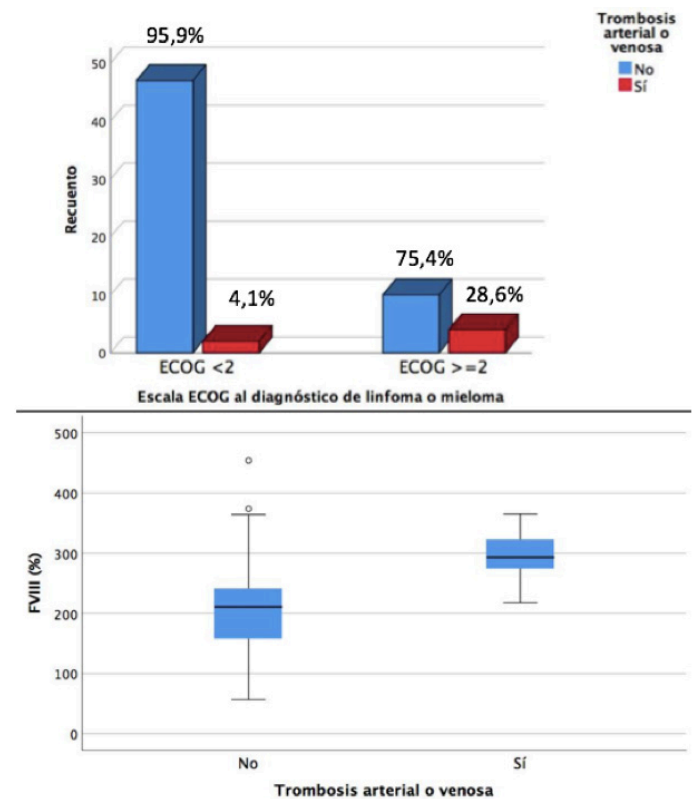


Figura 1. Grupo ECOG y valores de factor VIII como factores de riesgo de trombosis.

Tabla 1. Distribución de factores de riesgo de trombosis venosa en los grupos de pacientes con y sin trombosis a lo largo del seguimiento.

	No trombosis (n=57) n (%)	Trombosis (n=6) n (%)	p	
EPIDEMIOLOGICOS	Sexo (varón/ mujer)	34/23 (59,6%/40,4%)	2/4 (33,3%/66,7%)	0,388
	IMC≥30 kg/m2	10/57 (17,5%)	2/6 (33,3%)	0,320
	DM	10/57 (17,5%)	2/6 (33,3%)	0,320
	Hiperlipidemia	15/57 (26,3%)	4/6 (66,7%)	0,062
	Profilaxis antitrombótica	21/57 (36,8%)	2/6 (33,3%)	0,640
	Antiagregante	5/21 (23,8%)	1/2 (50%)	
	Anticoagulante	13/21 (61,9%)	1/2 (50%)	
	Traumatismo/ caída reciente	57/57 (100%)	1/6 (16,7%)	0,095
	Hospitalización reciente	4/57 (7%)	3/6 (50%)	0,404
	EPIDEMIOLOGICOS	Linfoma	43/57 (75,4%)	4/6 (66,7%)
Alto grado		25/43 (67,6%)	4/4 (100%)	
Masa Bulky en linfomas		8 (18,6%)	2/4 (50%)	0,194
Mieloma múltiple		14/57 (24,6%)	2/6 (33,3%)	0,708
IgG		5/14 (35,7%)	2/2 (100%)	
Otros		9/14 (64,3%)	0/2 (0%)	
LABORATORIO	Fibrinógeno >400 mg/dL	24/56 (42,9%)	4/6 (66,7%)	0,396
	D Dímero ≥0,5 mg/L	36/53 (67,9%)	6/6 (100%)	0,168
	Plaquetas >350 x103/μL	9/57 (15,8%)	2/6 (33,3%)	0,280
	PCR >10 mg/L	30/56 (53,6%)	5/6 (83,3%)	0,220
	Albumina <3,2 g/dL	10/57 (17,5%)	2/6 (33,3%)	0,320
	Trombofilia plasmática positivac	39/56 (69,6%)	5/5 (100%)	0,309
	Anticoagulante lúpico positivo	49/56 (87,5%)	5/5 (100%)	1
	Proteína S total actividad reducida	19/56 (33,9%)	3/6 (50%)	0,341
	TiC: ≥1 variantes protrombóticas	57/57 (100%)	5/6 (83,3%)	0,079
	FVL (mutacion heterocigota/ WT)	2/55 (3,5%/96,5%)	1/5 (16,7%/83,3%)	0,263
	Gen del factor XIIIf			0,161
	No mutado	38/57 (66,7%)	5/6 (83,3%)	
	Mutación heterocigota	16/57 (28,1%)	0/6 (0%)	
	Mutación homocigota	3/57 (5,3%)	1/6 (16,7%)	
Gen serpinA10 (mutacion heterocigota/ WT)	1/56 (1,8%/98,2%)	1/5 (16,7%/83,3%)	0,183	
TRATAMIENTO	Terapia antineoplásicag	54/57 (94,7%)	3/6 (50%)	0,766
	CVC	16/54 (29,6%)	3/6 (50%)	0,370
	Corticosteroides	45/54 (83,3%)	6/6 (100%)	0,204
	Dexametasona	23/45 (51,1%)	5/6 (83,3%)	
	Ciclofosfamida	37/54 (68,5%)	6/6 (100%)	0,170
	Esquema terapéutico: linfomas	40/54 (74,1%)	4/6 (66,7%)	0,751
	QT convencional	5/40 (12,5%)	0/4 (0%)	
	Inmuno-QT convencional	24/40 (60%)	2/4 (50%)	
	Inmuno-QT intensiva	11/40 (27,5%)	2/4 (50%)	
	Esquema terapéutico: MM	14/54 (25,9%)	2/6 (33,3%)	1
Basado en lenalidomida	10/14 (71,4%)	1/2 (50%)		
No basado en lenalidomida	4/57 (28,6%)	1/2 (50%)		

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal. DM: Diabetes mellitus. PCR: Proteína C reactiva. TiC: Thrombo inCode. FVL: Factor V Leiden. WT: wild type. CVC: central venous catheter. QT: quimioterapia. MM: Mieloma múltiple. Notas: a: en las 6 semanas previas al diagnóstico de la neoplasia. b: en las 12 semanas previas al diagnóstico de la neoplasia. c: una o más alteraciones en el estudio de trombofilia plasmática. d: <77% en varones y <55% en mujeres. e: una o más variantes protrombóticas en el test Thrombo inCode. f: en el gen del factor XIII, la forma no mutada es protrombótica. g: 2 pacientes desarrollaron la trombosis antes del inicio del tratamiento, y otro paciente había finalizado el tratamiento y se encontraba en remisión completa.

Tabla 2. Distribución de trombosis de acuerdo a la estratificación del riesgo trombotico según las escalas Khorana y ThroLy en linfomas e IMPEDE-VTE en mieloma múltiple.

		No thrombosis n (%)	Thrombosis n (%)	p
LYMPHOMA				
Khorana (n=46)	Alto riesgo	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,349
	Riesgo intermedio	38 (95%)	2 (5%)	
ThroLy (n=43)	Alto riesgo	13 (100%)	0 (0%)	0,715
	Riesgo intermedio	17 (94,4%)	2 (10,5%)	
	Low risk	10 (90,9%)	1 (9,1%)	
MULTIPLE MYELOMA				
IMPEDE VTE (n=16)	Alto riesgo	1 (50%)	1 (50%)	0,292
	Riesgo intermedio	4 (0%)	0 (0%)	
	Bajo riesgo	9 (90%)	1 (10%)	

PO-293

IMPACTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS EN EUROPA: REVISIÓN DIRIGIDA DE LA LITERATURA

Escalante Barrigón Fernando¹, Bas Cristina², Shi-van Wielink Kun³, Tang Boxiong⁴, Yang Keri⁴, Pomares Mallol Elisenda⁵, García Alejandra⁵, Bahar Nasim⁴

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de León, España; ²Medical Affairs, BeiGene, Madrid, España; ³HEOR Europa, Medical Affairs, BeiGene, Amsterdam, Países Bajos; ⁴HEOR Global, BeiGene, Basilea, Suiza; ⁵Market Access, PharmaLex Spain, España

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es una complicación frecuente en pacientes con cáncer activo, y su tratamiento supone un gran desafío. A pesar de los beneficios asociados a los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) en el tratamiento de enfermedades oncohematológicas, el riesgo añadido de ciertos acontecimientos adversos como la FA no debe pasar desapercibido. El objetivo de este estudio fue determinar la carga clínica y económica de la FA en pacientes oncohematológicos en Europa.

Métodos: Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas (Pubmed, Science Direct, MEDÉS, IBECS, eSalud) y comunicaciones a congresos científicos para identificar estudios publicados entre enero de 2010 y enero de 2022. Se incluyeron estudios observacionales, retrospectivos, casos clínicos y revisiones de la FA sobre epidemiología, costes sanitarios, abordaje de complicaciones, proceso asistencial del paciente, calidad de vida, factores de riesgo y pautas de tratamiento en pacientes oncohematológicos en Europa.

Resultados: De los 929 artículos identificados, solo 31 cumplieron con los criterios de elegibilidad (23 sobre epidemiología, 16 sobre pautas de tratamiento, 8 sobre factores de riesgo y 4 sobre el abordaje de complicaciones). La incidencia de la FA durante el tratamiento oncohematológico varía del 2% al 16%, e incrementa con los iBTK de primera generación (hasta el 23%). Swarup et al. y Caldeira et al. mostraron que los iBTK de primera generación aumentaron significativamente el riesgo de FA en comparación con la inmuno-quimioterapia (5,4 veces) y la quimioterapia o inmunoterapia solas (4,7 veces). En pacientes con leucemia linfocítica crónica, este riesgo fue 15 veces mayor que en pacientes no tratados. Otros factores de riesgo incluyen edad avanzada, sexo masculino y comorbilidades (antecedentes de enfermedad cardiovascular o FA, diabetes mellitus, problemas respiratorios, hiperlipidemia, trombocitopenia). El tratamiento de las complicaciones relacionadas con la FA se basa en fármacos anticoagulantes y/o antiarrítmicos, y el seguimiento periódico para controlar el ritmo y frecuencia cardíacos. La puntuación CHA2DS2-VASc y el tiempo desde el diagnóstico establecen la necesidad de la terapia anticoagulante. Los anticoagulantes

orales de acción directa (p. ej., edoxabán, apixabán y rivaroxabán) son la opción preferente frente a los antagonistas de la vitamina K y la heparina de bajo peso molecular. Los betabloqueantes se recomiendan en pacientes con insuficiencia cardíaca o en riesgo de disfunción ventricular. Cuando la FA u otros eventos cardiovasculares no son controlables, los pacientes deben reducir la dosis o retirar el tratamiento. No se identificaron datos sobre costes sanitarios, calidad de vida o el proceso asistencial del paciente.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la información disponible sobre la FA en pacientes oncohematológicos en Europa es limitada y heterogénea. La evidencia disponible muestra un riesgo elevado de desarrollar FA asociado al uso de iBTK de primera generación y comorbilidades. Se precisan nuevos estudios para comprender la carga clínica y económica de la FA en pacientes oncohematológicos en el entorno europeo.

PO-294

ESTUDIO SOBRE EL IMPACTO DE LA CRIOPRESERVACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA DE DONANTE EMPARENTADO HAPLOIDÉNTICO EN EL INJERTO PRECOZ

Aroca Valverde C¹, Palacios Muñoz S¹, Lozano Almela ML¹, Plaza López EM; Pérez Pérez E; Soler García MH; De Arriba de la Fuente F¹, López Godino O¹, Heras Fernando I¹, Labbadia F¹

¹Hospital Universitario Morales Meseguer/Centro Regional de Hemodonación

Introducción: En la era pre-COVID, la criopreservación de progenitores hematopoyéticos (PH) se realizaba fundamentalmente para trasplante autólogo. Sin embargo, el contexto epidemiológico desencadenado por el inicio de la pandemia con alto riesgo de contagio/infección en donantes y receptores por este virus y la detección de SARS-CoV2 en la sangre, nos obligaron a considerar la criopreservación de los PH de donante emparentado (DE) durante al menos 21 días antes del inicio del acondicionamiento del receptor (Recomendación de EBMT -2 Marzo 2020). La estrategia adoptada en nuestro centro fue realizar PCR- SARS-CoV2 antes del inicio del G-CSF y antes de la colecta a todos los donantes, así como criopreservar la mayor parte de los productos de aféresis de PH de DE. En base a esto, hemos querido comparar las diferencias en el injerto precoz así como en otras variables en función de la fuente de productos (en fresco vs criopreservados).

Material y Métodos: Análisis retrospectivo de 47 pacientes a los que se le realizó TPH de DE haploidéntico (2017-2021), comparando el injerto precoz de neutrófilos y plaquetas, y la aparición de EICHa en receptores de productos criopreservados vs productos en fresco. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS.

Resultados: Las características de los 22 receptores que recibieron productos criopreservados y de los 24 no criopreservados se recogen en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en sexo, edad, tipo y estado de enfermedad, ni en número de células CD34 viables/kg infundidas entre los grupos.

El análisis del injerto precoz (Tabla 2) mostró que la criopreservación impactó negativamente en el injerto de neutrófilos y de plaquetas. Mientras que el 92% de receptores de productos en fresco alcanzarían un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >500/uL antes del día +25, el porcentaje se redujo al 68% con producto criopreservado (p=0.013). En cuanto al injerto de plaquetas precoz (>20.000/uL antes del día +33), la tendencia en las proporciones fue similar (76% no criopreservados vs. 68% criopreservados, p=0.07). La media de días hasta el injerto fue inferior en el grupo de pacientes que se infundieron con PH frescos respecto a criopreservados, tanto en el caso de neutrófilos (día 19 vs 24; p=0,001), como de plaquetas (día 22 vs 29; p<0,001). El injerto precoz no se asoció a otras variables analizadas como la enfermedad de base, estado de la enfermedad al trasplante, CD34 viables infundidos ni edad del donante. No se encontraron diferencias significativas en la aparición de EICHa en función de las características del producto.

Conclusiones: En nuestra serie, se ha observado un retraso en el injerto precoz de neutrófilos en la cohorte de pacientes sometidos a trasplante con PH criopreservados no debida a un mayor número de CD34 viables infundidas y con independencia de las otras variables analizadas. Considerando el efecto perjudicial de la criopreservación en el injerto precoz, la ausencia de evidencia de transmisión de SARS-CoV2 con productos sanguíneos y terapias celulares y dado el contexto epidemiológico actual, se debe reconsiderar la criopreservación sistemática de los progenitores hematopoyéticos alogénicos.

Tabla 1: Características de los pacientes

	Trasplantes de DE Haploidénticos CRIOPRESERVADOS (N=22)	Trasplantes de DE Haploidénticos NO CRIOPRESERVADOS (N=25)
Sexo (mujeres; varones)	8;14	11; 14
Edad donante (mediana; rango)	35 (16-53)	40 (15-67)
Edad receptor (mediana; rango)	55 (18-70)	41 (16-69)
Enfermedad de base		
-Leucemia Aguda Mielo-blástica	12 (54,5%)	7 (28%)
-Leucemia Aguda Linfoblástica	2 (9%)	5 (20%)
-Linfoma No Hodgkin (LNH)-B	2 (9%)	1 (4%)
-Linfoma de Hodgkin	2 (9%)	7 (28%)
-Síndrome linfoproliferativo-T/LNH-T	3 (13,5%)	2 (8%)
-Síndrome Mielodisplásico	1 (4,5%)	2 (8%)
-Mieloma múltiple	0	1 (4%)
Estado de la enfermedad		
-Respuesta completa	18 (81,8%)	16 (64%)
-Respuesta parcial	4 (18,2%)	7 (28%)
-Progresión	0	2 (8%)
CD 34X106/KG/Receptor infundidos (Media; Desviación estándar)	7,9 (+/-1,5)	6,6 (+/-1,1)
CD 34X106/KG/Receptor viables infundidos (Media; Desviación estándar)	Post descongelación 7,4 (+/- 1,54)	En fresco 6,7 (+/-1,12)

Tabla 2. Injerto precoz

	CRIOPRESERVADOS (N=22)	NO CRIOPRESERVADOS (N=25)	P
Nº pacientes que alcanzan injerto neutrófilos <25 días	15	23	<0,05
Nº pacientes que alcanzan injerto plaquetas <33 días	15	19	=0,07
Días hasta injerto neutrófilos Media; DT	23,8 (+/-4,9)	18,8 (+/-3,8)	<0,05
Días hasta injerto plaquetas Media; DT	29,2 (+/-7,4)	22,2 (+/-6,1)	<0,05
EICHa	18	18	=0,57

PO-295

IMPORTANCIA DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LAS NEOPLASIAS MIELOIDES DE PREDISPOSICIÓN GERMINAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Torres-Esquius Sara¹, Tazón-Vega, Bárbara¹, Blanco Adoración¹, Palomo, Laura¹, Montoro Maria Julia¹

¹Unidad de Consejo Genético Hematológico (UCHG), Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO)

Introducción: Las neoplasias mieloides de predisposición germinal (NMPG) son un grupo muy heterogéneo de síndromes y enfermedades que tienen en común la afectación de la línea germinal y un riesgo incrementado a desarrollar hemopatías.

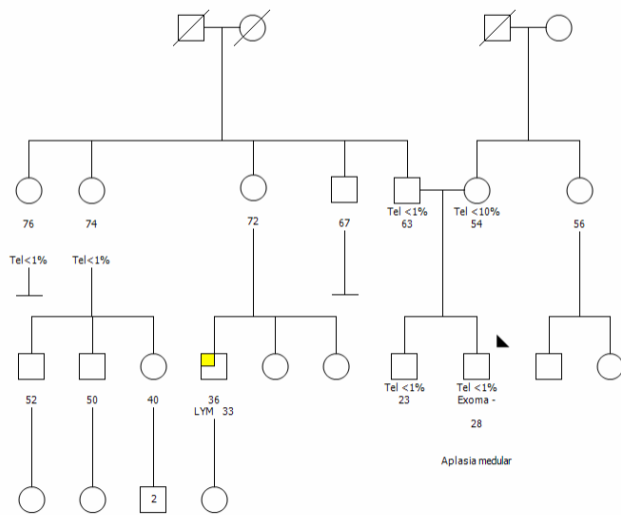


Figura 1. Árbol familiar. Marcado con flecha probando con aplasia medular. Familia paterna con afectación de acortamiento telomérico.

El asesoramiento genético de NMPG llevado a cabo por unidades de consejo genético hematológico (UCGH), es fundamental para los pacientes y sus familiares ya que permite una optimización de la estrategia terapéutica, seguimiento clínico, asesoramiento reproductivo, y acompañamiento psicológico, entre otros ámbitos. Se presenta el proceso de asesoramiento genético del caso de un varón de 27 años diagnosticado de aplasia medular grave con sospecha de NHPG según los criterios de las Guías Catalanas¹ que se deriva a la UCGH de nuestro centro.

Métodos: La asesora genética de la UCGH, especializada en oncohematología, realizó asesoramiento genético pre-test en el que se recogieron los antecedentes personales y familiares mediante la realización de un árbol familiar, previo a la firma del consentimiento informado. Con los resultados iniciales, se realizó un asesoramiento post-test. Para el diagnóstico genético-molecular se realizó fragilidad cromosómica y longitud telomérica (LT) [Instituto de investigaciones biomédicas CSIC/UAM], y exoma dirigido (IMEGEN).

Resultados: El estudio de fragilidad cromosómica fue normal mientras que la LT mostró un acortamiento <math>< 1\%</math> respecto a la población general referido a su rango de edad, por lo que se diagnosticó de telomeropatía con presentación en forma de aplasia medular y se solicitó un estudio de genes asociados a dicha entidad. Actualmente se han descrito 11 genes relacionados con telomeropatías en sus diferentes presentaciones, pero aproximadamente en un 40% de los pacientes de telomeropatía no se identifica el gen afecto, como fue en este caso. Con todo ello, se realizó asesoramiento genético familiar y se decidió cursar estudio de LT para segregación familiar de la telomeropatía sin diagnóstico molecular y ayudar en el proceso de selección de donante de médula ósea. El padre y el hermano presentaron una <math>LT < 1\%</math> mientras que la madre <math>< 10\%</math>. Debido al curso clínico tórpido del paciente con presencia de hemorragias cerebrales, se realizó un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de la madre. A causa de un fallo del injerto primario se realizó un segundo trasplante del hermano a pesar de presentar una <math>LT < 1\%</math>. Actualmente el paciente se encuentra con médula ósea (MO) de celularidad normal y hemograma recuperado. Finalmente, se ha ampliado el estudio de LT a los familiares, y se ha detectado individuos sanos con LT acortada (figura 1). Todos los portadores de LT acortada de esta familia se han adherido al seguimiento periódico y aspirado basal de MO que ha mostrado displasia significativa en la serie granulopoyética a pesar de presentar un hemograma normal.

Conclusiones: Este caso muestra como el asesoramiento genético en las NMPG es fundamental para el manejo del paciente y familiares permitiendo identificar el mejor donante familiar, adaptar la estrategia de seguimiento clínico posttrasplante e identificar individuos sanos que pueden beneficiarse de un programa de detección precoz en la UCGH.

Bibliografía:

1. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/documentacio-professionals/oncologia-precisio-panel-germinals.pdf

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD EN UNA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS FASE I Y II

Sáez Marín Adolfo Jesús¹, López Muñoz Nieves¹, Cuéllar Pérez-Ávila Clara¹, Alonso Fernández Rafael¹, Sánchez Pina José¹, Cedena Romero María Teresa¹, Rodríguez Izquierdo Antonia¹, Jiménez Ubieto Ana¹, De La Serna Torroba, Francisco Javier¹, Ayala Díaz Rosa¹, Baumann Tycho¹, Calbacho Robles María¹, Martínez López Joaquín¹

¹hospital Universitario 12 De Octubre

Título: Análisis de supervivencia y toxicidad en una Unidad de Ensayos Clínicos Fase I y II

Introducción: Los ensayos clínicos (EC) en fase temprana (fases I/II) son esenciales en el desarrollo de fármacos, además son el nexo entre el proceso de traslación de conocimientos obtenidos en investigación básica y su posterior aplicación en la práctica clínica.

Los EC fase I tienen como objetivo principal titular la máxima dosis segura del fármaco, incluyendo determinaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. En cambio, los ensayos fase II se dirigen a obtener los primeros resultados de eficacia clínica.

El principal objetivo del estudio es comparar los resultados de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y toxicidades mayores entre los ensayos Fase I y Fase II.

Método: Estudio retrospectivo unicéntrico con 372 pacientes incluidos en alguno de los EC fase I (113) y II (259) entre 01/2011 y 12/2021. Los datos analizados fueron: tasa de respuesta global (RG: respuesta completa y parcial), enfermedad estable (EE) supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y toxicidades EORT/RTOG; todo ello extraído de la historia clínica. Las características de los pacientes están resumidas en la Tabla 1.

El análisis estadístico fue realizado con Stata. El análisis de supervivencia se realizó mediante Kaplan Meier y la prueba de log-rank.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 12,3 meses. La tasa global de respuesta global fue del 62,4 %, en un 24,5 % enfermedad estable y 11,2 % refractaria.

La mediana de SG y SLE de la cohorte global fueron de 35,2 meses y 30,6 meses, respectivamente (Figura 1). La SG y SLE de los pacientes incluidos en EC Fase I fue de 32,1 meses y 21,5 mientras que la SG y SLE de los fase II de 33,1 y 36,1 meses, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ES) entre la SG entre ambos grupos (p=0,32); si en la SLE (p=0,03).

La tasa de discontinuación fue de 36,1 %, principalmente por progresión de la enfermedad de base. Únicamente 10 pacientes salieron del EC por toxicidad.

El 31,7 % de los pacientes presentó toxicidad grado 3-4, siendo la hematológica la más frecuente (42,9%). Un 6,45 % de los pacientes presentó alguna infección grave. No hubo diferencias significativas entre los EC Fase I y Fase II. No se reportó ninguna muerte relacionada con el fármaco.

Conclusiones: Teniendo en cuenta la poca experiencia publicada acerca de datos de supervivencia y toxicidad en los pacientes incluidos en EC de fases tempranas; los resultados de nuestro estudio parecen prometedores y suponen un beneficio clínico para pacientes con enfermedades refractarias sin otras opciones terapéuticas.

Probablemente las diferencias encontradas en SLE entre los EC fase I y II se deban a las dosis no sean las óptimas.

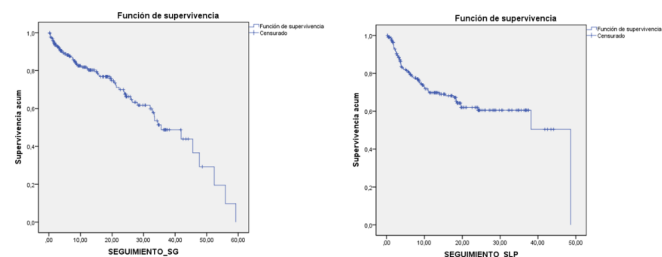


Figura 1. SG y SLE de la muestra global.

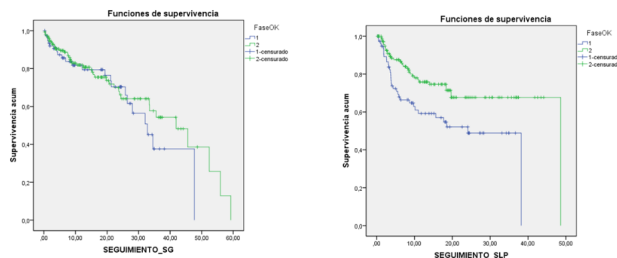


Figura 2. SG y SLE, entre Fase I.y Fase II.

Tabla 1. Características generales.

Variable	N (%)
Pacientes por patología de base	
Mieloma múltiple y amiloidosis	105
Linfomas y leucemia linfocítica crónica	90
Leucemias agudas y síndrome mielodisplásicos	37
Síndromes mieloproliferativos crónicos	28
Trombopenia autoinmune primaria	12
Número de ensayos clínicos	
Fase I	28
Fase Ib	3
Fase Ib/II	2
Fase I/II	15
Fase II	58

EVALUACIÓN DEL EFECTO QUELANTE EN PACIENTES TRATADOS CON ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA (ATPO)

Navarro García Jose Maria¹, Puerta Vazquez Carlos¹, Avendaño Pita Alejandro¹, Bastida Bermejo Jose Maria¹, Gonzalez Porras Jose Ramon¹, Jimenez Cabrera, Silvia¹, Cortes-Rodriguez Maria¹, Alejo Alonso Elena¹, Alonso Castronuño David¹, Gomez Ubeda Sandra Patricia¹, Puertas Martinez Borja¹, Hernandez Sanchez Alberto¹, Garcia Jaen Pablo¹, Zapata Tapia Evelyn Gabriela¹, Yeguas Bermejo Ana¹, Diez-Campelo Maria¹

¹h.u.salamanca

Introducción: El Romiplostim (ROM) y Eltrombopag (EPAG) son aTPO aprobados para el tratamiento de la PTI crónica refractaria, con actividad prometedora para el tratamiento de la trombopenia severa en los SMD y las citopenias post-aloTPH. Una propiedad inesperada del EPAG es la capacidad para quelar el hierro con afinidad similar a la del deferasirox (DFX), pero con mayor captación intracelular, lo que moviliza más fácilmente el hierro lábil al plasma. Dicha depleción se hace clínicamente relevante con el mantenimiento del tratamiento, llegando incluso a necesitar algunos pacientes ferrotterapia por un déficit de hierro manifiesto. Este efecto no está descrito con el ROM. El objetivo de nuestro estudio es describir el efecto quelante de ambos aTPO en pacientes tratados por citopenias severas.

Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes tratados con los aTPO por trombopenia/citopenias 2ª a PTI, SMD/LMMC y fallo de injerto post-aloTPH en el hospital de Salamanca en los últimos 10 años. El efecto quelante se definió por la disminución de la ferritina al final del tratamiento respecto al inicio del mismo. La respuesta plaquetar se definió por alcanzar =20.000 y =50.000 plaquetas en los pacientes postaloTPH, así como =50.000 plaquetas en PTI o cumplir criterios del IWG 2006 y 2018 para los SMD/LMMC.

Resultados: Se obtuvieron datos de 41 pacientes (20 post-aloTPH, 16 PTI y 5 SMD/LMMC), de los cuales 10 (2 PTI, 10 post-aloTPH) fue-

ron evaluables por disponer los datos de ferritina al inicio y al final del tratamiento. Las características generales y del análisis del efecto quelante de los mismos están registradas en la *Tabla 1* y *Figura 1* respectivamente. Las 2 PTI recibieron EPAG durante una mediana de 16.76 meses (16,07-17,46). En ninguno se observó efecto quelante, pero obtuvieron respuesta plaquetar. Uno de ellos vive, mantiene el tratamiento, no se ha modificado la ferritina, no ha precisado transfusión y tuvo clínica hemorrágica. Al otro se le suspendió el aTPO por comorbilidad asociada, tuvo sobrecarga férrica (SF), clínica hemorrágica y recibió 14 concentrados de hematíes (CH). De los 8 post-alóTPH, 4 recibieron EPAG durante una mediana de 1,52 meses (0,23-7,23). Sólo en 1 se observa efecto quelante sin tener asociado DFX, alcanzó respuesta plaquetar que se suspendió por pérdida de respuesta y sigue vivo. Dos tuvieron SF, tenían DFX, no obtuvieron respuesta plaquetar ni hemorragia, ambos están vivos y uno precisó CH. Y el paciente restante no tuvo cambios en la ferritina, no tomaba DFX, precisó CH, no tuvo clínica hemorrágica ni respuesta plaquetar y falleció por complicación infecciosa. Y los 4 restantes, recibieron ROM, con una mediana de duración de 7,24 meses (1,02-14,09). En 3 de estos pacientes se objetivó efecto quelante, y de ellos sólo 1 tenía DFX. Los 3 obtuvieron respuesta plaquetar motivo por el cual lo suspendieron, ninguno tuvo hemorragia, y todos están vivos. El paciente restante, tuvo clínica hemorrágica, no recibió DFX, precisó transfusión de CH, no obtuvo respuesta plaquetar, se suspendió el tratamiento y falleció por shock séptico.

Conclusiones: Es importante incorporar en la práctica clínica el seguimiento analítico del efecto quelante de los aTPO. En nuestra serie de 10 pacientes, se ha objetivado más casos de efecto quelante con el ROM, no pudiéndose extraer conclusiones al analizarse pocos sujetos. Se continuarán reclutando datos para optimizar el análisis que se presentará en el Congreso LXVI de la SEHH.

Tabla 1 Datos descriptivos de los pacientes evaluables

Sexo	3 mujeres / 7 hombres
Mediada edad (años)	55 (1-76)
Indicación de aTPO	2 PTI / 8 postAlóTPH
PostalóTPH	
-Distribución de patologías	-2 LMA -2 Mielofibrosis - 1 SMD DM - 1 SMD EB 2 - 1 LMC - 1 LLA-B común
-Situación de la enfermedad al aloTPH	- 2 Enfermedad Estable - 2 RC con EMR+ - 3 RC con EMR- - 1 RE
-Origen de PH	1 MO / 7 SP
-Tipo de donantes	-5 DE (2 Haploidénticos) -1 DNE

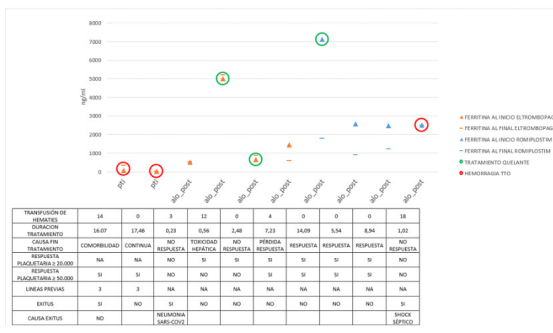


Figura 1 Análisis del efecto quelante de los pacientes evaluables

PO-298

MODIFICACIÓN DE LA POSOLOGÍA DEL TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB EN HPN: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Buendía Ureña Buenaventura¹, Gutiérrez López de Ocáriz Xabier¹, Unamunazaga Cilaurren Ariane¹, Cuevas Palomares Laida¹, Pérez Persona Ernesto¹, Vega González de Viñaspre Ana¹, Salcedo Cuesta Laura¹, Fernández Pérez Mónica¹, Ezcurra Ibarra Maider¹, De Miguel Sánchez Carlos¹, Robles De Castro Diego¹, Pisón Herrero Carlos¹, Mendizábal Abad Arantza¹, Guinea De Castro José María¹

¹Hospital Universitario Araba

Introducción: El eculizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación del complemento mediante su unión a la proteína C5. Es el tratamiento de elección de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y ha cambiado radicalmente el pronóstico de esta enfermedad. Se administra de forma intravenosa, con una dosis semanal de 600 mg durante las primeras 4 semanas, seguida de la fase de mantenimiento, que consiste en una dosis de 900 mg cada 14 días indefinidamente. Estudios recientes realizados en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) han concluido que la dosis administrada en estos pacientes podría ser excesiva y se han planteado si sería posible un esquema de tratamiento individualizado. En este trabajo resumiremos la literatura disponible y expondremos un caso clínico real en el que se ha modificado la pauta habitual de tratamiento con Eculizumab.

Métodos: Exponemos el caso clínico de una paciente con diagnóstico de HPN en tratamiento con eculizumab. Durante el seguimiento de la paciente, se monitorizó periódicamente la cuantificación del clon HPN en sangre periférica en serie roja, granulocítica y monocítica mediante citometría de flujo. Además, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed sobre la farmacocinética del eculizumab utilizando los siguientes términos: "eculizumab", "drug monitoring", "dose modification", "individualized treatment", "dosing schedule".

Resultados: Se trata de una mujer de 37 años que fue diagnosticada de HPN en el año 2011 a raíz de un episodio de anemia hemolítica. En marzo de 2012 inició tratamiento con eculizumab con muy buena respuesta: desde ese momento no ha presentado citopenias ni episodios de hemólisis. En la Figura 1 observamos como desde el inicio del tratamiento el clon HPN fue disminuyendo progresivamente en serie roja, granulocítica y monocítica. Por ese motivo, en septiembre de 2014 se decidió espaciar la administración de eculizumab a cada 3 semanas (en lugar de cada 2 semanas como está indicado). En julio de 2017, debido a un repunte de la cuantificación del clon HPN en serie roja se volvió a administrar cada 2 semanas, con lo que la cuantificación del clon volvió a descender a los valores que presentaba anteriormente y continuó disminuyendo de forma progresiva en cada determinación. Por ello, en marzo de 2021 se volvió a espaciar a cada 3 semanas y así continúa hasta la fecha.

Revisando la literatura, la mayoría de los estudios farmacocinéticos sobre el eculizumab se han realizado en pacientes con SHUa. Se ha observado que una concentración sérica de eculizumab entre ⁵⁰ y ¹⁰⁰ µg/ml es suficiente para inhibir el complemento, pero esta concentración se supera en la mayoría de los pacientes analizados¹. Existe una gran variabilidad interindividual en la vida media de eliminación del eculizumab, siendo el peso el factor más importante, por lo que se ha propuesto que en los pacientes con un peso < ⁹⁰ kg y < ⁷⁰ kg se podría espaciar la administración a cada ⁴ ó ⁶ semanas, respectivamente².

Conclusiones: Actualmente no existe una pauta individualizada de tratamiento con eculizumab y es posible que en muchos pacientes se esté administrando en exceso. En nuestra experiencia, si la respuesta al tratamiento ha sido adecuada se podría plantear espaciar la frecuencia de administración, con vigilancia clínica estrecha. Son necesarios más estudios para explorar esta posibilidad y poder plantear un esquema de tratamiento individualizado.

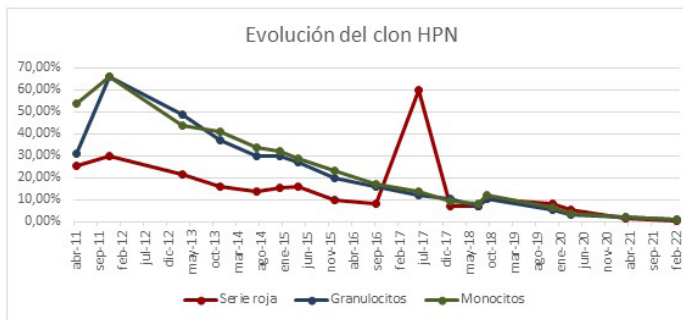


Figura 1. Evolución del clon HPN en serie roja, granulocítica y monocítica mediante citometría de flujo de sangre periférica.

PO-299

SOSPECHA DE SÍNDROME DE TAKOTSUBO ASOCIADO A INMUNOQUIMIOTERAPIA. UN CASO REAL EN NUESTRO CENTRO

Lada Colunga Alejandro¹, Guede Rodríguez Alba¹, Carballeira Seoane Laura¹, Martínez Álvarez Sergio¹, Villa Martínez Héctor¹, Feijóo Valencia Eva María¹, Dios Loureiro Ana María¹, Amador Barciela Lourdes¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Introducción: El síndrome de Takotsubo es un tipo de cardiomiopatía de estrés caracterizada por una disfunción sistólica apical transitoria del ventrículo izquierdo, en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva y en relación con eventos estresantes psíquicos o físicos.

Presentamos un caso real de sospecha de sd. de Takotsubo asociado a la administración de quimioterapia según esquema R-GDP (Rituximab-Gemcitabina-Dexametasona-Cisplatino) en una paciente de 72 años con linfoma folicular grado III en recaída/transformación a alto grado.

Métodos: Revisión de antecedentes de interés de la paciente.

- Revisión del cuadro clínico y pruebas realizadas.
- Búsqueda en Pubmed con palabras clave "chemotherapy induced takotsubo" de artículos de revisión de casos publicados hasta la fecha.

Resultados: antecedentes previos:

- FRCV:HTA y sobrepeso.
- Ecoscopia:Función sistólica conservada. No otras alteraciones.
- Terapia:6 ciclos R-CHOP y 2 años de mantenimiento con Rituximab.

Episodio agudo: Esquema R-GDP, administrada la dosis del primer día (Rituximab 375 mg/m² iv, gemcitabina 1.000 mg/ m² iv, dexametasona 40 mg iv y cisplatino 75 mg/m² iv). A las horas cuadro clínico y radiológico compatible con edema agudo de pulmón.

- Analítica:Troponina I8764 ng/L, CK 164U/L, Lactato 2,6 mmol/L.
- ECG:taquicardia sinusal QS en V2 y elevación ST V3-V6 y cara lateral alta. T negativa en derivaciones precordiales. Figura 1
- Ecoscopia:Hipocinesia severa apical con FEVI severamente deprimida.
- Juicio clínico inicial:Infarto agudo con elevación del ST KILLIP III con fracción de eyección izquierda severamente deprimida. Se inicia tratamiento y se programa cateterismo.

Posterior al episodio: Cateterismo:Descendente anterior sin aterosclerosis. Flujo anterógrado normal. Circunfleja: Estenosis no significativa proximal. Flujo anterógrado normal. Coronaria derecha: Estenosis no significativa. Figura 2

- Ventriculografía:Patrón clásico de TakoTsubo. Figura 3
- Juicio clínico final:MINOCA (infarto de miocardio con arterias coronarias sin obstrucciones significativas) que junto con el patrón de la ventriculografía y contexto clínico se diagnóstica de probable Sd. de TakoTsubo asociado a quimioterapia.

No realizadas más pruebas por fallecimiento de la paciente a los 2 días inicio del cuadro.

Revisión de casos:

	Periodo	Casos revisados	Rituximab	Derivados platino	Gemcitabina
Carbone, Andreina et al.2021	2009-2020	41	2	6	0
Coen, Matteo et al. 2017	2000-2015	27	2	2	0

Conclusiones: El síndrome de TakoTsubo es un tipo de miocardiopatía de estrés que puede estar desencadenado por la administración de inmunoterapia por lo que debemos sospecharlo ante un cuadro compatible, y manejarlo inicialmente como un síndrome coronario agudo.



figura 1

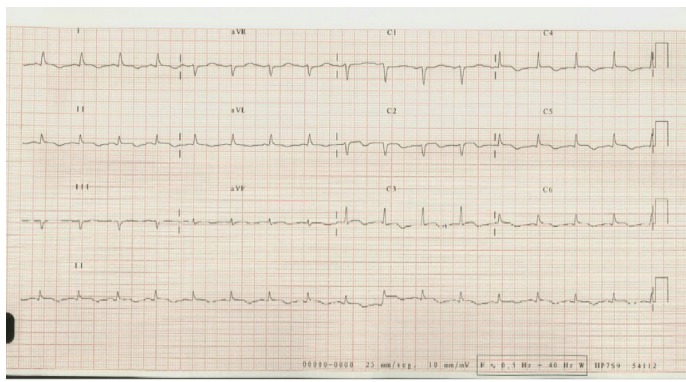


figura 2



figura 3

PO-300

ENFERMEDAD DE TANGIER. CASO CLÍNICO DE UNA ENFERMEDAD EXTREMADAMENTE RARA

Portela Piñeiro Víctor¹, Serrano Martín Rocío¹, Cid López Miguel¹, Peleteiro Raíndo Andrés¹, Abuín Méndez Isabel María¹, Rabuñal Marín María José¹, Fernández Mellid Eugenia¹, Bouso Montero Marta², Hermida Ameijeiras Álvaro³, Díaz Arias José Ángel¹, De Andrés Jacob María Aurora¹, Bao Pérez Laura¹, Vallejo Llamas Juan Carlos¹

¹Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; ²Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; ³Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Introducción: La enfermedad de Tangier es una enfermedad rara (144 casos reportados a año 2020) caracterizada por niveles muy bajos o ausentes de HDL y apoA1. Aún así, se estima una prevalencia de 1/640000. Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva, por una mutación en el gen ABCA1, que codifica una proteína transportadora, imprescindible para la generación de HDL a partir del colesterol y los fosfolípidos celulares.

Metodología: Búsqueda en base de datos de estudios morfológicos de medulas y posterior revisión de historias clínicas.

Resultados: Presentamos a un varón de 49 años, con artralgias de años de evolución, remitido en 2007 desde Traumatología por alteraciones de señal de la médula ósea en RMN. Analíticamente destacaba elevación de LDH y β_2 microglobulina, un pico monoclonal Ig, trombopenia e hipocolosterolemia (total de 40 mg/dl, HDL de 2 mg/dl, LDL de 3 mg/dl y VLDL de 42 mg/dl). Se objetivó descenso de ApoA1 y esplenomegalia. Realizado aspirado-biopsia de médula ósea, se descartó infiltración por mieloma, señalando la presencia de abundantes "histiocitos espumosos", planteando como diagnóstico diferencial una enfermedad de depósito por alteración en el metabolismo lipídico. El estudio genético para las enfermedades de Gaucher y de Niemann Pick fue negativo. El paciente tenía 6 hermanos, dos de los cuales ya habían muerto, uno a los 38 años de un IAM, y otro a los 60 por un tumor. Otros tres presentaban un cuadro clínico similar al del paciente, con trombopenia y cifras bajas de colesterol, dos de ellos con esplenomegalia (uno con rotura espontánea del bazo), y dos con polineuropatía desmielinizante. De estos hermanos afectados, dos murieron de un IAM

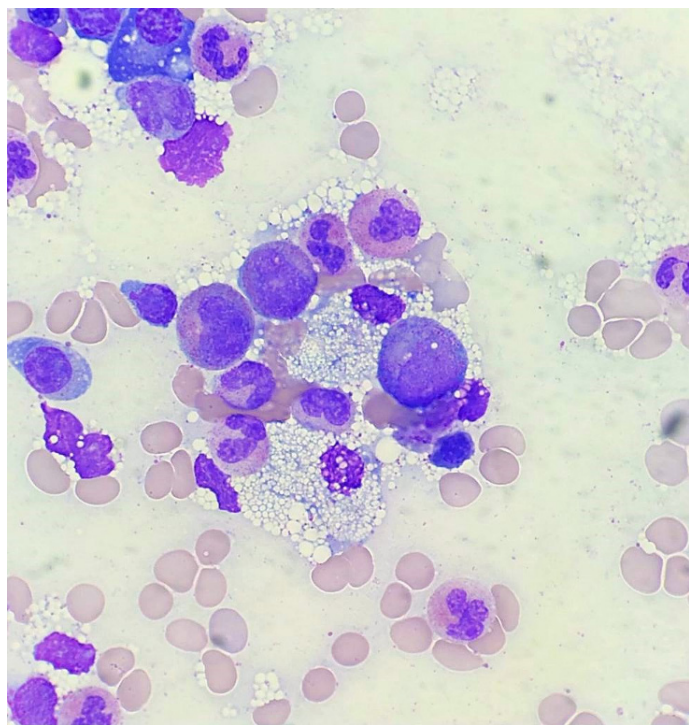


Figura 1: Histiocitos "espumosos" en aspirado de médula ósea del paciente

en 2013 y 2014. El sexto hermano está sano. En 2013, el paciente presenta gran dolor en hipocondrio izquierdo por la esplenomegalia y se objetivan amígdalas anaranjadas, estableciéndose la sospecha clínica de una enfermedad de Tangier. Se realiza esplenectomía, con estudio anatómico-patológico compatible. Tras la cirugía se normalizan las cifras de plaquetas. Posteriormente aparece hepatomegalia progresiva, actualmente gigante, palpándose a 20 cm bajo el RCD. El estudio genético del gen ABCA1 confirma el diagnóstico de sospecha, identificando una variante en homocigosis en el exón 36.

Conclusiones: La enfermedad de Tangier es una entidad probablemente infradiagnosticada, que debería siempre considerarse cuando abordemos el diagnóstico diferencial de una posible enfermedad de depósito, además de las más frecuentes enfermedad de Gaucher y de Niemann Pick. Por el momento no existe tratamiento de reposición enzimática disponible, siendo primordial el control de los FRCV.

PO-301

SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE RECURRENTE ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA, UNA POSIBILIDAD POTENCIALMENTE MORTAL

Facal Giuliani Matias Gabriel¹, González-Marugán Patricia¹, Fernández Artazoz Mikel¹, Mendoza Martínez Ana¹, Nuñez Martín-Buitrago Lucía², Baltasar Tello Patricia¹, De Soto Álvarez Teresa¹, Humala Barbier Karem¹, Canales Albendea Miguel¹, Jimenez Yuste Victor¹

¹Hospital La Paz; ²Hospital Ramon y Cajal

Introducción: El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una entidad clínico-neuroradiológica potencialmente grave descrita en 1996 por *Hinchey et al*, producida por agentes quimioterápicos e inmunosupresores principalmente. Se caracteriza por cefalea, convulsiones, disminución del nivel de conciencia, alteraciones visuales y déficits neurológicos focales, desencadenados por la aparición de un edema vasogénico de predominio occipitoparietal, visible a través de pruebas de neuroimagen.

Su fisiopatología es aún incierta, si bien hay consenso en que la inmunosupresión y la disrupción de la barrera hematoencefálica por toxicidad farmacológica juegan un papel clave en la etiopatogenia. Debido a ello, el número de casos reportados de PRES en el paciente hematológico es cada vez mayor.

La reversibilidad del cuadro tras la retirada del agente causal ha sido ampliamente descrita en la literatura, dando incluso nombre a la patología. Por el contrario, la posibilidad de reintroducir el fármaco responsable no está tan bien definida, al haberse limitado este supuesto a la ausencia de otras alternativas terapéuticas eficaces. Sin embargo, en estos casos, no se han reportado recurrencias, llegando incluso al consenso de que la reintroducción del fármaco es factible.

Métodos: A continuación presentamos el primer caso de PRES recurrente en el Hospital Universitario La Paz. Realizamos una revisión bibliográfica de casos similares descritos en la literatura.

Resultados: Se trata de una mujer de 52 años con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital La Paz por un PRES grave. La paciente es trasladada desde otro centro tras iniciar tratamiento de primera línea con Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR), por inicio de clínica neurológica en forma de crisis convulsivas y bajo nivel de conciencia coincidiendo con la administración de ciclofosfamida. Durante su estancia en UCI presenta buena evolución tras retirada del agente causal sospechoso, pero experimenta una rápida progresión de su enfermedad de base en forma de síndrome de lisis tumoral espontáneo, constatándose transformación a Linfoma No Hodgkin B Difuso de Célula Grande (LNHBDCCG). En este contexto, y tras la revisión de la evidencia bibliográfica disponible, se decide iniciar nueva línea de tratamiento con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona (R-CHOP) e Ibrutinib. Se evidencia, tras su administración, clínica y hallazgos radiológicos compatibles con PRES recurrente desembocando, en esta ocasión, en el fallecimiento de la paciente por hipertensión intracraneal severa con herniación cerebral secundaria.

Conclusiones: El PRES recurrente supone un reto terapéutico. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer caso de recidiva mortal de PRES tras el reinicio del fármaco, siendo la literatura escasa y no disponiendo en la actualidad de una evidencia sólida que apoye la toma de decisiones. No es infrecuente que el clínico tenga que valorar la necesidad de retratamiento del paciente tras la resolución del cuadro, especialmente cuando los potenciales beneficios superen el riesgo de una posible recurrencia. Sin embargo, este riesgo actualmente es desconocido y, como

una enfermedad rara (2-5 casos por millón), de predominio infantil (mediana de edad al diagnóstico de 2 años). Se trata de una proliferación clonal en médula ósea de células dendríticas mieloides CD1a+ y CD207+ con capacidad para infiltrar múltiples tejidos. Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependerán del órgano infiltrado, pudiendo afectar a un solo órgano o ser multisistémica. Hasta un 65% asocian mutaciones de BRAF o sobre la vía de señalización Ras/Raf/MAPK/ERK. El tratamiento de la afectación multisistémica se basa en esquemas de quimioterapia (diferentes en niños y adultos), aunque estudios recientes evidencian el beneficio de la terapia dirigida con inhibidores de BRAF. El pronóstico vital es favorable (mortalidad del 10%), por lo que la elección del tratamiento debe individualizarse según la edad del paciente, la extensión de la enfermedad y la localización de las lesiones para minimizar toxicidades. Los esquemas de tratamiento pediátricos no han demostrado tanto beneficio en adultos, pero sí mayor toxicidad, por lo que el tratamiento del adulto joven puede suponer un reto para el médico tratante. Caso clínico: Se trata de un paciente de 20 años sin antecedentes de interés que debutó con destrucción de C4-C7 y compresión medular, que requirió fijación de urgencia, sin secuelas posteriores. Además, coxalgia derecha no limitante. La biopsia de la masa vertebral confirmó HCL; el estudio de extensión evidenció enfermedad multisistémica de alto riesgo, con afectación ósea múltiple (L2, ala iliaca derecha, isquion y mandíbula) [imagen 1], ganglionar y pulmonar (enfisema centroacinar con bullas) [imagen 2]. No se detectaron mutaciones de BRAF, KRAS ni NRAS. Tras valoración multidisciplinar, se decidió iniciar terapia sistémica. Se consideró al paciente adulto y dado el predominio de afectación ósea como principal sintomatología se inició Citarabina 100mg/m² x 5 días al mes durante 12 meses junto con radioterapia sobre la lesión L2 para prevenir colapso. Desde el 2º ciclo cedieron las algias que presentaba en cadera derecha. Se realizó PET-TAC de reevaluación al finalizar el 4º ciclo que mostró disminución morfofometabólica de las adenopatías y estabilidad de la afectación pulmonar, pero aumento de la actividad glicídica de las lesiones osteolíticas [imagen 3]. La revaloración de la respuesta en las lesiones óseas en PET-TAC puede resultar compleja por la actividad osteoblástica compensadora que genera un aumento de captación. Por tanto, dada la ausencia de nuevas lesiones y la mejora clínica, se decidió continuar con el mismo tratamiento. A día de hoy, el paciente ha finalizado el 9º ciclo de tratamiento sin complicaciones, se encuentra asintomático y está pendiente del PET-TAC de reevaluación. Conclusiones: La HCL es una enfermedad rara predominantemente infantil y altamente infrecuente en adultos. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, desde afectación única localizada, hasta afectación multisistémica. Es muy importante su correcto estadiaje para decidir si el paciente es candidato a terapia sistémica. En la era de las nuevas terapias dirigidas, los estudios moleculares de mutaciones en la vía de las kinasas cobran gran importancia. El caso clínico presentado supone un reto terapéutico, dada la localización de las lesiones, la necesidad de terapia sistémica y la edad del paciente, en la frontera niño-adulto. Es esencial la comunicación y colaboración con las Sociedades Científicas específicas y profesionales expertos en estas enfermedades raras.

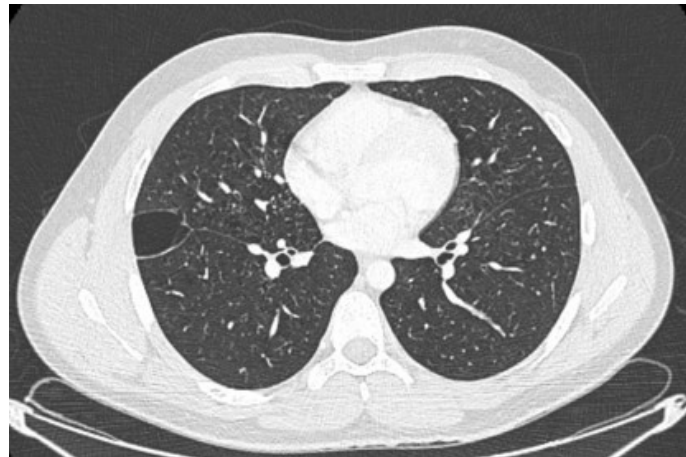


Imagen 2

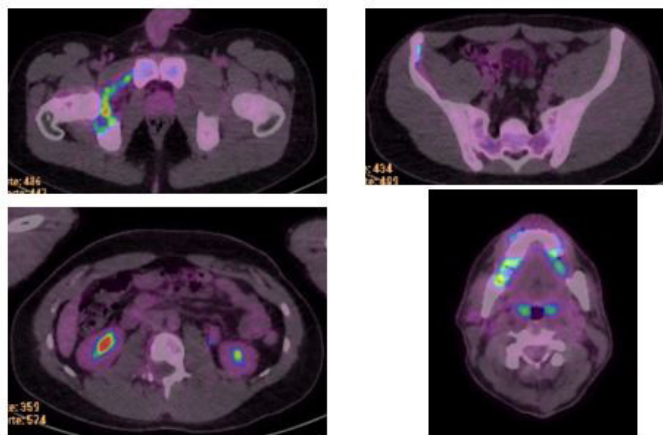


Imagen 3

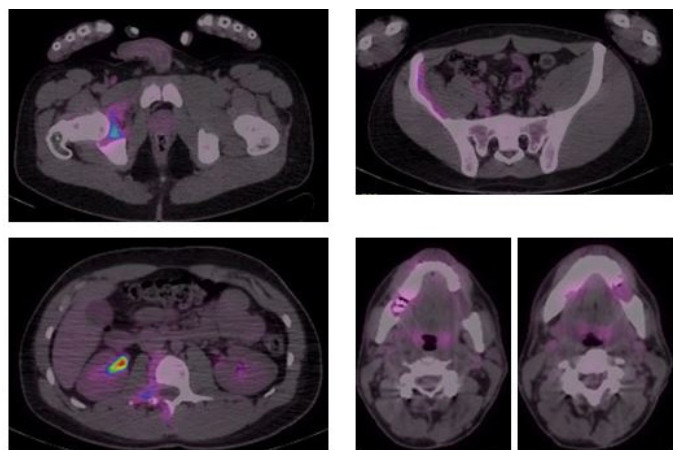


Imagen 1

PO-303

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS HIPOFISARIA TRATADA CON CLADRIBINA

Ortega Nadal P¹, Losada Castillo MC¹, Guedes Mesa S¹, Baéz B¹, García Martín CM¹, Morales Ruiz Y¹, Peri, VL¹, Morales Espino E¹, González San Miguel JD¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad sistémica rara, caracterizada por la infiltración por células dendríticas mieloides clonales de prácticamente cualquier órgano con particular predilección por huesos y piel y en menor medida por el sistema hipotálamo hipofisario. Ante la ausencia de una guía terapéutica, se ha venido tratando con diferentes agentes quimioterápicos (QT), habitualmente de forma combinada. Sin embargo, actualmente se prefiere la QT en monoterapia. Presentamos el caso de una paciente con HCL hipofisaria tratada con cladribina.

Caso: Paciente de 32 años con cefalea y amenorrea de un año de evolución y hemianopsia homónima temporal de aparición progresiva. En TAC y RMN cerebral masa de 2 cm en quiasma óptico que comprime nervio óptico e hipófisis que se reseca de forma incompleta. El estudio histológico confirma infiltración por HCL con agregados de histiocitos CD68, PGM1 y CD163+ e infiltración por células de Langerhans S100 y langerina+, CD1a-. Mutación BRAF V600E negativa. C-Kit y OCT3/4 negativos. Hemograma normal y bioquímica con LDH de 394U/L y discreta elevación de enzimas hepáticas. Aspirado y biopsia de médula ósea sin infiltración. PET/TAC con hipercaptación (SUV_{máx} 19.47) en glándula hipofisaria. Además, hipermetabolismo en nasofa-

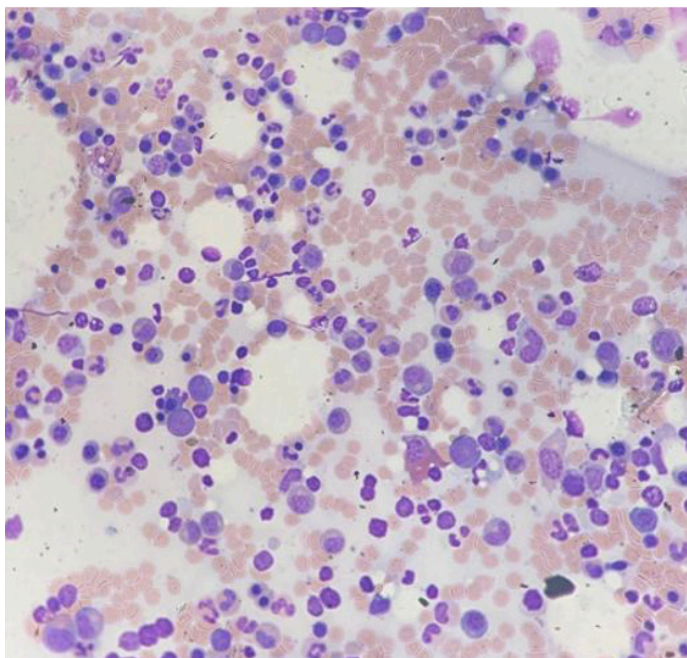


Figura 1. PET TAC al diagnóstico.

hipófisis de morfología y tamaño normal. PET/TAC sin captación en parénquima cerebral ni hipófisis con persistencia de masa hiper captante patológica (SUVmáx 14.1) en nasofaringe y amígdalas, que tras biopsia resulta negativa para HCL. En respuesta completa tras 3 meses de fin del tratamiento. Persiste con cefalea intermitente y pérdida visual y precisa terapia hormonal sustitutiva por la amenorrea secundaria a la supresión del eje hipotálamo-hipofisario.

Discusión: El tratamiento de la HCL abarca desde la resección quirúrgica y la radioterapia hasta la inmunoterapia, en función de su localización y extensión. La afectación del SNC, se considera de alto riesgo y se maneja como la enfermedad mutisistémica. Ante la mutación en BRAF V600E, presente en la mitad de los casos, se recomienda la terapia con un inhibidor, como vemurafenib. Si es negativa, como en nuestro caso, lo ideal es el tratamiento sistémico con radioterapia y/o QT en monoterapia, igual de efectiva y menos tóxica que los esquemas combinados (Vinblastina + prednisona). No existen estudios comparativos entre los dos fármacos recomendados, ARA-C y cladribina, eligiendo la segunda por las altas tasas de respuesta en pacientes con afectación hipofisaria, la necesidad de un menor número de ciclos y su escasa toxicidad en términos de citopenias cuando se administran entre 1 y 4 ciclos. Nuestra paciente sólo precisó un ciclo para alcanzar la respuesta completa.

PO-304
SARCOMA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS INTERDIGITANTES: RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Martínez-Barranco P¹, Paniagua Tarancón A¹, García-Roa M¹, Villalón Blanco L¹, Trelles-Martínez R¹, Herrero de Egaña Perez H¹, Arribalzagaga Juaristi K¹, García Bueno MJ¹, Ricard Andrés P¹, Peñalver Párraga FJ¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Introducción: El sarcoma de células dendríticas interdigitantes (SCDI) representa <1% de las neoplasias hematológicas. Frecuentemente se presenta con adenopatías dolorosas de localización cervical, mediastínica y/o axilar. La mediana de tiempo al diagnóstico es mayor de 3 meses por la gran dificultad diagnóstica. Enfermedad heterogénea: localizada en 2/3 de los pacientes, diseminada en 1/3 y un 30% con afectación extraganglionar (pulmón, piel, hígado, bazo, intestino y testículo). Comportamiento agresivo con elevada tasa de mortalidad (MRT) del 21% (localizada) vs 78.9% (diseminada). La opción terapéutica que ha demostrado mejorar la supervivencia (SG) es la cirugía aunque no existe un consenso sobre el tratamiento,

Métodos: Paciente de 34 años de edad, diagnosticado de SCDI en diciembre 2020 en el estudio de masa submandibular izquierda dolorosa y de rápido crecimiento. La RMN describió 3 lesiones nodulares sólidas localizadas adyacentes a la glándula parótida izquierda con PAAF no diagnóstica. La biopsia excisional de una de las lesiones mostró inmunohistoquímica compatible, S-100 y Vimentina positivas, CD1a negativa. El PET-TAC demostró una extensa afectación laterocervical y axilar izquierda con médula ósea no infiltrada. Recibió tratamiento con ABVD x 6 ciclos (enero-julio 2021), alcanzando respuesta completa PET-TAC negativa y posterior intensificación con auto-TPH (acondicionamiento con BEAM) el 31/8/2021. Reevaluación + 9 meses del auto-TPH en remisión completa.

Resultados: Se han comunicado 2 series: 127 casos (de 1981 a 2018) y más reciente con 95 (46 extraganglionares: más frecuente hígado y pulmón). La mayoría de los pacientes eran varones con una mediana de edad en la quinta década. La mediana de SG fue de 12 meses (0.7-120) y de SLP 6 meses. Enfermedad localizada (69.8%), ganglionar (48.4%), extraganglionar (31.7%) y combinada (19.8%) con diferencias significativas en SG entre las diferentes presentaciones y una mortalidad (MRT) al año del 28.9%, 20% y 78.3%, respectivamente. Las opciones terapéuticas descritas son cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). La MRT al año fue del 17.8% vs 63.2% para pacientes con vs sin cirugía. En la enfermedad localizada el uso adyuvante de RT a la cirugía no mostró beneficio en SG. En la enfermedad diseminada no hay un estándar establecido, se han utilizado diferentes regímenes de QT y la de alta intensidad no ha mejorado la SG. El 70% de los pacientes respondieron al tratamiento de primera línea. Sin embargo, la tasa de recaídas es alta, 68.9% a los dos años, mayoritariamente con enfermedad diseminada (87%) y una elevada mortalidad. Nuestro paciente tenía enfermedad diseminada ganglionar supradiagnóstica y fue tratado con cirugía, ABVD (buenos resultados en casos aislados) e intensificación con auto-TPH.

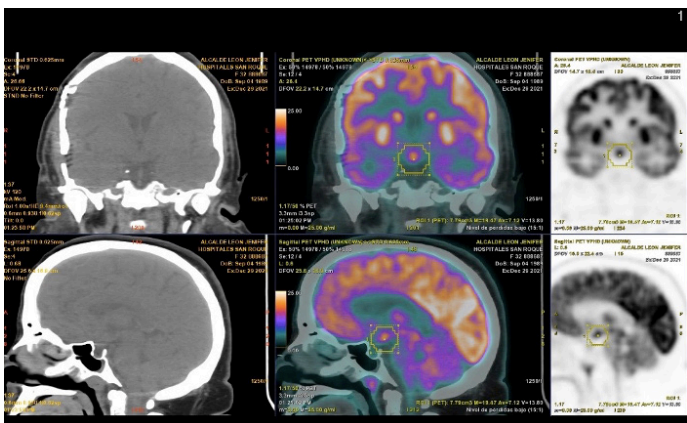


Figura 2. Biopsia glándula hipofisaria. IH S100 10x

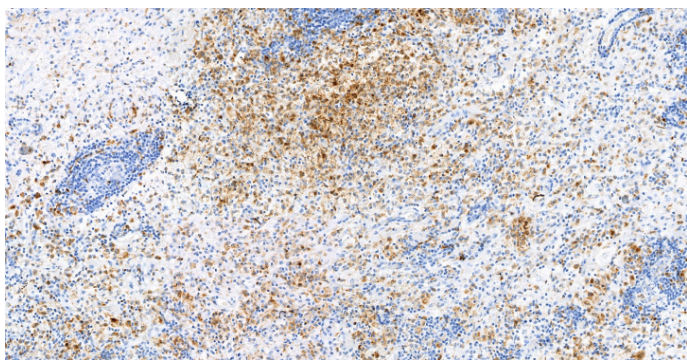


Figura 3. Biopsia glándula hipofisaria. IH CD68 10x

ringe (SUVmáx 12.5) y amígdalas palatinas (SUVmáx 8.6) interpretado como inflamatorio/reactivo. Dada la localización en SNC, se decidió tratamiento sistémico con un único ciclo de cladribina 0.14mg/kg subcutánea x 5días con aceptable tolerancia salvo neuropatía en MMII y episodio de bronquitis aguda. RMN cerebral tras fin de tratamiento con

Conclusiones: El SCDI es una neoplasia agresiva con una elevada tasa de recaídas. La cirugía es la opción terapéutica con mejores resultados. Para la enfermedad avanzada no resecable la QT es la única posibilidad. El tratamiento combinado con cirugía, QT y consolidación con auto-TPH en primera línea podría ser una opción terapéutica que mejore el pronóstico de esta patología.

PO-305

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS NO LANGERHANS COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Ordás Miguélez MS¹, López Peña A¹, Ollero Domenche L², Marquina Ibáñez I², Herrero Gutiérrez M¹, Rodríguez Lefler C³, Civeira Marín M³, López Gómez PE³, Obregón Membreño JE³, González Resina R³, Fernández Cuezva L³, Moreno Carbonel M³, González Gómez E³, Caballero Navarro G³

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Anatomía Patológica; ³Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Hematología y Hemoterapia

Introducción: Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la acumulación de células dendríticas, macrófagos o células derivadas de monocitos en tejidos y órganos. El comportamiento clínico es muy variable y algunas entidades se asocian a neoplasias hematológicas malignas.

Caso clínico: Mujer de 73 años con antecedentes de hernia crural y placas pruriginosas sobre elevadas compatibles con granuloma anular intersticial. Diagnosticada de gammapatía monoclonal IgG-Kappa de significado incierto en 2014 con progresión en 2019 a mieloma múltiple (MM) IgG-Kappa, estadio II (Durie y Salmon), ISS-I. Recibió tratamiento de primera línea con 6 ciclos de VMP (bortezomib-melfalan-prednisona).

Desde 2021 presenta anemia progresiva, aumento del componente monoclonal y posteriormente pancitopenia. En el aspirado de médula ósea (AMO) se observa hiperplasia celular con displasia en las tres series hematopoyéticas, con 6% de blastos y 2.8% de células plasmáticas (CP) por morfología. Por citometría de flujo (CMF) se objetiva 0,24% de enfermedad mínima residual (EMR) de CP, 7.98% de blastos mieloides, alteraciones inmunofenotípicas y bloqueos madurativos, compatibles con neoplasia mielóide relacionada con terapia (NMRT)/síndrome mielodisplásico (SMD) según los criterios de la OMS. No se hallaron alteraciones citogenéticas ni moleculares.

En noviembre ingresa por recidiva de hernia crural precisando intervención quirúrgica urgente. El saco herniario extirpado contenía tejido adiposo y tres ganglios linfáticos, que mostraban un infiltrado difuso de histiocitos con citoplasma pálido y menos frecuentemente espumoso. Los núcleos eran ovalados con nucleolo pequeño y ocasionales hendiduras. No se observaron células gigantes multinucleadas ni de tipo Touton, ni tampoco emperipolesis, necrobiosis, fibrosis estoriforme o flebitis obliterativa. Por inmunohistoquímica los histiocitos expresaban CD68, CD163 y factor XIIIa, siendo negativos para S100 y CD1a (figura 1). El índice proliferativo Ki67 fue del 5%. La biopsia fue compatible con infiltración por histiocitosis de células no Langerhans (HCNL).

Se realiza nueva biopsia cutánea por persistencia de lesiones eritematosas y pruriginosas en facies, escote y flexuras de extremidades resistentes a tratamiento, encontrando un infiltrado cutáneo histiocítico compatible también con HCNL.

En marzo de 2022 se realiza AMO de reevaluación confirmándose importantes signos de displasia en las tres series, aumento de blastos (8.96% por CMF) y un 5.2% de CP, por lo que se inicia tratamiento con 5-azacitidina.

En mayo presenta conglomerado adenopático cervical derecho sospechoso de malignidad, con drenaje de contenido purulento y crecimiento de *Fusobacterium necrophorum* y *Prevotella nigrescens*. Se realiza biopsia con aguja gruesa con anatomía patológica no concluyente, pendiente de nueva biopsia.

Conclusiones: En el grupo de HCNL con compromiso cutáneo y visceral existe una entidad llamada reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM). La RHM es un trastorno sistémico poco frecuente que afecta a personas mayores, especialmente a mujeres, que se define por infiltración por histiocitos que dañan principalmente piel y tejido subcutáneo y sinovial, y puede comportarse como síndrome paraneoplásico. Las características de la paciente y las manifestaciones clínicas podrían coincidir con RHM, aunque no podemos excluir otros tipos de HCNL debido a la ausencia de hallazgos histológicos patognomónicos.

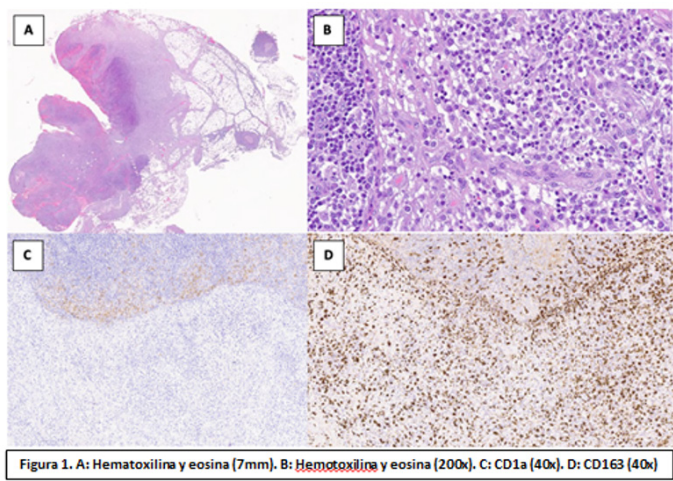


Figura 1. A: Hematoxilina y eosina (7mm). B: Hematoxilina y eosina (200x). C: CD1a (40x). D: CD163 (40x)

El interés de este caso radica en la importancia de realizar un buen abordaje terapéutico, ya que la sintomatología de la paciente se debe fundamentalmente a la NMRT/SMD y no a la progresión del MM como se sospechaba al inicio. Por este motivo se ha iniciado tratamiento para la NMRT/SMD, con el objetivo de minimizar también los síntomas derivados de HCNL.

PO-306

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR REFRACTARIO. UN RETO TERAPÉUTICO

Navarro Almenzar Begoña¹, Español Morales Ignacio¹, Muiña Juárez Begoña Soledad², Santos Rodríguez Marisabel², Cava Almohalla Catalina², Melero Amor Antonia², Romero Orcajada María José², Periago Peralta Adela², Gómez Espuch Joaquín¹, Sánchez Villalobos María¹, Serrano Jara Claudia¹, Heredia Cano Ángela¹, Moraleda Jiménez José María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ²Hospital General Universitario Rafael Méndez

Introducción: El síndrome hemofagocítico es un síndrome inflamatorio producido por la hiperactivación descontrolada de linfocitos y macrófagos. Hay dos subtipos: familiar y secundario. Dentro de los secundarios, el virus de Epstein-Barr (VEB) es una de las causas más frecuentes. Para los casos refractarios se reserva el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El pronóstico es ominoso, con una tasa de mortalidad que supera el 60%.

Caso clínico: Varón de 22 años, de origen ecuatoriano, que acudió a Urgencias por síndrome constitucional con fiebre, pérdida de 9 kg en los últimos dos meses, sudoración nocturna y cefalea. Como antecedentes de interés, el paciente estaba en seguimiento por Digestivo por elevación de transaminasas y hepatomegalia de larga evolución (desde 2018). Durante el ingreso presentó un episodio autolimitado de pérdida súbita de visión en el ojo izquierdo, con escotoma.

Entre las pruebas complementarias realizadas, destacaron los siguientes hallazgos:

Analíticas:

- Bioquímica: glucosa 97 mg/dL, creatinina 0.45 mg/dL, urea 29 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 3.8 mmol/L, ácido úrico 2.8 mg/dL, proteínas totales 5.1 g/dL, albúmina 2.2 g/dL, bilirrubina 1.16 mg/dL, GOT 146, GPT 292, GGT 321, FA 1171, LDH 457, triglicéridos 300 mg/dL, ferritina 2080 ng/mL.
- CD25 soluble: 15836 pg/mL.
- Hemograma: Hb 6.6, Hto 19, VCM 86 fL, leucocitos 300/mL (200N 100L 0M), plaquetas 43.000/mL. VSG 47 mm/h.
- Autoinmunidad, C3 y C4: normales.
- Proteinograma: Aumento policlonal de IgG.
- Marcadores tumorales: alfa-fetoproteína, Ca 125, CEA, CA 15.3, Ca 19.9 normales. B2-microglobulina 7.87 mg/L.
- Microbiología:
 - Serología VIH, VHB, VHC, VHA, treponema, toxoplasma, leishmania, rickettsia negativos. CMV y VEB IgG +, IgM -.
 - PCR leishmania, parvovirus y CMV negativos. PCR VEB: 17.946 copias.

- LCR: negativo para VHH-6, CMV, VEB.
- Pruebas de imagen:
- TC cuello, tórax, abdomen: Ganglios cervicales bilaterales, mediastínicos, en hilios pulmonares, hilio hepático, retroperitoneales paraaórticos e inguinales bilaterales < 1 cm. Hígado aumentado de tamaño con lóbulo caudado globuloso, sin lesiones focales. Bazo aumentado de tamaño de 24 cm, de estructura homogénea.
- RM cerebral: sin hallazgos.

Estudio medular: fenómenos de hemofagocitosis frecuentes.

Tras el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a infección por VEB inició tratamiento según protocolo HLH-94 con Etopósido y corticoides, añadiendo Rituximab por la reactivación de VEB y profilaxis intratecal con metotrexato por la clínica neurooftalmológica. Tras el inicio del tratamiento, la carga viral de VEB descendió hasta hacerse indetectable, la clínica remitió y los parámetros analíticos mejoraron. Se tuvo que discontinuar el tratamiento durante un mes por un shock séptico de origen respiratorio que precisó ingreso en UCI. Durante este ingreso tuvo una reactivación de la viremia (8100 copias) con negativización posterior.

A las pocas semanas de reiniciar el tratamiento, el paciente comenzó de nuevo con fiebre de alto grado, sudoración nocturna, empeoramiento de los parámetros analíticos (Hb 8,1 g/dL, Neutrófilos 300/uL, Plaquetas 75.000/uL, LDH 6901 U/L, ferritina 12375 ng/mL) y nuevo ascenso en

las copias de VEB (47.332 copias). Se añadió ciclosporina, que se tuvo que suspender porque el paciente desarrolló un síndrome de PRESS.

Se inició entonces tratamiento con Nivolumab 140 mg y tras la primera dosis, la carga viral de VEB se negativizó. Recibió un total de 6 dosis cada 3 semanas y posteriormente mantenimiento cada 3 meses. A día de hoy, un año y dos meses después del diagnóstico, el paciente sigue recibiendo tratamiento de mantenimiento, sin toxicidad relevante, y permanece asintomático y con carga viral negativa.

Conclusión: Basándonos en nuestra experiencia, Nivolumab podría ser efectivo en casos de síndrome hemofagocítico refractario, con un perfil de toxicidad aceptable, evitando así el trasplante alogénico y la morbimortalidad que ello conlleva.

SEHH - SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PO-307

DESCRIPCIÓN DEL MANEJO CLÍNICO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN ESPAÑA A PARTIR DEL ANÁLISIS DE HISTORIAS CLÍNICAS ELECTRÓNICAS MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL: ESTUDIO SREALCLL

Loscertales Javier¹, Abrisqueta Pau², García-Marco José Antonio³, Gutiérrez Antonio Manuel⁴, Hernández Rivas José Ángel⁵, Andreu Rafael⁶, Mora Alba⁷, Leiva Carolina⁸, Álvarez-García Esther⁸, Cedillo Sergio⁹, López María Dolores⁸

¹Servicio de Hematología/Investigador Coordinador Nacional y Miembro del Comité Científico, Hospital Universitario La Princesa; ²Servicio de Hematología/Investigador Miembro del Comité Científico, Hospital Universitario Vall d'Hebron; ³Servicio de Hematología/Investigador Miembro del Comité Científico, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; ⁴Hospital Son Espases; ⁵Hospital Universitario Infantil Leonor; ⁶Hospital Universitario La Fe; ⁷Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁸Departamento Médico, AstraZeneca Farmacéutica Spain; ⁹Departamento HEOR, AstraZeneca Farmacéutica Spain

Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más común en adultos, con incidencia en aumento a medida que envejece la población. En los últimos años, los avances en el conocimiento de la LLC han permitido desarrollar nuevas terapias, incrementándose el arsenal terapéutico disponible en la práctica clínica. Este estudio pretende ampliar la evidencia disponible en el manejo de la LLC en España, analizando historias clínicas electrónicas (HCEs) mediante inteligencia artificial.

Métodos: SRealCLL es un estudio observacional basado en la extracción de información de HCEs de pacientes con diagnóstico/tratamiento para LLC (inicial o primera recaída) de 7 hospitales españoles que no hubieran participado en ensayos clínicos, salvo en recaída/refractario que se permitía su participación en primera línea. La técnica empleada para la extracción se basó en el procesamiento del lenguaje natural (PLN) y “machine learning” (EHRead®). El objetivo principal consistió en la descripción de los patrones de manejo de estos pacientes del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018. Se presentan los resultados del análisis final.

Resultados: Se extrajo información de 534 pacientes evaluables. En 270 (50,6%) pacientes no se detectó ningún tratamiento (“watch-and-wait”, W&W), mientras que en 230 (43,1%) se identificó tratamiento de primera línea (1L) y en 58 (10,9%) de segunda línea (2L) -considerando que pudieran pertenecer a varios grupos. Su mediana (rango intercuartílico, RIC) fue de 75 (65-82), 75 (67-81) y 71 (61,5-76,8) años, respectivamente. Las principales comorbilidades al diagnóstico incluyeron hipertensión (W&W 35,6%, 1L 38,3%, 2L 39,7%), diabetes (W&W 24,4%, 1L 24,3%, 2L 31%), arritmia cardíaca (W&W 16,7%, 1L 17,8%, 2L 17,2%), insuficiencia cardíaca (W&W 16,3%, 1L 17,4%, 2L 17,2%) y dislipemia (W&W 13,7%, 1L 18,7%, 2L 19%). La mediana (RIC) del tiempo desde el diagnóstico de LLC hasta la 1L fue 19,2 (3,7-51,9) meses y hasta la 2L 34,3 (16,2-54,8) meses. El tratamiento antineoplásico más común para la LLC fue ibrutinib, en 149 (64,8%) pacientes en 1L y 36 (62,1%) en 2L. Otros tratamientos de 1L incluyeron bendamustina+rituximab (BR) en 29 (12,6%) pacientes, obinutuzumab+clorambucilo (OCI) en 12 (5,2%), rituximab+clorambucilo (RCI) en 11 (4,8%), idelalisib+rituximab (IDE20) en 9 (3,9%), fludarabina+ciclofosfamida+rituximab (FCR) en 8 (3,5%), ibrutinib+obinutuzumab (I20) en 6

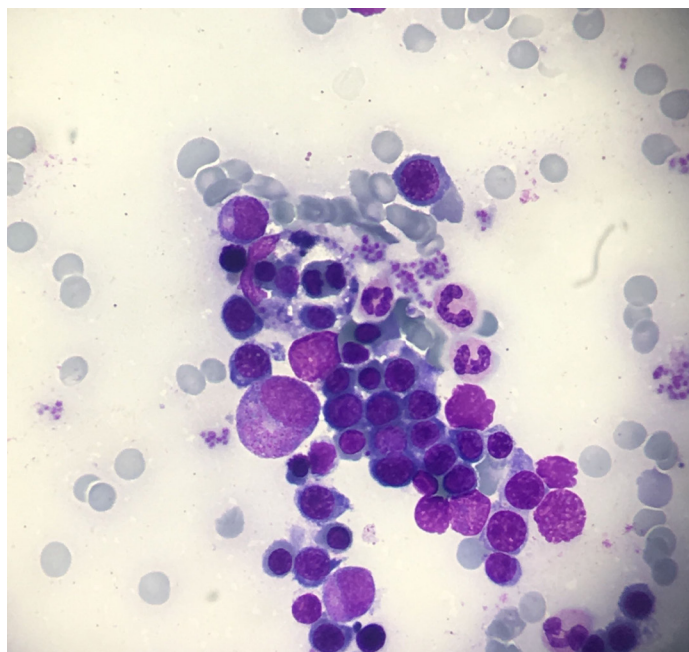


Figura 1.

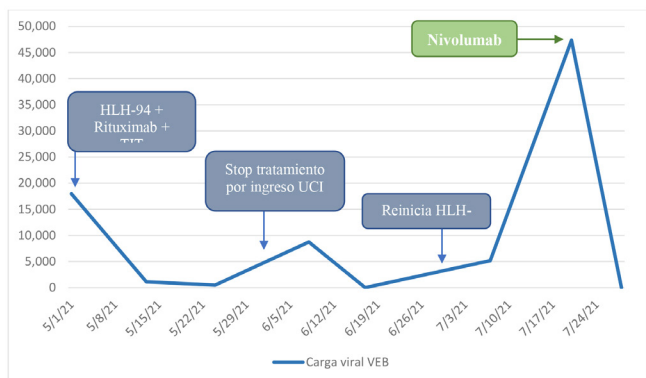


Figura 2.

Tabla 1. Matriz de cambios de primera a segunda línea de tratamiento: número de pacientes que cambian de un tratamiento específico de primera línea (filas) a otro de segunda línea (columna)

Primera línea	Segunda línea								
	BR	RCI	FCR	OCI	IBR	VEN	VENR	I20	IDE20
BR	0	0	0	0	4	0	0	0	0
RCI	0	0	0	1	1	0	0	0	0
FCR	0	0	0	0	1	0	0	0	0
OCI	0	1	0	0	1	0	0	0	0
IBR	1	0	1	2	0	4	1	0	1
VEN	0	0	0	0	1	0	0	0	0
VENR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IDE20	0	0	0	0	3	1	0	0	0

BR: bendamustina+rituximab; FCR: fludarabina+ciclofosfamida+rituximab; IBR: ibrutinib; I20: ibrutinib+obinutuzumab; IDE20: idelalisib+rituximab; OCI: obinutuzumab+clorambucilo; RCI: rituximab+clorambucilo; VEN: venetoclax; VENR: venetoclax+rituximab.

(2,6%), venetoclax (VEN) en 5 (2,2%) y venetoclax+rituximab (VENR) en 1 (0,4%). La tabla 1 muestra los cambios identificados al pasar de 1L a 2L. La mediana (RIC) de las visitas ambulatorias fue 6,1 (3,5-10,2) en W&W, 14,7 (6,8-24,1) en 1L y 18,3 (9,2-33) en 2L, y la de visitas a urgencias fue 1,8 (0,8-5,1), 2,4 (1,4-5,3) y 2,7 (2,1-5,5), respectivamente. Se identificaron hospitalizaciones en 85 (31,5%) pacientes en W&W, 117 (50,9%) en 1L y 30 (51,7%) en 2L, con una mediana (RIC) de 15,3 (4,2-40,0), 29,0 (9,8-79,6) y 44,9 (22,2-107,3) días de hospitalización, respectivamente. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la anemia (1L 62,6%; 2L 65,5%), trombocitopenia (1L 47,8%; 2L 53,4%), astenia (1L 30%; 2L 22,4%), neutropenia (1L 13,9%; 2L 17,2%), fiebre (1L 17,4%; 2L 5,2%), diarrea (1L 16,5%; 2L 6,9%) y arritmia cardíaca (1L 15,2%; 2L 6,9%).

Conclusiones: Este estudio amplía la información disponible en España sobre los patrones de manejo de las LLC mediante técnicas de inteligencia artificial, describiendo la diversidad de abordajes terapéuticos y la magnitud de la utilización de recursos sanitarios en la práctica clínica entre 2016 y 2018.

Estudio promovido por AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

PO-308

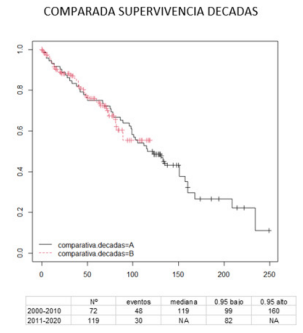
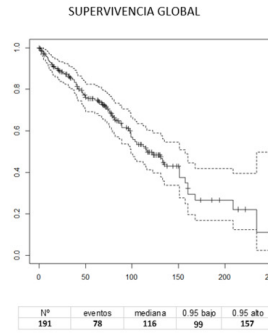
ESTUDIO DESCRIPTIVO, SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B / LINFOMA LINFOCÍTICO BIEN DIFERENCIADO. EXPERIENCIA 2000-2020

Hoyos Brea Ana¹, Sanchez Ramirez Martha B², Suarez-Varela Pineda Sara², Sevillano Ruiz-Mateos Concepcion³, Navas Arauz Eduardo³, Alba Garcia Pedro M³, Paz Coll Antonio³

¹hospital Cu Puerto Real; ²hospital Cu Puerto Real. Cadiz; ³hospital Cu Puerto Real, Cadiz

Introducción: La Leucemia Linfática Crónica B /Linfoma Linfocítico Bien Diferenciado (LLC/LLBD) es la más frecuente de leucemia en los países occidentales. Presenta una gran heterogeneidad y en los últimos 10 años hemos asistido a una gran evolución terapéutica. Se ha considerado evaluar los diversos aspectos de dicha patología en las últimas 2 décadas.

Método: Evaluados pacientes con LLC/LLBD del periodo 1 enero 2000 a 31 diciembre de 2020, en una población de referencia de 330.203 h. Se han obtenido datos descriptivos con Incidencia media y por décadas, distribución por sexo y edad. Se ha calculado la supervivencia global, comparada por sexo, comparada en las dos décadas para evaluar mejoras con el acceso a los nuevos tratamientos y Supervivencia libre de progresión o muerte en 1ª línea. Se ha evaluado la mortalidad como indicador de seguridad o puntos de mejora. Estudio realizado con R-Commander



Resultados: Evaluados 198 pacientes (7 pacientes sin seguimiento, incluidos) diagnosticados de LLC/LLBD con incidencia media de 9,42 casos /año. La Incidencia anual media/100.000H ha sido de 2,85 con 2,17 casos en la Década 2000-2010 y 3,27 casos en la Década 2011-2020. Edad media al diagnóstico: 68,1 años (40 – 94) con leves diferencias por sexos con Hombres: 110 (67,3 a) y Mujeres: 88 (69 a) con una relación H/M: 1.25/1.

Supervivencia calculad sobre 191 pacientes (7 perdidos en seguimiento). Se ha obtenido una mediana de supervivencia global de 116 meses sin diferencia pos sexos (p=04). La Supervivencia a 5 años ha sido del 74,8%. Para la supervivencia comparada entre las décadas la mediana para la primera década ha sido de 119 meses vs no alcanzada para la segunda si bien sin significación por falta de seguimiento.

La mediana de supervivencia libre de progresión o muerte en primera línea ha sido de 101 meses con 68,9% a 5 años.

La valoración de las causas de muerte mostraba un Total pacientes fallecidos: 85 con un Total pacientes evaluables: 78 (7 pérdidas por imposibilidad de seguimiento). Muertes por causas NO LLC: 62 (79,4%) y Fallecidos en progresión o tras recaída: 16 (20,6%) con una Edad de Fallecimiento de 79,8 años (56-98) y una distribución por sexo de 52 hombres (edad media 78,2 años) y 33 mujeres (edad media 82,0 años). Relación H/M: 1,6 / 1. Un 18,8% de los fallecimientos fueron directamente relacionados con la progresión. Un 25,9% fue por infección respiratoria / sepsis y un 8,2% por 2ª neoplasia. Destaca no haber podido determinar la causa en un 18,8%.

Conclusiones: La LLC/LLBD presenta un incremento en la última década con una incidencia similar a la publicada en registros. La edad y leve tendencia al sexo son similares a los publicados. La supervivencia global y la libre de progresión o muerte en primera línea son similares considerando la elevada edad de los pacientes fallecidos. La mediana de edad en la última década presenta una tendencia con aplanamiento de la curva aún no estadística que requiere mayor seguimiento dada la mediana de la primera década. La mortalidad mayor está relacionada con edad y comorbilidades y solo 1 de cada 5 pacientes fallecerán por progresión. El manejo de las comorbilidades es el reto para la mejora de dichos aspectos.

PO-309

¿TIENEN LOS PACIENTES CON CITOPENIAS INMUNES EN LLC UNA MAYOR INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS?

Domínguez-García Juan José¹, Frances Alexandre Irene¹, Gea Peña Ana¹, Tobalina García Ana¹, Fernández-Luis Sara¹, Yáñez San Segundo Lucrecia¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

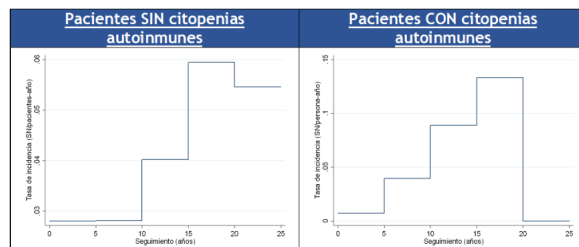
Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC) se asocia con una disregulación inmune que puede favorecer el desarrollo de segundas neoplasias (SN) y de citopenias inmunes (CI). El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia de CI en una cohorte histórica de pacientes con LLC y analizar si estos pacientes presentan mayor riesgo de SN.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente 837 pacientes con LLC diagnosticados en nuestro centro entre 1980 y 2020. Se

Tabla 1. Asociación entre citopenias autoinmunes y las variables analizadas.

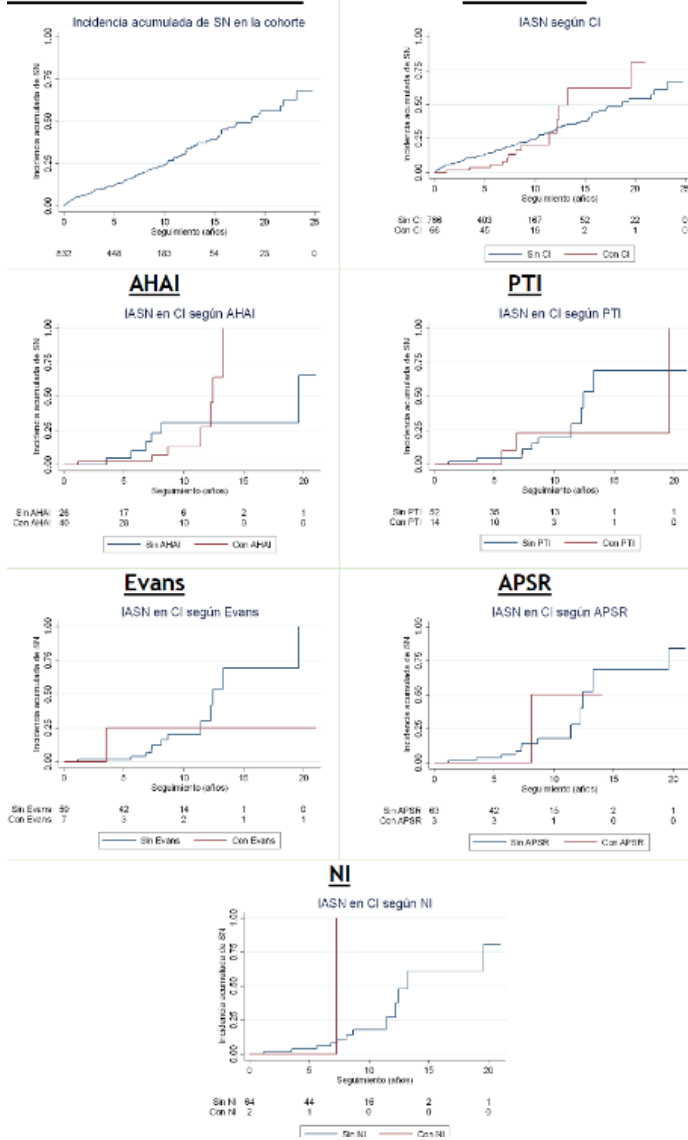
	p-valores	CI	AHAI	PTI	Evans	APSR	NI
Edad*	0,174	0,411	0,321	0,809	0,547	0,715	
Sexo	0,359	0,969	0,903	0,208	0,243	0,644	
Tabaquismo	0,577	0,885	0,758	0,247	0,898	NC	
Alcoholismo	0,957	0,052	0,258	0,244	0,353	NC	

*Edad al diagnóstico; AI: Autoimmune; AHAI: Anemia hemolítica autoinmune; PTI: Trombocitopenia inmune primaria; APSR: Aplasia pura de serie roja; NI: Neutropenia inmune; NC: No calculable.



Periodos seguimiento (años)	TASA DE INCIDENCIA POR CADA 5 AÑOS					
	TI	IC95%	TI	IC95%	TI	IC95%
0 - 4 años	2,81	2,20	3,41	0,72	0,00	1,72
5 - 9 años	2,81	1,94	3,67	3,93	0,80	7,07
10 - 14 años	4,02	2,35	5,69	8,89	0,40	17,38
15 - 19 años	5,95	2,47	9,42	13,33	0,00	37,97
20 - 24 años	5,45	0,00	11,57	0,00	NC	NC

Incidencia acumulada de SN



Gráfica 1. Incidencia acumulada de SN (IASN) en toda la cohorte y según las distintas CI analizadas.

Gráfica 2. Velocidad de aparición de SN en pacientes con LLC con y sin citopenias inmunes.

incluyeron datos demográficos, hábitos tóxicos, fecha de diagnóstico de la enfermedad, líneas de tratamiento de la LLC, tipos de CI (anemia hemolítica - AHAI-, trombopenia inmune - PTI-, síndrome de Evans, aplasia pura de serie roja -APSR- y neutropenia inmune - NI-) y fecha de aparición y tipo de SN.

Resultados: La mediana de edad al inicio del seguimiento fue de 72 años (RIC: 63-79). El 61,4% eran varones. Setecientos noventa (94,4%) pacientes recogidos fueron diagnosticados de LLC, 19 (2,3%) de linfocitosis B monoclonal y 28 (3,4%) de linfoma linfocítico de célula pequeña. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 6 años (RIC 3-10) con un periodo máximo de 25 años.

De los pacientes con información disponible, el 17,6% tenían antecedentes de enolismo y el 42,2% de tabaquismo.

El diagnóstico de CI se realizó en 67 pacientes (8%) (AHAI en 41 (61,2%), PTI en 14 (20,9%), síndrome de Evans en 7 (10,5%), APSR en 3 (4,5%) y NI en 2 (3,0%)). No se observó asociación entre CI y el género (p=0,359), la edad al diagnóstico de LLC (p=0,174), el enolismo (p=0,957) o el tabaquismo (p=0,577) ni en ninguna de ellas en particular tal y como evidencia la tabla 1.

El riesgo de aparición de SN no se vio incrementado en aquellos pacientes que presentaban alguna citopenia (p=0,560). Se observó un mayor riesgo de SN en aquellos que presentaron AHAI (p<0,001) o PTI (p=0,003), frente a APSR, NAI o SE, tal y como se observa en la gráfica 1 aunque estos resultados han de ser tomados con cautela por el desbalance muestral en los grupos comparados.

La velocidad de aparición de SN entendida como la tasa de riesgo en 5 años, se observó que era mayor en aquellos pacientes con citopenias que los pacientes sin ellas, sobre todo desde los 5 a los 15 años del diagnóstico de la LLC como se observa en la gráfica 2.

Conclusiones: La incidencia de CI en nuestra cohorte de LLC fue de 8%, siendo la AHAI (61,2%) seguida de las PTI (20,9%) y los síndromes de Evans (10,5%) las formas más frecuentes. No encontramos ningún factor de los estudiados que se relacionase con una mayor incidencia de fenómenos autoinmunes en general ni con ninguno en particular. Parece que las CI más frecuentes se asocian a un mayor riesgo de SN, sobre todo AHAI y PTI, y a una mayor velocidad de aparición con respecto a los que no presentaron fenómenos autoinmunes. Se necesitan nuevos estudios con mayor representatividad de CI para confirmar los hallazgos evidenciados en este estudio.

PO-310

CITOPENIAS AL DIAGNÓSTICO EN LLC: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS E IMPACTO PRONÓSTICO

Albiol Nil¹, Arguello-Tomas Miguel¹, Jara Paola¹, Nomdedeu Josep¹, Sierra Jorge¹, Mora Alba¹, Moreno Carol¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Las citopenias por infiltración medular definen los estadios clínicos III-IV de Rai y C de Binet en la LLC, y por lo general pero no siempre se correlacionan con mal pronóstico.

Métodos: De 781 pacientes de LLC diagnosticados en nuestro centro entre 1979 y 2022, se seleccionaron todos aquellos que presentaban anemia (Hb <11 g/dL) y/o trombopenia (plaquetas <100 x10⁹/L) al diagnóstico. El objetivo principal fue describir las características clínico-biológicas de los pacientes con LLC y anemia y/o trombopenia. El objetivo secundario, y exploratorio fue determinar su repercusión en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Resultados: En la tabla 1 se describen las características de la serie.

Incidencia: De los 781 pacientes analizados, 81 presentaban con anemia y/o trombopenia al diagnóstico (10,3%). Cuarenta y tres (5,5%) tenían solo anemia, 22 (2,8%) solo trombopenia y 16 (2%) anemia+trombopenia. En siete pacientes, la citopenia fue de origen autoinmune (5 AHA1 y 2 PTI). Los pacientes con estadio C/III-IV “inmune” presentaban una tendencia a una SLP inferior vs los “no inmunes” (Fig. 1B), sin observarse diferencias en SG (p=0.25). Este subgrupo de origen autoinmune se excluyó de análisis posteriores.

Pronóstico: En los pacientes con citopenias “no inmunes” (n=74), aquellos con anemia+trombopenia tuvieron un tiempo hasta el primer tratamiento significativamente inferior con respecto a los pacientes que tenían solo anemia o trombopenia (mediana, 0 vs 3 o 10 meses, respectivamente, p< 0.001) (Fig. 1A). No se observaron diferencias en SLP ni SG entre los tres grupos.

En los 17 pacientes en los cuales la citopenia de origen no autoinmune fue el único criterio de tratamiento, se observó tendencia a una SLP más prolongada y mayor SG respecto a los que presentaban otros criterios de tratamiento añadidos (n=32) (mediana SLP, 64 vs 60 meses, p=0.06, mediana SG, 188 vs 73 meses, p=0.04) (Fig. 1C-D)

Cuarenta y nueve pacientes recibieron tratamiento. Como resultado del mismo, 13 pacientes pasaron de estadio III/IV a 0 y 36 a Rai I-II. En un análisis exploratorio se comparó la supervivencia de los pacientes en estadio 0 y I-II post tratamiento con una cohorte diagnosticada en estadio Rai 0 (n=170) o I-II (n=45) en el momento del diagnóstico. Este análisis reveló que los pacientes con citopenias al diagnóstico revertidas tras tratamiento tenían un peor pronóstico que aquellos sin citopenias en el momento del diagnóstico, tanto para el estadio 0 (mediana SLP, 54 vs 184 meses, p<0.001, Fig. 2A; mediana SG, 65 vs 192 meses, p<0.001, Fig. 2B) como I-II (mediana SLP, 66 vs 103 meses, p=0.02, Fig. 2C). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la SG de los estadios I-II (Fig. 2D).

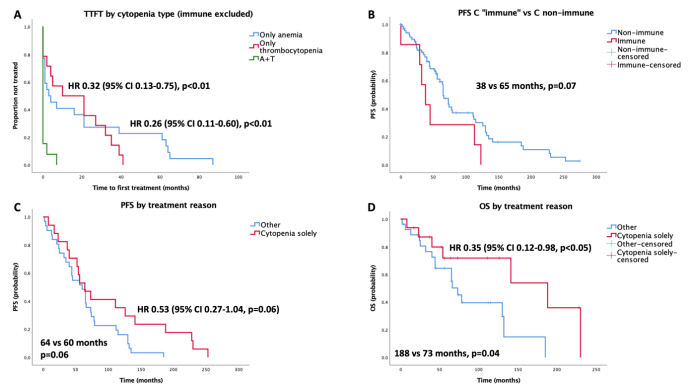


Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de tiempo hasta primer tratamiento (TTFT) en función del tipo de citopenia (A) y de supervivencia libre de progresión (PFS) en función del origen de la citopenia (B). Los Hazard ratio (HR) son expresados en comparación con el grupo “A+T”. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global (OS) en función del criterio de tratamiento (solo citopenia vs otros añadidos, C-D).

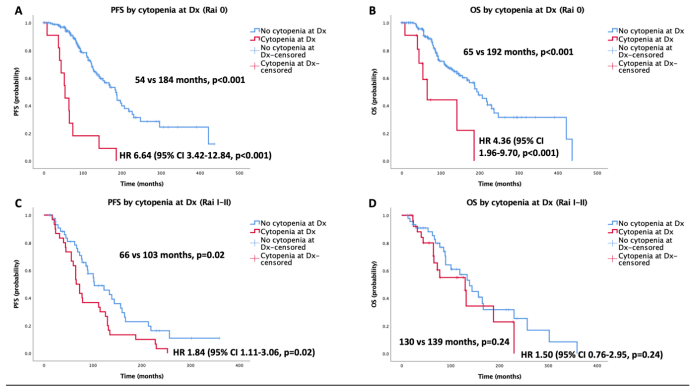


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS) de pacientes de la cohorte con citopenias al diagnóstico para estadios Rai 0 (A y B, respectivamente) y Rai 1-2 (C y D, respectivamente), comparando con pacientes de otra cohorte sin citopenias al diagnóstico, apareados por estadios de Rai.

Tabla 1. Características basales de los pacientes de nuestra cohorte.

	Total (n=81)	Estadio C/III-IV no inmune (n=74)			C/III-IV “inmune” (n=7*)
		Anemia (n=39)	Trombopenia (n=21)	A+T (n=14)	
Sexo, n (%)					
Hombre	49/81 (60.5)	14/39 (35.9)	17/21 (81)	12/14 (85.7)	6/7 (85.7)
Edad (años), mediana (rango)	78 (2-97)	81 (3-97)	76 (2-91)	67 (47-90)	73 (66-84)
Seguimiento activo, n (%)	27/81 (33.3)	12/39 (30.8)	8/21 (38.1)	6/14 (42.9)	1/7 (14.3)
Seguimiento (meses), mediana (rango)	53 (0-275)	44 (0-185)	65 (0-275)	88.5 (2-228)	38 (0-123)
ECOG PS, n (%)					
0-1	49/61 (80.3)	27/32 (84.4)	11/15 (73.4)	6/9 (66.6)	5/5 (100)
≥2	12/61 (19.7)	5/32 (15.6)	4/15 (26.6)	3/9 (33.3)	0/5 (0)
Adenopatías, n (%)	30/67 (44.8)	11/34 (32.4)	7/18 (38.9)	10/10 (100)	2/5 (40)
Síntomas B, n (%)	10/67 (14.9)	3/35 (8.6)	1/18 (5.6)	4/8 (50)	2/6 (33.3)
Esplenomegalia, n (%)	15/70 (21.4)	6/37 (16.2)	4/19 (21.1)	4/10 (40)	1/4 (25)
Infiltración medular, n (%)	21/24 (87.5)	8/10 (80)	7/7 (100)	4/4 (100)	2/3 (66.7)
LDH elevada†, n (%)	18/69 (26.1)	7/34 (20.6)	3/19 (15.8)	4/9 (44.4)	4/7 (57.1)
B2M elevada‡, n (%)	51/54 (94.4)	25/25 (100)	14/17 (82.4)	7/7 (100)	5/5 (100)
Linfocitos totales (x10 ⁶ /L), mediana (rango)	10500 (1100-451730)	11740 (13990-451730)	6820 (1100-191070)	75000 (2640-394000)	36400 (1400-207750)
del(17p)/TP53, n (%)	7/57 (12.3)	6/32 (18.7)	1/18 (5.6)	2/9 (22.2)	0/6 (0)
IGHV no mutada, n (%)	18/49 (36.7)	8/22 (36.4)	3/13 (23.1)	5/8 (62.5)	2/6 (33.3)

* 5 AHA1 y 2 PTI

† >250 UI/L

‡ >2 mg/L

A+T, anemia + trombopenia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH, lactato deshidrogenasa; B2M, beta-2 microglobulina; IGHV, gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.

Conclusión: En nuestra serie, un 10% de los pacientes de LLC se presentan con citopenias en el momento del diagnóstico. Algunos de los pacientes que debutan con trombopenia aislada de origen no inmune podrían ser observados sin requerir tratamiento, mientras que la anemia o ambas citopenias suelen necesitar tratamiento inmediato o en pocas semanas. En general, los pacientes que debutan con citopenias no inmunes se asocian a un pronóstico adverso, ya que aunque suelen responder al tratamiento, la SLP y la SG es significativamente inferior que la de aquellos sin citopenias en el momento del diagnóstico.

PO-311

EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Arguello-Tomas Miguel¹, Albiol Nil¹, Jara Paola¹, Redondo Sara¹, Garcia-Cadenas Irene¹, Esquirol Albert¹, Novelli Silvana¹, Saavedra Silvana¹, Garrido Ana¹, Pratorona Marta¹, Blanco Laura¹, Lopez-Pardo Jordi¹, Miqueleiz Sara¹, Briones Javier¹, Martino Rodrigo¹, Nomdedeu Josep¹, Sierra Jordi¹, Mora Alba¹, Moreno Carol¹

¹h. Santa Creu I Sant Pau

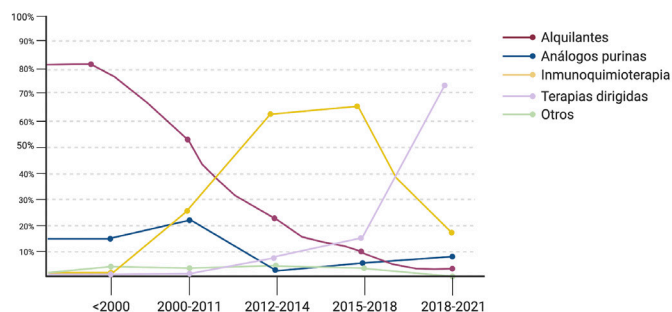
Introducción: En los últimos 10 años se han producido cambios importantes en el tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica (LLC) gracias a la introducción y aprobación de terapias dirigidas. En la actualidad dichas terapias son las recomendadas para el tratamiento de primera línea de la gran mayoría de pacientes con LLC de acuerdo a las principales guías internacionales (ESMO 2021, NCCN 2022). Actualmente hay pocos trabajos que describan el uso de las terapias dirigidas en el tratamiento de primera línea. El objetivo de este estudio es analizar los cambios en los patrones de tratamiento de primera línea en los pacientes con LLC en nuestro centro.

Material y Métodos: Este es un estudio retrospectivo y observacional que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de LLC recogidos en la base de datos de nuestro centro. Se analizaron las principales características clínicas y biológicas en el momento del diagnóstico y antes del primer tratamiento. Los pacientes se clasificaron en 5 grupos según la primera línea de tratamiento recibida: ¹ agentes alquilantes, ² análogos de las purinas, ³ inmunoterapia, ⁴ terapias dirigidas (BTKi, PI³Ki y combinaciones basadas en BCL2i) y ⁵ otros. Los datos se presentan en porcentajes, medianas y rangos intercuartílicos. Se han calculado log-rank y regresión de Cox para el análisis de supervivencias.

Resultados: Se han incluido un total de 780 pacientes diagnosticados de LLC entre los años 1979 y 2022. El 65% eran hombres (507/780) con una mediana de edad al diagnóstico de 69,3 años (60,2-77,4). La mayoría (84%) se diagnosticaron en estadio clínico inicial Binet A/Rai 0-I y un CLL-IPi bajo (48.6%). El 62.4% (323/518), presentaban estado mutado del gen IGHV y el 8,8% (53/601) del (17p).

Con una mediana de seguimiento global de 6,5 años (3,3-11,1), el 40,1% (313/780) de los pacientes requirió inicio de tratamiento. La mediana de edad en el momento del primer tratamiento fue de 69,8 años (60,6-77,5). El 42.9% presentaban estadio Binet C/Rai III-IV; el 9,3% (30/323) se trataron dentro de ensayo clínico. Los agentes alquilantes en monoterapia (clorambucilo) fueron los más usados hasta 2012, y a partir de ese año la inmunoterapia con FCR. Desde 2018 (Figura 1), las terapias dirigidas fueron la estrategia terapéutica más frecuente (72%) frente a la inmunoterapia (28%). Dentro de las terapias dirigidas: un 52% recibieron BTKi y el 20% BCL2i en monoterapia o combinación. Entre los pacientes tratados con inmunoterapia en los últimos 5 años predominaron aquellos con enfermedad de bajo riesgo en el momento del tratamiento (67% con estado mutado del gen IGHV y ningún caso con alteraciones de TP53). En un análisis exploratorio sobre el impacto en la supervivencia de las distintas formas de terapia, con una mediana de seguimiento de 7,5 años (4,7-11,8) aquellos pacientes tratados con terapias dirigidas presentaron una supervivencia libre de progresión más prolongada frente a otros tratamientos (OR 0,16; 0,07-0,35; p<0,0001), sin observarse diferencias en supervivencia global entre ambos grupos (OR 0,83; 0,45-1,54; p=0,56).

Conclusión: En nuestro centro, las terapias dirigidas se han convertido en el tratamiento más utilizado en la LLC, destacando los BTKi seguidos de los BCL2i lo cual refleja el desarrollo histórico y aprobación de estos agentes. Este estudio proporciona información útil para el diseño de estrategias terapéuticas para la LLC tanto en el ámbito asistencial como en ensayos clínicos en nuestro país.



	Alquilantes	Análogos Purinas	Inmunoquimioterapia	Terapias Dirigidas	Otros
<2000	83%	14%	0%	0%	3%
2000-2011	52%	21%	25%	0%	2%
2012-2014	23%	2%	63%	9%	3%
2015-2017	10%	5%	65%	16%	4%
2018-2021	2%	9%	17%	72%	0%

Figura 1. Evolución de los tratamientos de primera línea para la LLC en nuestro centro.

PO-312

ESTUDIO FARMACOGÉNICO SOBRE LA TOXICIDAD DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Labrador Jorge¹, Cuevas Maria Victoria¹, Alonso-Madrigrá Cristina², Garcia-Diaz Covadonga³, Zubiaur Pablo⁴, Azibeiro Raul; Cuevas Beatriz; Alvarez Rodolfo; Diaz-Galvez Francisco Javier; Gonzalez-Lopez Tomas Jose; Alcaraz Raquel⁵, Mejia-Abril Gina⁶, Loscertales Javier; Abad-Santos Francisco; Saiz-Rodriguez Miriam⁵

¹Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ²Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro; ³Complejo Asistencial Universitario de Burgos; ⁴Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; ⁵Fundación Burgos por la Investigación de la Salud, Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos; ⁶Hospital Universitario La Princesa, Madrid

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton que se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) CYP3A. Por otro lado, existe controversia sobre si es sustrato de la glicoproteína-P (P-gp), codificada por ABCB1. La afectación del metabolismo y eliminación del fármaco podría alterar su perfil de seguridad y eficacia. Dado que la presencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) es el principal motivo de interrupción del tratamiento, nos propusimos evaluar la influencia de los polimorfismos en las enzimas metabolizadoras, principalmente el sistema enzimático del CYP3A, y transportadores como la glicoproteína-P (P-gp), codificada por ABCB1, sobre la toxicidad de ibrutinib en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC).

Métodos: Realizamos un estudio post-autorización, observacional, retrospectivo y/o de seguimiento prospectivo en una cohorte de pacientes con LLC tratados con ibrutinib.

Se analizaron 7 polimorfismos en CYP3A, ABCB1, ABCG2 y SLCO1B1 mediante qPCR utilizando ensayos TaqMan® de discriminación alélica en un equipo ViiA7 (ThermoFisher).

Para evaluar la seguridad se recogió la incidencia de acontecimientos adversos y se determinó su causalidad usando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia

Resultados: Se incluyeron un total de 21 pacientes. El 71,4% de los pacientes eran hombres con una edad media de 68,3 años. El índice de Comorbilidad de Charlson fue = 5 en el 67% de los pacientes. La supervivencia a los 10 años se situó en el 27,4%.

Se registraron 83 eventos adversos, de los cuales 45 (54%) se consideraron RAM por su causalidad determinada como posible/probable/definida.

El 81% de los pacientes presentaron toxicidad, siendo las más frecuentes las hemorragias (33,3%), los trastornos musculoesqueléticos (19%), de la sangre y sistema linfático (14,3%) y del sistema nervioso (14,3%). El 20% interrumpió el tratamiento por toxicidad.

Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos analizados se encuentran descritas en la tabla 1. No se encontró asociación significativa.

TABLA 1.- Características demográficas y frecuencias genotípicas de la población de estudio.

Variable	N (%) o media ± DS	Variable	N (%) o media ± DS
Hombres	15 (71,4)	ABCB1 C1236T (rs1128503)	C/C – 5 (25,0)
Mujeres	6 (28,6)		C/T – 12 (60,0)
Edad (años)	69,4 ± 7,9		T/T – 3 (15,0)
IMC	27,2 ± 3,4	ABCB1 G2677T/A (rs2032582)	G/G – 8 (38,1)
CYP3A4*22 (rs35599367)	*1/*1 – 20 (95,2)		G/A+G/T – 10 (47,6)
	*1/*22 – 1 (4,8)		T/T – 3 (14,3)
CYP3A5*3 (rs776746)	*1/*3 – 1 (4,8)	ABCG2 (rs2231142)	G/G – 19 (90,5)
	*3/*3 – 20 (95,2)		G/T – 2 (9,5)
ABCB1 C3435T (rs1045642)	C/C – 1 (4,8)	SLCO1B1 (rs4149056)	T/T – 15 (71,4)
	C/T – 16 (76,2)		T/C – 6 (28,6)
	T/T – 4 (19,0)		

TABLA 2.- Incidencia de reacciones adversas medicamentosas en base a los distintos genotipos.

Gen	Reacciones adversas medicamentosas n (%)	Gen	Reacciones adversas medicamentosas n (%)
CYP3A4*22 (rs35599367)	*1/*1 – 17 (85,0)	ABCB1 G2677T/A (rs2032582)	G/G – 7 (87,5)
	*1/*22 – 0		G/A+G/T – 8 (80,0)
CYP3A5*3 (rs776746)	*1/*3 – 1 (100)		T/T – 2 (66,7)
	*3/*3 – 16 (80,0)	ABCG2 (rs2231142)	G/G – 15 (78,9)
ABCB1 C3435T (rs1045642)	C/C – 1 (100)		G/T – 2 (100)
	C/T – 14 (87,5)	SLCO1B1 (rs4149056)	T/T – 12 (80,0)
	T/T – 2 (50,0)		T/C – 5 (83,3)
ABCB1 C1236T (rs1128503)	C/C – 4 (80,0)		
	C/T – 10 (83,3)		
	T/T – 2 (66,7)		

va entre los polimorfismos en *ABCB1*, *ABCG2*, *SLCO1B1*, *CYP3A4* y *CYP3A5* y la incidencia de RAM, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Se puede observar una ligera tendencia en los sujetos con genotipo mutado de los polimorfismos *ABCB1* C3435T, C1236T y G2677T/A.

Conclusiones: El tratamiento de la LLC presenta una alta tasa de RAM, siendo el principal riesgo las hemorragias. Hasta el momento, no se ha demostrado que los polimorfismos en las enzimas y transportadores implicados en la ruta de ibrutinib afecten sobre la incidencia de RAM en pacientes con LLC, probablemente debido al reducido tamaño muestral de nuestro estudio.

Además de ampliar el tamaño muestral, se medirán las concentraciones plasmáticas de ibrutinib en estado estacionario con el objetivo de correlacionar los niveles de fármaco con los polimorfismos en los genes analizados y la incidencia de RAM.

Financiación: Proyecto financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 2202/A/2020)

PO-313

PIRTOBRUTINIB, UN INHIBIDOR DE BTK NO COVALENTE (REVERSIBLE), ALTAMENTE SELECTIVO EN LLC/LLCP TRATADO PREVIAMENTE: RESULTADOS ACTUALIZADOS DEL ESTUDIO FASE 1/2 BRUIN

Moreno (solo ponente), Carolina¹, Shah Nirav N², Alencar Alvaro J³, Fakhri Bitá⁴, Jurczak Wojciech⁵, Coombs Catherine C⁶, Flinn Ian⁷, Lewis David⁸, Woyach Jennifer A⁹, Pagel John M¹⁰, Lamanna Nicole¹¹, Ghia Paolo¹², Eyre Toby A¹³, Tam Constantine¹⁴, Tsai Donald E¹⁵, Mato

Anthony R¹⁶, Cheah, Chan Y¹⁷, Wierda William G¹⁸, Roeker Lindsey¹⁶, Davids Matthew S¹⁹

¹Department of Hematology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Barcelona (SP); ²Medical College of Wisconsin, Milwaukee (USA); ³Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami (USA); ⁴University of California San Francisco, San Francisco (US); ⁵Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Krakow (PL); ⁶University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill (USA); ⁷Sarah Cannon Research Institute, Nashville (USA); ⁸University Hospitals Plymouth NHS, Plymouth (UK); ⁹The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus (USA); ¹⁰Loxo Oncology at Lilly, Stamford (USA); ¹¹Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York (USA); ¹²Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan (I); ¹³Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Churchill Cancer Center, Oxford (UK); ¹⁴Peter MacCallum Cancer Center, Royal Melbourne Hospital, and University of Melbourne, Melbourne (AU); ¹⁵Loxo Oncology at Lilly, Stamford (USA); ¹⁶Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York (US); ¹⁷Linear Clinical Research and Sir Charles Gairdner Hospital, Perth (AU); ¹⁸MD Anderson Cancer Center, Houston (USA); ¹⁹Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston (USA)

Introducción: Los inhibidores de BTK (iBTK) covalentes han transformado el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas(LLC/LLCP), pero muchos pacientes (pts) requieren de tratamiento adicional. En el estudio fase 1/2 BRUIN, pirtobrutinib, un inhibidor reversible de BTK, alcanzó exposiciones farmacocinéticas que excedieron su IC96, fue bien tolerado y mostró una eficacia prometedora en pts con LLC/LLCP independientemente de la terapia previa, número de líneas terapéuticas previas o el estado mutacional BTK C481.

Métodos: BRUIN es un estudio fase 1/2 multicéntrico (NCT03740529) de pirtobrutinib oral en monoterapia para pts con neoplasias de células B avanzadas que recibieron =2 terapias previas. Objetivo principal del fase 1: determinar la dosis recomendada para el fase 2 (RP2D), cuyo objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los objetivos secundarios incluyeron DdR, SLP, SG, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética. La respuesta se evaluó según los criterios iwCLL 2018 cada 8 semanas a partir del ciclo 3 y cada 12 semanas a partir del ciclo 13, incluyendo la RP con linfocitosis (RP-L). La seguridad se evaluó en todos los pts.

Resultados: A 16 de julio de 2021 se trataron 618 pts con neoplasias de células B (296 LLC/LLCP,134 LCM y 188 otros) con 7 niveles de dosis (25-300mg QD). No se comunicaron TLD ni se alcanzó la DMT (n=618). Como RP2D se seleccionó 200mg QD. Los AAST más frecuentes observados en =15% de pts independientemente de la atribución o el grado fueron fatiga (23%), diarrea (19%), neutropenia (18%) y contusión (17%), siendo el AAST grado =3 más frecuente la neutropenia (14%). Solo 6 pts (1%) discontinuaron debido a AA relacionados con el tratamiento. En 261 pts con LLC/LLCP pretratados con iBTK, la mediana de edad fue de 69 (36-88) y su mediana de líneas terapéuticas previas fue de 3 (1-11). En 252 pts con LLC/LLCP pretratados con iBTK se pudo evaluar la eficacia con una mediana de seguimiento de 9,4 meses (0,3–27,4) (tabla). La mediana de la SLP no fue estimable (IC 95%: 17,0 meses – no estimable) en pts pretratados con al menos iBTK; la mediana de líneas terapéuticas previas=3. La SLP en pts al menos pretratados con iBTKi y BCL2 fue de 18 meses (IC 95%: 10,7 meses– no estimable); la mediana de líneas terapéuticas previas=5. La TRO fue similar en pts que discontinuaron otros iBTK previos debido a progresión o a AA.

Conclusión: Pirtobrutinib mostró una eficacia prometedora en pts con LLC/LLCP altamente pretratados así como en pts con mutaciones BTK C481. Además pirtobrutinib fue bien tolerado. En este congreso de

Pacientes con LLC/LLCP pretratados con iBTK	n=252 pts
TRO (IC 95%)	68% (62-74)
RP	54% (n=137)
RP-L	13% (n=32)
EE	25% (n=62)

AA, acontecimientos adversos; AAST, AA surgidos durante el tratamiento; DMT, dosis máxima tolerada; DdR, duración de la respuesta; EE, enfermedad estable; iBTK, inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton; IC, intervalo de confianza; LLC, leucemia linfocítica crónica; LLCP, linfoma linfocítico de células pequeñas; RP, respuesta parcial; RP-L, RP con linfocitosis; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TLD, toxicidad limitante de dosis; TRO, tasa de respuesta objetiva

All LLC/LLCP patients	n=139 pts
ORR (CI 95%)	63% (55-71%)
PR	50% (69)
PR-L	14% (19)
SD	32% (45)
PD	1% (1)
LLC/LLCP pts pretreated with other iBTK	n=121pts
ORR (CI 95%)	62% (53-71%)

la SEHH se presentan datos actualizados de 126pts nuevos con LLC y 10 meses adicionales de seguimiento.

PO-314

ESTUDIO DE VIDA REAL DEL TRATAMIENTO CON IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO PEQUEÑO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA DE CÓRDOBA

Jiménez Nájjar FJ¹, Olivares Pérez B¹, González Teomiro AC¹, Aparicio Pérez C¹, Aguirre Lora A¹, Fernández de la Mata M¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Introducción: La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en nuestro medio diagnosticada en la edad adulta. Ha adquirido importancia en los últimos años por varios aspectos: el mayor conocimiento de la biología de esta enfermedad y la aparición de terapias dirigidas como ibrutinib, cuyo mecanismo de acción es una inhibición irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), que es una enzima fundamental para la vía de señalización del receptor de las células B.

Material y Métodos: Se ha realizado un estudio observacional y retrospectivo de los 76 pacientes diagnosticados de LLC y linfoma linfocítico pequeño (LLP) en nuestro centro y tratados con ibrutinib desde Noviembre/2015 a Febrero/2022. Se han analizado variables relacionadas con la biología de la enfermedad, datos analíticos, evolución, tasas de respuestas, eventos adversos y curvas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Para la realización de la base de datos y de los análisis estadísticos se ha utilizado el programa IBM SPSS Statistics v.20.

Resultados: Un total de 76 pacientes con LLC o LLP, recibieron tratamiento con ibrutinib, 36 en primera línea (1ªL) (47%) y 40 en recaída/refractariedad (R/R) (53%). El 49% eran ≥70 años. En la **Tabla 1** se detallan las características de los pacientes. En cuanto a las características citogenéticas/moleculares de mal pronóstico, 16 pacientes presentaban delección 17p y 13 pacientes delección 11q determinados por FISH; 7 pacientes tenían TP53 mutado y 25 IGHV no mutado.

7 pacientes progresaron (9%), y 4 sufrieron transformación de Richter (5%). Fallecieron 13 pacientes (17%), 1 por progresión y 2 por transformación de Richter y los 10 restantes por otras causas. A lo largo del periodo de estudio han discontinuado el tratamiento 25 pacientes (33%). La mediana de duración del tratamiento fue de 23 meses (rango 1-71). También se han analizado las interrupciones transitorias del tratamiento y sus causas. Presentaron toxicidad hematológica el 8% de los pacientes y no hematológica el 79% siendo en la mayoría de los casos toxicidades de grado 1-2 (**Tabla 2**). La tasa de respuestas globales fue de un 68,5% (21,1% completas). Con una mediana de seguimiento de 20,8 meses (rango 1-65,5) en 1ª L y de 29,9 meses (rango 1,2-72) en R/R, la mediana de SLP y de SG no se han alcanzado en ninguno de los grupos, siendo la tasa estimada de SLP a los 2.5 años del 75.6% en 1ªL y del 89.2% en R/R, sin encontrar diferencias estadísticas significativas (p=0,129) y la tasa estimada de SG a los 2.5 años del 90,5% en 1ªL y 76.8% en R/R no encontrando tampoco diferencias estadísticamente significativas (p=0,235) (**Figura 1**).

Conclusiones: En la última década se ha adquirido un mayor conocimiento de la LLC, mayormente en mutaciones genéticas, vías de señalización y aspectos inmunológicos, mejorando la comprensión

Parámetro n (%)	1ª L (n=36)	R/R (n=40)
Sexo		
Hombre	22 (61)	22 (55)
Mujer	14 (39)	18 (45)
Mediana de edad	71 (43-86)	69 (51-88)
≥ de 70 años	19 (53)	18 (45)
Histología		
LLC	34 (95)	36 (88)
LLP	2 (6)	5 (12)
RAI III/IV	12 (33)	13 (33)
Filtrado glomerular ml/min. mediana (rango)	72 (17-102)	85 (53-129)
Líneas previas, mediana (rango)	0	1 (1-7)
≥ 3 líneas previas	0	7 (18)
Tipo de línea previa		
QT	0	10 (25)
QT+InmunoQT	0	13 (32)
InmunoQT	0	17 (43)
LDH elevada	13 (36)	12 (30)
B ₂ microglobulina elevada	26 (81)	30 (88)

de la misma y dando lugar a la aparición de terapias dirigidas, como los inhibidores de la BTK, que han revolucionado esta enfermedad. Los resultados de la serie de 76 pacientes de vida real de nuestro centro tratados con ibrutinib tanto en 1ªL como en R/R, en un periodo de casi 7 años, son superponibles a los de la literatura, tanto en cuanto a eficacia, como en seguridad, con medianas de SLP y de SG no alcanzadas, con una muy baja incidencia de eventos adversos grado 3/4.

PO-315

VENETOCLAX Y OBINUTUZUMAB EN 1ª LÍNEA EN PACIENTES CON LLC. EXPERIENCIA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO CHUIMI DE LAS PALMAS.

Losada Castillo MC¹, Ortega Nadal P¹, Guedes Mesa S¹, Morales Ruiz, Y¹, Fernández Martín, R¹, Lemes Quintana C¹, Rodríguez Pérez L¹, Morales Espino E¹, González San Miguel JD¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: BCL-2 es una proteína reguladora de la apoptosis cuya hiperexpresión en la LLC favorece la supervivencia de las células tumorales y su resistencia farmacológica. Aunque tenemos experiencia con la terapia selectiva anti-BCL-2, venetoclax en monoterapia o combinado con Rituximab en pacientes refractarios/recaídos, recientemente se ha aprobado su uso en 1ª línea (1L) en combinación con Obinutuzumab para todo tipo de pacientes.

Métodos: Entre febrero 2021 y febrero 2022, 8 pacientes con LLC previamente no tratada recibieron Venetoclax-Obinutuzumab en 1L. La edad media era de 60 años (44-85). El 62.5% presentaba comorbilidades (3 HTA, 1 DM y 2 cardiopatía) el 100 % ECOG 0 y 25% CIRS >6. El 88% eran estadios II Rai y B Binet. El 50% presentaba CLL-IPi de riesgo intermedio y 50% de riesgo alto. 5 pacientes presentaban IgVH no mutada, 1 del(11q), ninguno TP53/del(17p), 1 Trisomía 12 y 3 del(13q). 7 iniciaron tratamiento por duplicación en la cifra de leucocitos en menos de 6 meses, 5 presentaban esplenomegalia masiva y 7 crecimiento ganglionar progresivo y/o masa bulky. Ningún paciente presentó anemia o trombopenia al diagnóstico, afectación extranodal o síntomas B. Todos se trataron ambulatoriamente sin complicaciones salvo una reacción infusional leve al Obinutuzumab.

Resultados: Los resultados son preliminares dado el corto seguimiento, sólo un paciente ha finalizado el esquema. En la reevaluación tras la terapia combinada el 100% obtuvo respuesta hematológica completa y el 100% de los 4 pacientes reevaluados respuesta radiológica completa. La EMR fue positiva débil en el 100% tras la terapia combinada y negativa a los 3 meses de fin para el único paciente que completó venetoclax. El 100% presentó infección por SARS CoV-2, leve y 1 paciente con neumonía. 5 pacientes (62.5%), presentaron efectos adversos leves (100% epigastralgias, 37.5% ITU y 37.5% astenia). 4 pacientes (50%) presentaron efectos adversos grado III-IV, 1 neutropenia severa en la fase de escalada, 1 neumonía por SARS CoV-2, 1 diarrea y el cuarto IAM. Estos precisaron interrupción del tratamiento, reiniciándose a dosis inferiores (300mg/día).

Discusión: Nuestro seguimiento es limitado para valorar supervivencia, pero suficiente para analizar tolerancia. Los efectos adversos observados fueron concordantes con los ensayos. Se revisó la base de Notificación de Eventos Adversos (FAERS) para eventos cardiacos informados con ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax e idelalisib, siendo la mortalidad global asociada, mayor con venetoclax (29,4%), pero el IAM una complicación excepcional del mismo. Quizás existe una vigilancia cardiaca menos estricta en este grupo comparada con los IBTKs. Asimismo, cabe mencionar el papel del COVID-19 como promotor de

Características de los pacientes	n (%)
Mediana de edad (Rango)	60 (44- 85)
Sexo (V/M)	6 (75%) / 2 (25%)
Comorbilidades	
HTA	3 (38%)
DM	1 (13%)
Cardiopatía (FA, ICC, BCRHH)	2 (25%)
Ninguna	5 (63%)
ECOG	
0-1	8 (100%)
> 2	-
CIRS	
< 6	7 (88%)
> 6	1 (13%)
CICr	
< 70	1 (13%)
> 70	7 (88%)
RAI:	
Bajo I	1 (13%)
Intermedio II	7 (88%)
Ato III-IV	-
BINET:	
A	1 (13%)
B	7 (88%)
C	-
Estado mutacional IgVH	
Mutado	3 (38%)
No mutado	5 (63%)
Citogenética	
Favorable: del(13q)	3 (38%)
Intermedia: +12	1 (13%)
Adversa:	
del(17p)/TP53	-
del(11q)	2 (25%)
CLL-IPI	
Riesgo bajo	-
Riesgo intermedio	4 (50%)
Riesgo alto	4 (50%)

la enfermedad tromboembólica arterial y venosa, debido al síndrome inflamatorio que determina un estado de hipercoagulabilidad.

Conclusión: Nuestros resultados a corto plazo fueron superponibles a los de los ensayos clínicos, pero precisamos un seguimiento más prolongado para valorar supervivencia. Se necesitarán estudios adicionales para identificar los grupos de alto riesgo que se beneficiarían de una vigilancia cardiovascular estricta tras iniciarse Venetoclax.

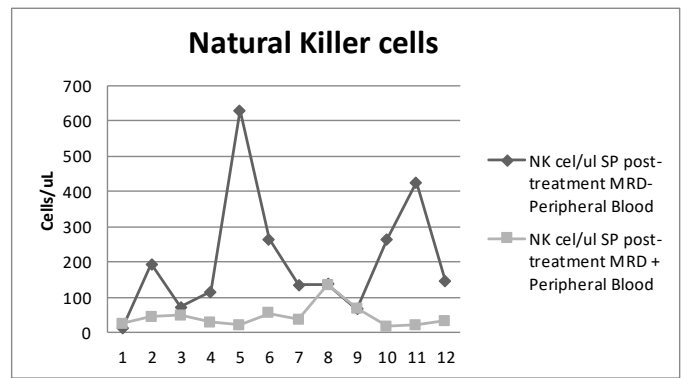
PO-316

ALTOS NIVELES DE CÉLULAS NK AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO SE ASOCIAN CON ENFERMEDAD RESIDUAL NEGATIVA EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Larreina Pérez J¹, García Muñoz R¹, Feliú J¹, Farfán Quiroga G¹, Nájera Irazu Mj¹, Hermosilla Fernández, M¹, Campeny Nájara A¹, Hernández Pérez Pm¹, Alberdi Ballina J¹, Herrera-Pérez P¹, Esteban Figuerola, A¹, Rabasa Baraibar Mp¹, Barrio Terrazas Ep¹, Soilán Saco, J¹, Ramírez Vilariño G¹

¹h. San Pedro Logroño

Introducción: Las células antitumorales por excelencia son las células NK, ya que ningún linfocito posee los cuatro pilares fundamentales de la inmunoterapia antitumoral, como son: la secreción de citoquinas antitumorales¹, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos², la expresión de ligando de Fas³ y la secreción de perforinas y granzimas⁴. Ni siquiera las células CAR-T, con su costoso proceso de fabricación, poseen tan alta versatilidad y efectividad como las células NK. Desafortunadamente la cantidad de células NK en sangre periférica varía del 4.5% al 30% de los linfocitos en



adultos. Estas células aumentan con la edad, de modo que la utilización de anticuerpos anti-CD20 tipo II con glico-ingeniería en estos pacientes dirige las NK hacia las células tumorales CD20+ para su destrucción, de igual manera que las células CAR-T expresan un dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo como receptor dirigido contra las células tumorales. En la evaluación de respuesta postratamiento en la LLC, la enfermedad mínima residual (EMR) es un objetivo importante y su obtención es predictiva de supervivencia libre de progresión (SLP) y de supervivencia global (SG), independientemente del tratamiento utilizado (combinación de anti-CD20 con quimioterapia o inhibidores de BCL-2, inhibidores de BTK, etc...). **Nuestra hipótesis es que los pacientes con un incremento en el número de células NK al finalizar el tratamiento presentarán una respuesta más profunda y con más EMR negativa que los pacientes con una cantidad inferior de NK.**

MÉTODOS: Dividimos nuestra población en un grupo de pacientes que al finalizar el tratamiento tenían una EMR positiva y se comparan con otros que presentan EMR negativa, analizando el número de células NK en ambos grupos en ese momento. Se realizó un análisis por inmunofenotipo de la EMR en SP o MO, y de células NK al finalizar el tratamiento. Se utilizó la U-Mann-Withney como test estadístico no paramétrico para estimar las diferencias estadísticas entre el número de NK de los pacientes que habían alcanzado EMR- en comparación con los pacientes con EMR +.

Resultados: De 34 pacientes a los que se les realizó el análisis de la EMR solo 24 tenían determinaciones de NK al finalizar el tratamiento. La mediana de edad de los pacientes del estudio fue 74 años. El 75% de los pacientes habían recibido Obinutuzumab, 8% Rituximab, 12% quimioterapia y solo 4% recibió alemtuzumab, ibrutinib o venetoclax. La mediana de NK en los pacientes con EMR negativa fue de 141 NK/mm³ frente a 35 NK/mm³ en los pacientes con EMR positiva ($p=0.002$).

Conclusiones: Los resultados sugieren que una cifra normal o un incremento en el número de células NK al finalizar el tratamiento se asocia con una mayor profundidad de la respuesta y estado de EMR negativa.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. *SIS Group

PO-317

COMORBILIDADES Y SEGUNDAS NEOPLASIAS EMPEORAN LA SUPERVIVENCIA DE LOS ENFERMOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE CASTILLA LA MANCHA: RESULTADOS PRELIMINARES

Nuevo López Irene¹, Martínez Moya María Dolores², Muñoz Gama, Ana María³, Díaz Jordán Bolívar⁴, López Riñón Mónica María⁵, Lerma Verdejo Ana², Gil Pérez Ángela¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, Del Rey Luján Ana Dolores⁶, Perona Blázquez Álvaro⁷, Martínez Velandia Angélica⁸, Torres Jiménez Williana⁹, Picó Rico Lorena¹⁰, Juan Carlos Castillo Rosas¹¹, Arias Arias Ángel¹⁰, Cabero Becerra Martín¹⁰

¹Hospital Universitario de Guadalajara; ²Hospital Nuestra Señora del Prado - Talavera de la Reina; ³Hospital Virgen de la Salud - Toledo; ⁴Hospital General de Valdepeñas; ⁵Hospital General de Tomelloso; ⁶Hospital de Hellín; ⁷Hospital General de Almansa; ⁸Hospital Santa Bárbara - Puerto LLano; ⁹Hospital Virgen de la Luz - Cuenca; ¹⁰Complejo Hospitalario La Mancha Centro - Alcázar de San Juan; ¹¹Hospital Universitario de Ciudad Real

Introducción: Pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) se caracterizan por una incidencia y pronóstico heterogéneo, frecuente en población anciana (68% >65 años). Recientemente, un mayor conocimiento de la biología, estatus funcional y del comportamiento genético (TP53/del17p y situación mutacional de la IgHV) permite seleccionar el tratamiento adecuado, mejorando respuestas clínicas y evitando toxicidad innecesaria. Por otro lado, las segundas neoplasias malignas son complicaciones frecuentes en pacientes con LLC, los defectos inmunológicos secundarios a la LLC y esquemas terapéuticos con análogos de las purinas, fludarabina y alquilantes se han sugerido como principales causas. Sin embargo, en España, tenemos poblaciones con características diferentes en un mismo territorio. Por tanto, decidimos unir cohortes de diferentes zonas de Castilla La Mancha para actualizar el conocimiento previo de nuestros pacientes.

Pacientes y métodos: Estudio observacional-retrospectivo, de ámbito regional y multicéntrico. Se recogieron las características demográficas, clínicas y citogenéticas de un total de 99 pacientes con nuevo diagnóstico de LLC que recibieron tratamiento desde enero de 2015 hasta diciembre del 2020, en 5 hospitales del área sanitaria de Castilla La Mancha (Guadalajara, Toledo, Valdepeñas, Tomelloso, y Talavera de la Reina). Se utilizaron curvas de supervivencia: método Kaplan-Meier. Medidas de asociación; prueba Chi-cuadrado y regresión de Cox para análisis multivariante. Significación estadística $p < 0,05$.

Resultados: La media de edad al diagnóstico de la cohorte fue de 67,2 años (DE: 10.9; rango: 8-88), y se observó una asociación significativa del riesgo de muerte con la edad al diagnóstico ($p=0,001$), encontrando un mayor riesgo de mortalidad a partir de los 70 años. La cohorte se constituyó por 65 hombres (65.7%) y 34 mujeres (34.3%). El poseer comorbilidades presentó un mayor número de pacientes fallecidos, aproximándose a la significación estadística ($p=0,055$). Del mismo modo, el diagnóstico de defectos inmunológicos como anemia hemolítica autoinmune (AHAI) aumento el porcentaje de fallecimientos en nuestra cohorte, sin ser significativo ($p=0,060$). Llamativamente se observó una mayor mortalidad en pacientes en los que se utilizó en algún momento los tratamientos dirigidos, a diferencia de los que sólo se trataron con inmunquimioterapia, pero esta asociación no resultó significativa. Sólo 17 pacientes

tuvieron una segunda neoplasia y presentaron una mayor mortalidad que el resto ($p=0,019$), siendo las neoplasias más frecuentes el cáncer de piel y de colon. Por otro lado, sólo se observaron 2 pacientes en la cohorte con transformación Richter. No se encontraron asociaciones significativas entre la mortalidad y los biomarcadores más frecuentes: del 13q, trisomía 12, del 11q, del 17p, estado del IgHV, y mutaciones del TP53. En el análisis multivariante de mortalidad, se incluyeron como variables independientes: edad al diagnóstico, género, asociación con AHAI, delección 11q, y del 17p, las cuales se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de muerte (ver tabla 1). La supervivencia global fue de 248,98 meses (rango: 200,98 – 296,98). Pacientes tratados con medicación de acción directa vivieron 107 meses menos y pacientes con más comorbilidades vivieron 118 meses menos, ambos sin significancia estadística, y aquellos con segundas neoplasias, vivieron 240 meses menos de manera significativa ($p=0,045$) (Ver Gráfico 1).

Conclusiones: Los pacientes con mayores comorbilidades y segundas neoplasias tienen un mayor riesgo de muerte tras el diagnóstico de LLC. En nuestra cohorte tuvieron una mayor mortalidad los pacientes que se trataron con medicamentos de acción directa, posiblemente al ser tratamientos escogidos en líneas sucesivas y ser pautados en más pacientes con LLC con riesgo citogenético de mal pronóstico.

PO-318

DEBUT DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA DE BRUTON

González Rodríguez Lucía¹, Iglesias Domínguez Laura; Domínguez Muñiz, Óscar; Winsnes Espen Arnesen; Rodríguez Esteban Carmen; Ocampo Martínez Raquel; Albo López María del Carmen

¹Hematología. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

Introducción: La Leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia de linfocitos maduros proliferantes en sangre periférica (SP), en médula ósea (MO) y en los tejidos linfoides, con rara afectación extramedular, siendo el sistema nervioso central (SNC) una de las localizaciones más frecuentes.

Métodos: Se presenta un caso clínico de LLC que debuta con pérdida de visión por afectación neoplásica de la vía óptica.

Resultados: Varón de 66 años, a estudio por pérdida brusca de visión en el ojo izquierdo, con severa afectación de la vía óptica bilateral y disminución de las fibras nerviosas en la tomografía de coherencia óptica (OCT). Valorado por Oftalmología como hallazgos no sugestivos de neuropatía óptica isquémica anterior típica, y descartadas las enfermedades desmielinizantes como posibles causas de la neuropatía óptica.

Se objetivó linfocitosis de $21.400 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, sin citopenias asociadas, con estudio bioquímico, ferrocínético, tiroideo y autoinmune dentro de la normalidad. Los marcadores como la B2-microglobulina y la velocidad de sedimentación globular estaban elevadas mientras que la lactato deshidrogenasa era normal. El paciente no presentaba síntomas B ni

Tabla 1. Análisis multivariante de mortalidad

	HR (IC 95%)	Valor p
Edad al diagnóstico	1,180 (1,095 – 1,271)	<0,001
Género (Femenino vs. Masculino)	4,950 (1,583 – 15,474)	0,006
AHAI	32,359 (7,034 – 148,854)	<0,001
del 11q	3,899 (1,094 – 13,892)	0,036
del 17p	4,868 (1,125 – 21,062)	0,034

HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalo de confianza; p = regresión de Cox.

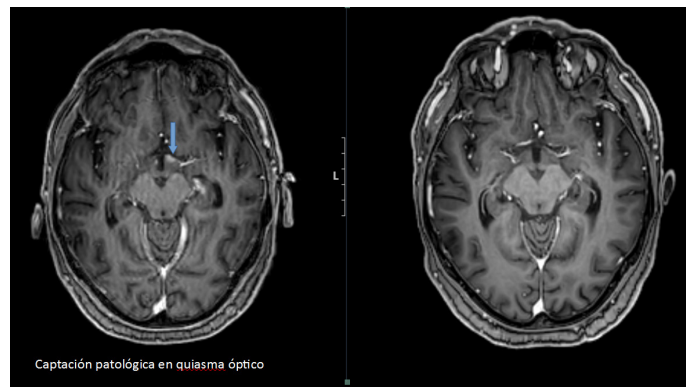
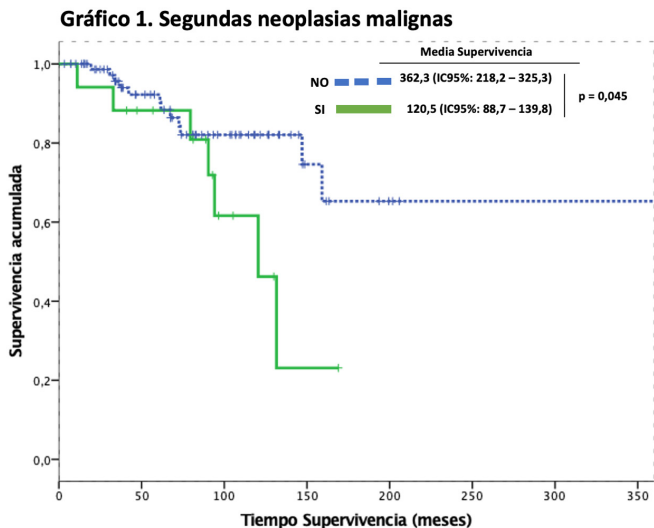


Imagen 1: RMN cerebral con infiltración patológica a nivel del quiasma óptico y respuesta completa en RMN de control a los seis meses del inicio de inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (BTK).

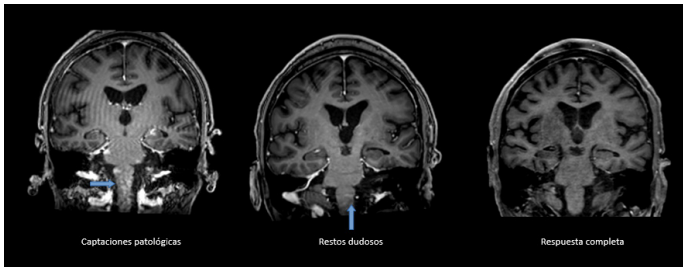


Imagen 2: RMN cerebral al diagnóstico con lesiones patológicas en bulbo, restos dudosos a los seis meses del inicio de inhibidores de BTK y respuesta completa a los dieciocho meses.

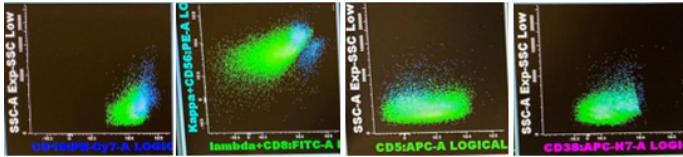


Imagen 3: Inmunofenotipo por citometría de flujo del LCR, compatible con infiltración por LLC.

otra clínica significativa. En la tomografía computarizada se visualizaron múltiples adenopatías patológicas de pequeño tamaño en todos los territorios ganglionares.

Al microscopio presentaba linfocitosis de aspecto maduro con abundantes centrocitos en SP e infiltración linfocitaria masiva en MO. El inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF) fue compatible con LLC sin datos de transformación a linfoma de alto grado. El estudio citogenético mostró trisomía del cromosoma 12, TP53 mutado e IgHV no mutado. Por lo que fue diagnosticado de LLC RAI I, Binet B, IPI 9 puntos (muy alto riesgo), sin criterios de tratamiento en ese momento.

La Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral evidenció lesiones patológicas a nivel de bulbo, ventrículos laterales, quiasma y nervio óptico izquierdo. El análisis del líquido cefalorraquídeo mediante CMF detectó infiltración por linfocitos neoplásicos similares a los identificados en SP. El resto de estudios del LCR como la PCR film array y los anticuerpos anti-NMO, anti-MOG y anti-CV2 (onconeuronales) fueron negativos.

Dados los hallazgos patológicos en el LCR y en la RMN cerebral, junto con la exclusión de otras patologías no hematológicas, se concluyó afectación del SNC por LLC. Se empezó Ibrutinib (420 mg al día), con mejoría clínica progresiva y normalización de las pruebas de imagen (OCT y RMN cerebral) a los seis y a los dieciocho meses del inicio del tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (BTK).

Conclusiones: La afectación sintomática del SNC por LLC, especialmente su debut como neuropatía óptica, es infrecuente. Su diagnóstico es complejo y en general de exclusión dada la heterogeneidad clínica y los hallazgos inespecíficos en las pruebas de imagen. No obstante, debe contemplarse en el diagnóstico diferencial, para inicio rápido de tratamiento por ser una causa tratable de ceguera irreversible.

No existe consenso terapéutico en la actualidad y los esquemas usados hasta el momento con quimioterapia convencional sistémica e intratecal aportan supervivencias muy cortas. El uso de inhibidores de BTK podrían cambiar el paradigma de la enfermedad por su conocido paso a través de la barrera hematoencefálica.

PO-319

EL EJE BTLA/HVEM INDUCE LA INMUNOSUPRESIÓN DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO Y SE ASOCIA A MAL PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

García-Torre Alejandra¹, Sordo-Bahamonde Christian², Lorenzo-Herrero Seila³, Martínez-Pérez Alejandra³, Aguilar-García Candelaria³, González-Rodríguez Ana Pilar⁴, Payer Ángel⁴, González-García Esther⁵, López-Soto Alejandro⁶, González Segundo³

¹Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA); ²Departamento de Biología Funcional, Inmunología (Universidad de Oviedo). Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). ISPA; ³Departamento de Biología Funcional, Inmunología (Universidad de Oviedo). IUOPA. ISPA; ⁴Servicio de Hematología (Hospital Universitario Central de Asturias). IUOPA. ISPA; ⁵Servicio de Hematología (Hospital Universitario de Cabueñes); ⁶Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (Universidad de Oviedo). IUOPA. ISPA

Uno de los mecanismos por el cual el sistema inmune lleva a cabo su respuesta antitumoral es la expresión de moléculas inhibidoras y estimuladoras conocidas como *checkpoints* que regulan vías clave para un correcto funcionamiento de dicha respuesta. Sin embargo, es característico de muchos tumores evadir esta respuesta induciendo la disregulación de receptores *checkpoint* y sus ligandos tanto en células inmunes como en las tumorales. Precisamente, la inmunosupresión es un sello distintivo de los pacientes con **leucemia linfocítica crónica** (LLC). A pesar de los resultados alentadores de las terapias basadas en el bloqueo de *checkpoints* como PD-1 y CTLA-4, no se han observado beneficios clínicos en la LLC. Por ello, nuestro objetivo es estudiar el eje BTLA/HVEM como posible marcador pronóstico y diana terapéutica para revitalizar las respuestas antitumorales en pacientes con LLC.

Para llevar a cabo el estudio, se evaluó la expresión de BTLA/HVEM tanto en células leucémicas como en células NK y linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ de muestras de pacientes con LLC y donantes sanos mediante citometría de flujo. Además, se realizó un estudio *in silico* de datos de RNAseq para analizar la expresión de BTLA y HVEM en pacientes con LLC. Por otro lado, fueron evaluados los niveles séricos de BTLA soluble (sBTLA). Finalmente, se empleó el anticuerpo monoclonal bloqueante anti-BTLA para determinar la relevancia del eje BTLA/HVEM en el recuento de células leucémicas, la producción de citocinas y las respuestas antitumorales mediadas por células NK y linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ mediante citometría de flujo y ensayo de calcéina-AM.

Los resultados obtenidos muestran que existe un incremento en la expresión de BTLA tanto en las células leucémicas como en las NK y en los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ de pacientes con LLC, mientras que se observó una reducción de HVEM en las células leucémicas, lo que se correlacionó con una disminución de la supervivencia global. El aumento de la expresión de la superficie de BTLA en las células NK se asoció con un peor pronóstico de los pacientes. Además, también se observó que en aquellos pacientes con mayor expresión de BTLA en sus linfocitos CD4⁺ se produce una disminución en el tiempo libre hasta el tratamiento. Por otro lado, se detectaron niveles elevados de sBTLA en el suero de pacientes con LLC, los cuales se correlacionaron con factores de mal pronóstico y un tiempo hasta el tratamiento más corto. Finalmente, el bloqueo de BTLA restauró, al menos en parte, las respuestas antitumorales mediadas por células NK, promoviendo un descenso en el recuento de las células leucémicas, así como la producción de IFN- γ y la citotoxicidad mediada por células NK *in vitro*. Además, también se observó un aumento de la capacidad citotóxica de los linfocitos CD8⁺.

En general, este estudio saca a la luz el papel del eje BTLA/HVEM en la supresión de las respuestas inmunitarias mediadas por células NK y linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en la LLC y su impacto en el pronóstico del paciente, lo que sugiere que el eje BTLA/HVEM puede ser un objetivo terapéutico potencial en esta enfermedad.

PO-320

NEUROPATÍA CRANEAL MÚLTIPLE COMO DEBUT DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Pimentel Villar María Amparo¹, De León Marcano Emil¹, Baena Cubero Ángela¹, López López Juan Antonio¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: La neuropatía craneal múltiple es infrecuente y su diagnóstico etiológico es difícil. La afectación sintomática del sistema nervioso central (SNC) en la leucemia linfática crónica (LLC) es un hallazgo muy raro, encontrándose en menos del 1% de los pacientes. Sin embargo, estudios post-mortem han demostrado que dicha incidencia es mayor a la esperada y que, por lo tanto, en muchos casos podría ser asintomática.

Presentamos un caso de neuropatía craneal múltiple secundaria a meningitis infiltrativa por linfocitos B clonales, en el que se realizó diagnóstico de LLC.

Caso clínico: Hombre de 73 años, con antecedentes personales de cáncer de próstata de bajo grado en remisión completa tras radioterapia. Acude a urgencias de su hospital por diplopía binocular e inestabilidad en la marcha; también refiere disfonía progresiva de un mes de evolución, febrícula intermitente, cefalea y pérdida de peso. Se realiza TAC craneal, que no muestra alteraciones, y se ingresa para estudio. En la analítica destaca leucocitosis de 34.300/mm³ con linfocitosis 24.750/mm³, sin otras alteraciones. Es valorado por Oftalmología y se diagnóstica de parálisis incompleta del III par craneal derecho con afectación del oblicuo inferior y de los rectos medial, inferior y superior, sin afectación pupilar. En los días posteriores comienza con hiperestesia a nivel del mentón y disfagia a sólidos y líquidos, en relación con paresia del XII par craneal bilateral, que requiere colocación de sonda nasogástrica (SNG). Es derivado a nuestro hospital para valoración por Neurología. Se solicita RM craneal, que muestra hallazgos inespecíficos, orientando el diagnóstico diferencial hacia afectación tumoral secundaria a proceso linfoproliferativo, metastásico prostático (dados los antecedentes) o proceso inflamatorio/infeccioso (imagen 1). En el TAC Body no se hallaron alteraciones. Se realiza punción lumbar y se envía muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) para citometría de flujo (CMF), donde se detecta la presencia de población linfocitoide B clonal que expresa marcadores CD19/CD20/Kappa (imagen 2). Se realiza CMF de sangre periférica, siendo compatible con LLC (imagen 3). En el estudio mutacional se encontró IGHV no mutado y del17p13(p53) no mutada. Finalmente,

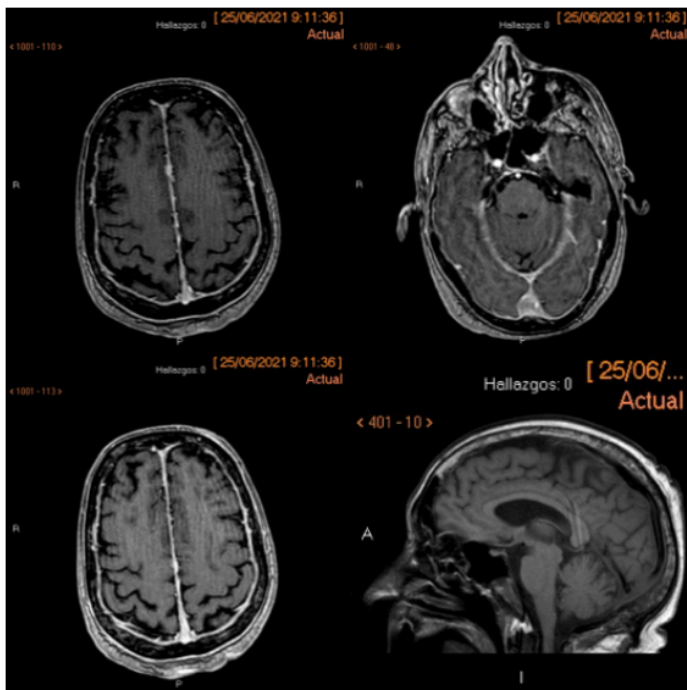


Imagen 1. RM craneal: moderado engrosamiento y realce **dural** homogéneo y difuso, de predominio **frontoparietal**, en la hoz cerebral, **temporal**, margen posterior del **clivus**, porción superior de los senos cavernosos y ala menor **estenoidal** izquierda. Engrosamiento y realce **pseudonodular paquimeningeo** en la **tórula**, de unos 17 mm de eje mayor, con leve restricción de la difusión. Alteración difusa y **parciosa** de la intensidad de señal de la médula ósea de la base del cráneo e **intradiploica** en secuencias potenciadas en T1. Hallazgos **inespecíficos**, en el diagnóstico diferencial cabría considerar afectación tumoral secundaria a proceso **linfoproliferativo** o **metastásico** prostático dados los antecedentes, proceso inflamatorio (**neurosarcoidosis**) o infeccioso (sin evidente afectación **intraxial**).

Imagen 2. Inmunofenotipo de LCR.

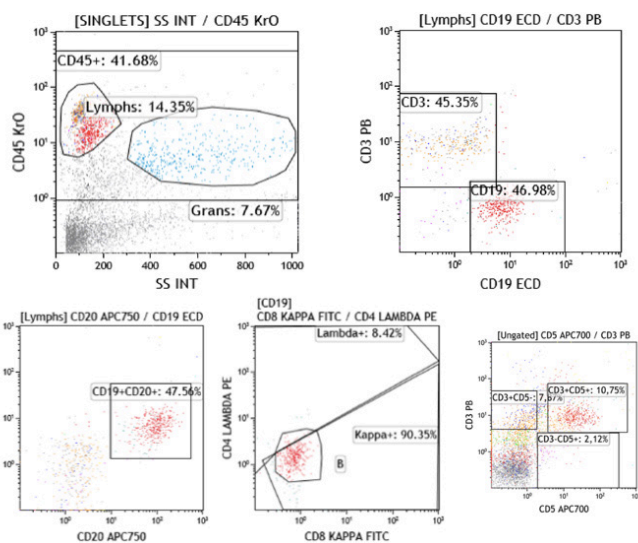
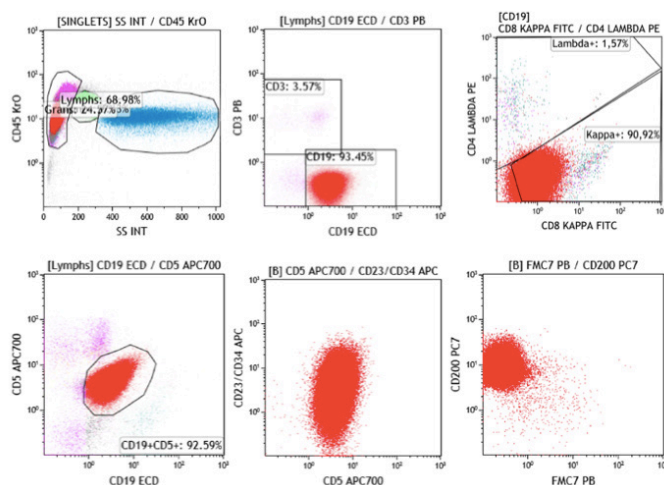


Imagen 3. Inmunofenotipo de sangre periférica.



dada la edad y comorbilidades de la paciente, se inicia tratamiento con corticoides e inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton (Ibrutinib). La evolución inicial fue favorable, desapareciendo la diplopía y con mejoría progresiva de la dificultad deglutoria, por lo que pudo ser dado de alta hospitalaria. Sin embargo, aun pendiente de reevaluación por pruebas de imagen y de LCR, reingresa por disfagia severa neurológica, desnutrición, candidiasis e infección respiratoria, con evolución tórpida y finalmente fallece.

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 que puedan predecir dicha afectación, así como la falta de estandarización de opciones terapéuticas, dificultan el manejo de estos pacientes.

Ibrutinib se utiliza en linfoma de células del manto y en enfermedad de Waldenström con afectación del SNC ya que cruza la barrera hematoencefálica. Asimismo, publicaciones recientes de series de casos describen una respuesta completa y eliminación duradera de la enfermedad en el LCR en pacientes tratados con Ibrutinib.

PO-321

EL ÍNDICE CLL-IPI PIERDE LA CAPACIDAD PREDICTIVA EN PACIENTES CON LLC EXPUESTOS POR PRIMERA VEZ A IBTK O IBCL2; DATOS EN VIDA REAL

Marquet Palomanes Juan¹, Martín Moro Fernando¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Lario Arribas Ana¹, Roldán Santiago Ernesto¹, Rodríguez Martín Eulalia¹, Herrera Puente, Pilar¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: El índice pronóstico CLL-IPI ha sido validado en la era de la quimio-inmunoterapia para predecir la supervivencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). Sin embargo, su utilidad en pacientes que reciben fármacos orales dirigidos es aún incierto. El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad del CLL-IPI para predecir la supervivencia en pacientes con LLC que son expuestos por primera vez a fármacos orales dirigidos.

Métodos: Se han recogido de forma retrospectiva (años 2016 a 2021) los datos de pacientes que reciben por primera vez inhibidores de BTK o BCL2 como tratamiento para la LLC tanto en primera como en sucesivas líneas. Se analizaron los parámetros que permiten calcular el índice CLL-IPI estratificando a los pacientes en 4 grupos de riesgo. Se excluyeron los pacientes en los que no fue posible calcular el CLL-IPI. Se compararon los eventos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) mediante la prueba de log-rank para varias categorías. Se utilizó un modelo construido con la regresión de Cox utilizando el CLL-IPI como predictor para comparar los riesgos entre grupos. La SLP fue definida como pérdida de la mejor respuesta alcanzada independientemente de que el paciente requiriera o no tratamiento, o muerte por cualquier causa.

Resultados: Se recogieron datos de 70 pacientes cuyas características se describen en la Tabla 1. La media de seguimiento de los pacientes fue de 2,2 años (0,3 – 6,4). Los datos de supervivencia se muestran en la figura 1. La probabilidad estimada de SLP de la cohorte global fue del

78% a los 2 años y del 55% a 4 años. La probabilidad de SG fue del 86% y 60% a 2 y 4 años respectivamente. La figura 2 muestra la SLP y SG de la cohorte estratificada por las 4 categorías del CLL-IPI. Para la comparación de eventos entre las categorías se eliminó la categoría de bajo riesgo ya que únicamente contenía un sujeto. Las pruebas globales de la prueba log-rank para los grupos de CLL-IPI resultaron no significativas ($p=0,84$) para SLP y para SG ($p=0,52$). La regresión de Cox para predecir el riesgo de SLP (utilizando el r. intermedio como categoría de referencia) observó una HR=0,9 (0,2-3,9) para alto riesgo y HR=0,84 (0,1-4,6) para riesgo muy alto; con una p global del modelo de 0,98. De manera exploratoria, se llevó a cabo un subanálisis en los pacientes tratados en primera línea ($n=38$) estratificados por el CLL-IPI, que tampoco mostró diferencias entre grupos del CLL-IPI para SLP y SG ($p=0,89$ y $p=0,48$ respectivamente).

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes expuestos por primera vez a iBTK o iBCL2 la estratificación del riesgo a través del CLL-IPI no fue predictora de SLP o SG. Contamos con la limitación de que nuestra cohorte se compone de pacientes tratados tanto en primera como en sucesivas líneas, sin embargo, el subanálisis en pacientes tratados en primera línea tampoco observó diferencias en la estratificación del riesgo. Deben llevarse a cabo estudios con una mayor cantidad de pacientes, con seguimiento más prolongado y en poblaciones homogéneas de cara a establecer la idoneidad del CLL-IPI como un índice adecuado en pacientes tratados con fármacos dirigidos.

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

Tabla 1. Características de los pacientes

Características de los pacientes (n=70)	
Edad (años)	
Media:	71 (34-90)
>65 años:	52 (74%)
Sexo:	
Masculino:	51 (73%)
Femenino:	19 (17%)
Estadio de Rai:	
II:	39 (56%)
III:	10 (14%)
IV:	21 (30%)
Estadio de Binet:	
B:	39 (56%)
C:	31 (44%)
Estado mutacional IgHV:	
Mutada:	6 (9%)
No mutada:	64 (91%)
Del17p:	
No deleción:	58 (83%)
Deleción:	12 (17%)
TP53:	
No mutado:	55 (79%)
Mutado:	15 (21%)
Beta2 microglobulina (mg/l):	
<3,5:	17 (25%)
>3,5:	53 (75%)
CLL-IPI:	
Riesgo bajo (0-1):	1 (1%)
Riesgo intermedio (2-3):	7 (10%)
Riesgo alto (4-6):	47 (67%)
Riesgo muy alto (7-10):	15 (22%)
Línea de tratamiento:	
Primera:	38 (54%)
Segunda y sucesivas:	32 (46%)
Tratamiento:	
iBTK:	61 (87%)
Venetoclax + antiCD20:	9 (13%)

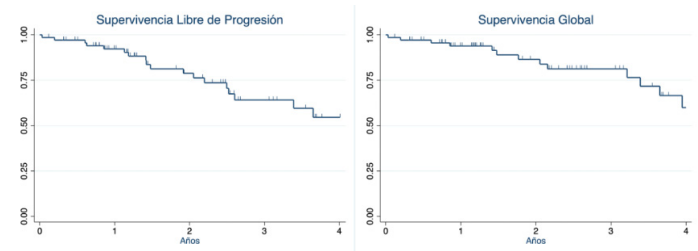


Figura 1. Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global de la cohorte total a 4 años.

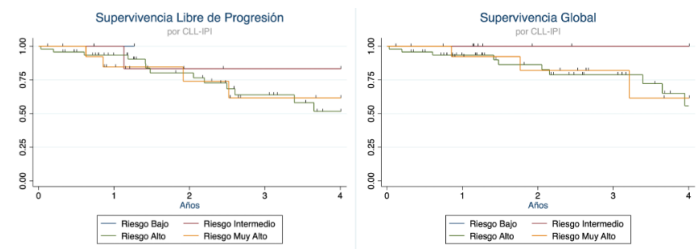


Figura 2. Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global de la cohorte estratificada por las categorías del CLL-IPI.

PO-322

EVENTOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO PEQUEÑO. ANÁLISIS RETROSPECTIVO.

Olivares-Pérez B¹, Jiménez-Nájjar FJ¹, Aparicio-Pérez C¹, González-Teomiro AC¹, Pacheco-Reyes A¹, Fernández de la Mata M¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía

Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosin-kinasa de Bruton, que es una enzima fundamental en la vía de señalización del receptor de la célula-B. Ibrutinib ha revolucionado el manejo de la LLC, aumentando la SLP y la SG, incluso en pacientes con características citogenéticas/moléculares de alto riesgo. Los eventos adversos más frecuentes asociados a tratamiento con ibrutinib son las infecciones, hemorragias, y eventos cardiovasculares (EC). Ibrutinib aumenta el riesgo de desarrollar FA e HTA y están más predispuestos aquellos pacientes con más comorbilidades previas al tratamiento, así como los de mayor edad. Se han incluido 76 pacientes diagnosticados en nuestro centro y tratados con ibruti-

nib desde Nov/15 a Feb/22. Se han recogido variables relacionadas con la biología de la enfermedad, comorbilidades cardiovasculares de los pacientes previas al inicio de ibrutinib, fármacos prescritos dirigidos a tratar los factores de riesgo cardiovascular, los eventos adversos cardiovasculares acontecidos durante el tratamiento y el manejo que se hizo de ellos. Para la realización de la base de datos y de los distintos análisis estadísticos se ha utilizado el programa IBM SPSS Statistics v.20. Un total de 76 pacientes diagnosticados de LLC/LLP recibieron tratamiento con ibrutinib, 36 (47,3%) en 1ªL y 40 (52,6%) en recaída. El 68,4% de los pacientes eran mayores de 70 años. De las comorbilidades previas al inicio de ibrutinib, la más predominante fue la HTA: 37 (48,7%), seguida de la dislipemia: 27 (35,5%) y la obesidad: 27 (35,5%). 25 pacientes (32,8%) eran fumadores/bebedores. Los EC que más frecuentemente se desarrollaron tras ibrutinib fueron la fibrilación auricular en 12 pacientes, palpitaciones en otros 12 y la HTA también en 12 pacientes. Los mayores de 70 años padecieron más EC que los menores de 70 (p=0,045). Hubo un total de 5 eventos con grado de toxicidad III/IV, 4 de ellos FA, y un derrame pericárdico. Solo se discontinuó el tratamiento de forma definitiva en 2 pacientes en relación con FA, uno de ellos por dos episodios de insuficiencia cardiaca que precisaron ingreso y el otro por varios episodios de hemorragia digestiva alta tras la anticoagulación. Un solo paciente precisó interrupción transitoria de ibrutinib al diagnóstico de la FA, y en los restantes el manejo de la FA se hizo sin la interrupción de ibrutinib. Aplicamos el score de FA para pacientes con LLC rango (0-7), siendo la mediana del score obtenido de 3 (rango 0-7), y observamos que los pacientes con puntuaciones más altas sufrían más episodios de FA (p=0,021). No existe un score establecido para la HTA, por lo que basándonos en la literatura de cuáles son los factores de riesgo más relacionados con la HTA, creamos un score con el que pudimos observar que los pacientes con puntuaciones más altas acababan desarrollaban con mayor frecuencia HTA (p=0,006).

Ibrutinib aumenta el riesgo de padecer FA e HTA, sobre todo en pacientes añosos. La presencia de otros FRCV influye en el desarrollo de FA e HTA en los pacientes tratados con ibrutinib.

La mayoría de los casos de FA e HTA han sido de grado I/II y se han manejado añadiendo 1 o 2 fármacos. Solo ha sido necesario discontinuar definitivamente el tratamiento con ibrutinib en 2 pacientes con FA de grado III/IV. Nuestros datos en cuanto al número y severidad de eventos adversos cardiovasculares, son similares a los publicados en la literatura y refuerzan la evidencia de la seguridad de ibrutinib en los pacientes con LLC.

PO-323

LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES (LLGG) Y ENFERMADES AUTOINMUNES ASOCIADAS: ANÁLISIS DE 69 PACIENTES EN UN CENTRO.

Canelo-Vilaseca Marta¹, Morgades Mireia¹, Linares Mónica², Mesa Alba¹, Orna Elisa¹, Sorigué Marc¹, Viveros Niccolò¹, Olivé Alejandro¹, Zamora Lourdes¹, Jurado Rebeca¹, De Jaureguizar Alejandro¹, De la Fuente Cristina¹, Huguet Maria¹, Quintela David¹, Garcia-Cirera Gerard¹, Aren Mercè¹, Güell Nadia¹, Ribera Josep-Maria¹, Navarro José-Tomás¹, Hernández-Rodríguez Inés¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol; ²Hospital Vall d'hebron

Introducción: La LLGG es un síndrome linfoproliferativo infrecuente, usualmente de curso indolente, caracterizado por la expansión clonal de linfocitos T citotóxicos. Suele asociarse a enfermedades autoinmunes (EAI), principalmente a artritis reumatoide (AR), y a citopenias. En primera línea, el tratamiento de elección si existe indicación (citopenia severa y/o sintomática o control de la EAI) son los inmunodepresores. El objetivo principal del estudio fue analizar la prevalencia de pacientes con LLGG y EAI asociada, su impacto pronóstico y su tratamiento.

Método: Se recogieron de forma retrospectiva pacientes diagnosticados de LLGG entre 2007 y 2021 en un solo centro. El diagnóstico se realizó según los criterios de clasificación de la OMS de 2017 (citología compatible, expresión aberrante de marcadores T por citometría de flujo y presencia de TCR clonal). Se incluyeron también los pacientes con $<0.5 \times 10^9$ LGG/L en presencia de los otros criterios diagnósticos. Se analizaron las principales variables clínico-biológicas al diagnóstico, la presencia de enfermedades concomitantes, el tratamiento y la supervivencia. Se comparó la supervivencia entre los pacientes con EAI asociada y los que no la presentaban.

Resultados: Se incluyeron 69 pacientes cuyas características se resumen en la Tabla 1. La linfocitosis asintomática fue el motivo de consulta hematológica más frecuente (86%) seguido de las citopenias

(14%); siendo la neutropenia la citopenia más frecuente (6/10 pacientes; solo grado IV en un paciente). Enfermedades asociadas: EAI (22%), tumores sólidos (16%) y hemopatías (9%) (Tabla 2). El 66% de las EAI fueron citopenias inmunes y enfermedades reumatológicas; principalmente AR (incluyendo un paciente con síndrome de Felty) y síndrome de Sjögren. La mayoría de EAI precedían al diagnóstico de la LLGG. El 60% de los pacientes con EAI asociada a enfermedades reumatológicas presentaron citopenias al diagnóstico o durante su evolución. Sólo 8 pacientes recibieron tratamiento [G-CSF, n=3; EPO, n=4; e inmunodepresores (ciclofosfamida o ciclosporina), n=2, en un caso, de forma concomitante con G-CSF]. Se administró tofacitinib a dos pacientes como tratamiento de la AR, con mejoría de la neutropenia y la clínica reumatológica. Con una mediana de seguimiento de 6,3 años, la supervivencia global (SG) a 5 años fue del 94 % (IC 95%: 88-100) en los pacientes sin EAI asociada frente a 84 % (IC 95%: 64-100) en los pacientes con EAI asociada (p=0,083).

Tabla 1. Características de los pacientes con LLGG de la serie global al diagnóstico (n=69).

Variable	N (%)
Género masculino	45 (65%)
Edad mediana en años (extremos)	65 (32-88)
Esplenomegalia	3 (4%)
Hemoglobina (g/dL) mediana (rango)	14,4 (7,1-17,8)
Leucocitos (x109/L) mediana (rango)	10,4 (2,7-61,6)
Neutrófilos (x109/L) mediana (rango)	3,9 (0,1-10,8)
Linfocitos (x109/L) mediana (rango)	4,7 (0,9-48,6)
Plaquetas (x109/L) mediana (rango)	242 (29-472)
LGL (<0.5x109/L)	8 (12%)
Inmunofenotipo típico (CD3+, CD8+, CD57+, +/- CD56+)	49/60 (82%)

Tabla 2. Enfermedades concomitantes asociadas a LLGG.

Enfermedades autoinmunes, N (%)	15/69 (22%)
Enfermedades reumatológicas (N)	5/15
Artritis reumatoide (2), Síndrome de Sjögren (2), Espondilitis anquilosante (1)	
Citopenias inmunes (N)	5/15
Anemia perniciosa (2), AHAI (1), trombopenia inmune periférica (2)	
Hipotiroidismo	2/15
Colitis ulcerosa	1/15
Dermatológicas (N)	2/15
Lupus eritematoso cutáneo (1), pénfigo (1)	
Neoplasias sólidas	11/69 (16%)
Enfermedades hematológicas (N)	6/69 (9%)
Tricoleucemia (1), Gammapatía monoclonal de significado incierto (1), Mieloma Múltiple (2), linfoma folicular (2)	

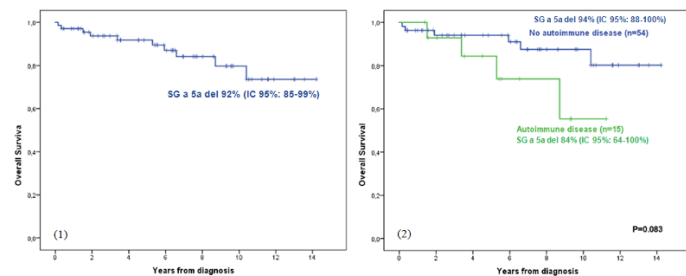


Figura 1. Supervivencia global (SG) de la serie (1) y según presencia de enfermedad autoinmune (EAI) asociada (2).

Conclusiones: Las características de los pacientes de esta serie fueron similares a lo referido, aunque observamos menos citopenias. Hubo tendencia a una peor supervivencia en los pacientes con LLGG y EAI asociada. Los fármacos biológicos como Tofacitinib pueden ser tratamientos útiles para la LLGG asociada a AR.

PO-324

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS TRATADOS CON IBRUTINIB

Flores Morán Marie Solange¹, Ble Gimeno Mireia¹, Martínez Medina Felicidad¹, Espinet Solà Blanca¹, Martos Cárdenas Tamara¹, Abella Monreal Eugenia¹, Sánchez González Blanca¹, Puiggros Metje Ana¹, García Pallarols Francesc¹, Ferrer del Álamo Ana¹, Torres Grande María Elena¹, Pinzón Mariño Sergio¹, Rodríguez Sevilla Juan José¹, Díez Feijoo Varela Ramón¹, Farré López Nuria¹, Salar Silvestre Antonio¹, Belarte Torneo Laia¹, Gimeno Vázquez Eva¹

¹Hospital del Mar

Introducción: En los últimos años, el tratamiento de los pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos B (SLPC-B) ha cambiado significativamente. Los inhibidores de la tirosinkinasa de Bruton (iTKB) tienen un perfil de toxicidad completamente diferente a la inmunosupresión, dentro de las complicaciones destacan las cardiovasculares (CV): fibrilación auricular (FA), la hipertensión arterial (HTA) y el sangrado con una incidencia en torno al 6%, 18% y 20% respectivamente, con amplia variabilidad según las distintas series.

Objetivos: Describir la incidencia y características de presentación de las complicaciones CV en pacientes con SPLC-B tratados con ibrutinib (iTKB) en primera línea o en líneas posteriores en una consulta de cardiotoxicidad en un solo centro.

Métodos: Estudio longitudinal, prospectivo y unicéntrico. Inclusión consecutiva de todos los pacientes tratados con ibrutinib desde la creación de la Unidad de Cardio-Hemato-Oncología en 2016. Se registraron la incidencia y forma de presentación de las diferentes complicaciones

CV. Se consideró HTA-ibrutinib (>140/90mmhg) tanto la HTA de novo como el mal control en caso de HTA previa. Se registró mortalidad y eventos CV mayores durante el seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 59 pacientes entre abril/2016 y septiembre/2021: 71% leucemia linfocítica crónica, 17% linfoma de células del manto, 10% macroglobulinemia de Waldenström y 2% otros SLPC-B. La mediana de seguimiento fue de 29 meses (16-46). Fueron remitidos a la Unidad de Cardio-Hemato-Oncología 22 (37%) de pacientes: 7 por FA, 8 por HTA y 4 por sangrado. Las características basales y según tipo de complicación CV se describen en la Tabla 1. Un 21% de pacientes recibió ibrutinib en primera línea, con una duración mediana de tratamiento de 12 meses (4-34). La incidencia de FA-ibrutinib fue del 16,9% (10/59), el 50% de los casos se presentó de forma asintomática y en el 70% (7/10) de los casos evolucionó a permanente. Escala CHADS2-VASC 3,6 (±1,4) y HAS-BLED 2,6 (±0,7). Se requirió anticoagulación en el 82,4% de los casos, 92,9% de ellos con anticoagulantes directos. Durante el seguimiento se suspendió anticoagulación en 4 pacientes (28,6%) por sangrado o plaquetopenia. Incidencia de sangrado: 13,6% (8/59), la mayoría (87,5%) fue leve y a nivel cutáneo (62,5%). El 62,5% (5/8) de los pacientes que presentaron sangrado estaban anticoagulados. La incidencia HTA-ibrutinib fue del 24,4% (15/59): 8,5% de novo y 16,9% por mal control. El 86,7% de los casos se diagnosticaron en un control rutinario en la consulta de Hematología. En el 80% se inició o intensificó tratamiento anti-HTA. La incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) y arritmias ventriculares fue de 1,7% en ambos casos; se suspendió ibrutinib de forma transitoria o definitiva por complicaciones CV en 2 (3,4%) y 1 (1,7%) pacientes respectivamente. Dentro del grupo de pacientes con CV asociadas (HTA, FA y sangrado), un 25,4% (15/59) presentó CV mayores, fundamentalmente IC (14/15) y un caso de ictus no fatal (1,7%). El 5,1% de las muertes se debieron a eventos CV.

Conclusiones: Un seguimiento estrecho y multidisciplinar permite detectar de manera precoz las complicaciones CV asociadas a ibrutinib permitiendo realizar un abordaje y tratamiento temprano y dirigido, evitando en gran medida la reducción o suspensión de dosis de Ibrutinib.

TABLA 1. Complicaciones CV asociadas al tratamiento con ibrutinib

	TOTAL N=59	FA N=10	Valor p	HTA N=15	Valor p	Sangrado N=8	Valor p
Mujeres	26 (44,1)	3 (30)	0,325	6 (40)	0,713	4 (50)	0,722
Edad (años)	73,4 (±11,1)	78,6 (±2,4)	0,044	73,4 (±2,5)	0,992	80,9 (±7,3)	0,014
Índice masa corporal (kg/m ²)	27,2 (±6,3)	28,5 (±2,2)	0,494	26,7 (±4,5)	0,702	25,4 (±3,7)	0,396
Remitidos a la consulta de Cardio-Hematología	22 (37,3)	7 (70)	0,019	8 (53,3)	0,137	4 (50)	0,455
Hipertensión arterial	32 (54,2)	8 (80)	0,073	10 (66,7)	0,263	7 (87,5)	0,060
Dislipidemia	20 (33,9)	5 (50)	0,238	5 (33,3)	0,957	4 (50)	0,424
Diabetes mellitus tipo 2	13 (22)	2 (20)	0,865	4 (26,7)	0,721	2 (25)	1
Hábito enólico	7 (11,9)	0 (0)	0,203	3 (20)	0,355	0 (0)	0,578
Tabaco	27 (45,8)	6 (60)	0,053	6 (40)	0,623	3 (37,5)	0,284
Cardiopatía previa	12 (20,3)	3 (30)	0,409	3 (20)	1	3 (37,5)	0,340
Cardiopatía isquémica previa	5 (8,5)	1 (10)	1	2 (13,3)	0,523	0 (0)	0,205
Insuficiencia cardíaca previa	5 (8,5)	2 (20)	1	1 (6,7)	1	1 (12,5)	1
Fibrilación auricular previa	10 (17)	3 (30)	0,075	2 (13,3)	0,277	2 (25)	0,088
Antiagregación previa	10 (16,9)	2 (20)	0,673	4 (26,7)	0,218	2 (25)	0,613
Anticoagulación previa	10 (17,2)	3 (30)	0,529	2 (13,4)	0,550	2 (25)	0,303
Exitus cardiovascular	3 (5,1)	1 (10)	0,614	1 (6,67)	0,345	1 (12,5)	0,172
Eventos cardiovasculares mayores adversos	15 (25,4)	4 (40)	0,257	2 (13,3)	0,310	2 (25)	1
Ictus no fatal	1 (1,7)	0 (0)	1	0 (0)	1	0 (0)	1
Insuficiencia cardíaca	14 (23,7)	4 (40)	1	2 (13,3)	1	2 (25)	1

Los resultados están expresados como media y (desviación standard), número y (porcentaje), o media y (rango intercuartil).

PO-325

TUMOR DE CELULAS DENDRITICAS FOLICULARES EPSTEIN-BARR POSITIVO: A PROPOSITO DE UN CASO

Valenzuela Caballero Ana¹, Fernández Valle María del Carmen¹, Recio Luque María Teresa¹, Fernández Holguín Fátima¹

¹Hospital Universitario Puerta del Mar

Introducción: Las neoplasias de células dendríticas foliculares son entidades extremadamente raras, y habitualmente son mal diagnosticadas como linfomas no hodgkinianos. El diagnóstico definitivo requiere análisis morfológico, inmunofenotipo y confirmación inmunohistoquímica. Las células neoplásicas suelen expresar el mismo inmunofenotipo que las células dendríticas foliculares normales, siendo positivas para CD 23, CD 21 y CD 35. La incidencia afecta por igual a ambos sexos y suele aparecer entre 45-50 años de media de edad, afectando a sitios nodales y extranodales. Su curso clínico suele ser variable, de pronóstico favorable, crecimiento lento y con escasos síntomas constitucionales. En pacientes con enfermedad localizada el tratamiento quirúrgico suele ser el de elección, pudiendo asociarse con radioterapia. El papel de la quimioterapia no está bien definido, aunque los esquemas más utilizados son los de tipo CHOP y similares. Las recidivas son frecuentes (hasta 80%)

Caso clínico: Paciente de 69 años de edad, con antecedentes de Diabetes mellitus tipo 2, Dislipemia, Bocio multinodular, fractura aplastamiento L2 y tabaquismo, que refiere cuadro de pérdida progresiva de peso de hasta 25 kg en 1 año, epigastralgias que dificultan la alimentación, con apetito conservado, que es sometida a estudio, encontrándose los siguientes hallazgos: analítica con hipergammaglobulinemia policlonal e hiperfibrinogenemia; inmunofenotipo periférico normal; endoscopia con hernia hiato, esofagitis y gastritis crónica con h. pylori positivo; TAC tórax con moderados signos de enfisema así como aislados micronódulos bilaterales indeterminados y bocio multinodular; TAC abdomen con bazo de tamaño normal con lesión focal antero-caudal, heterogénea, de 4,7 x 4,5 cm, que respeta grasa adyacente y PET con lesión hipermetabólica esplénica sugestiva de malignidad, así como focos hipermetabólicos en ligamento gastrohepático que podrían corresponderse con adenopatías. La médula ósea no mostró infiltración.

Se solicita esplenectomía para diagnóstico, siendo el resultado compatible con TUMOR DE CELULAS DENDRITICAS FOLICULARES EPSTEIN-BARR POSITIVO

La descripción habla de una lesión nodular bien delimitada, constituida por células dendríticas de núcleos grandes y vesiculosos, con proyecciones citoplasmáticas y abundante infiltrado inflamatorio polimorfo de linfocitos B T (CD20, CD 79a, CD3, CD5,CD43, bcl2) con folículos linfoides dispersos con centros germinales bcl6 y CD 10 positivos y bcl2 negativos, células plasmáticas 38 y CD 138 polítipicas para kappa y lambda. La lesión respeta cápsula y desplaza pulpa roja. El estudio inmunohistoquímico mostró tinción débil parcheada de células dendríticas para CD21, CD 23, NGFR y D240, siendo dichas células Epstein-Barr positivas

La paciente, tras esplenectomía, mostró una recuperación progresiva de peso y estado clínico, siguiendo actualmente controles periódicos en nuestra consulta, sin que hasta el momento haya precisado tratamiento coadyuvante de la enfermedad.

Conclusiones: La esplenectomía diagnóstica es de gran utilidad en procesos neoplásicos no filiaados sin adenopatías o lesiones accesibles, y permite un adecuado diagnóstico de la enfermedad subyacente.

La misma esplenectomía diagnóstica, puede resultar terapéutica en determinadas enfermedades neoplasias hematológicas.

Las neoplasias de células dendríticas foliculares suelen tener un pronóstico favorable, y, si son localizadas, la cirugía por sí sola puede ofrecer una buena opción terapéutica de entrada.

PO-326

INFILTRACIÓN RENAL POR LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO

Martín Domínguez F¹, Montilla Cosano G², Sánchez Llorca P¹, Alcalde Mellano P¹, Cabello Chaves V², De la Cruz Vicente F¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España; ²UGC de Urología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Descripción del caso: Varón de 50 años, sin antecedentes de interés, remitido en 2017 por linfocitosis y gammapatía monoclonal IgG

lambda de bajo riesgo (componente 0,7 g/dl), que se diagnostica de linfoma de la zona marginal esplénico, de bajo riesgo, sin criterios de tratamiento. En mayo de 2020, por linfocitosis mantenida durante cuatro meses, se decide inicio de tratamiento con rituximab en monoterapia, alcanzando remisión parcial. A los tres meses, precisa nuevo ciclo de rituximab en monoterapia, alcanzando nuevamente remisión parcial. Destacar, deterioro de parámetros de función renal desde septiembre de 2020.

Exploración física y pruebas complementarias: Estado general conservado, ECOG 0. Auscultación cardio-pulmonar normal. No megalias ni adenopatías.

En el hemograma la cifra de leucocitos era de 32 x 10⁹/L, con linfocitos 28 x 10⁹/L, sin anemia ni trombocitopenia. En el estudio de coagulación no se hallaron alteraciones.

En la bioquímica destacaba deterioro de parámetros de función renal desde septiembre de 2018, con creatinina 1,10 mg/dl, permaneciendo estable hasta marzo de 2020, con posterior deterioro progresivo con creatinina hasta 1.58 mg/dl en septiembre de 2020, motivo por el cual se deriva a Nefrología; el resto de la bioquímica se encontraba dentro de la normalidad, salvo proteinograma con gammapatía monoclonal IgG lambda estable (0,6 g/dl).

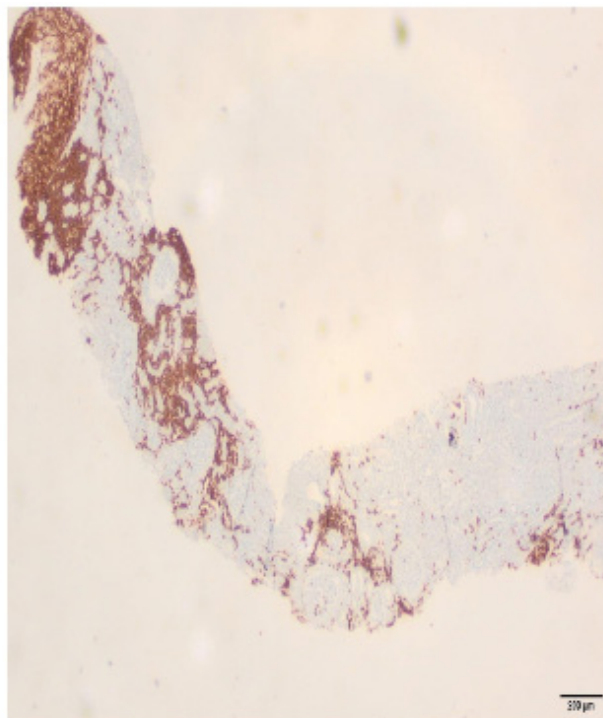
Se completó estudio de orina, con hallazgo en sedimento de microhematuria sin dismorfia, con proteinuria 94 mg en muestra de 24 horas, sin detectarse componente monoclonal en orina.

Las serologías víricas estudiadas no mostraron datos de ninguna infección activa

En la ecografía abdominal y en la Tomografía axial computarizada (TAC) de cuatro áreas se describen adenopatías cervicales bilaterales subcentimétricas y esplenomegalia homogénea de 15 cm.

En el estudio medular se demostró infiltración por linfoma de la zona marginal esplénico, con leucemización en sangre periférica.

Se decide biopsia renal en la que se objetiva infiltración del parénquima renal por linfoma B de bajo grado, así como alteraciones compatibles con enfermedad por depósito de cadenas ligeras lambda (engrosamiento membrana basal tubular, inmunofluorescencia directa con depósito de IgG y lambda en membrana basal tubular). Destacar inmunohistoquímica con expresión CD20+++ de la población neoplásica (figura 1), demostrándose reordenamiento del gen IGH.



IHQ-CD20 2x

Figura 1. (IHQ-CD20 2x): expresión de CD20 marcadamente positiva en la población linfocitaria neoplásica.

Diagnóstico diferencial: Fracaso renal agudo de etiología obstructiva. Fracaso renal agudo mediado por paraproteinemia, por el antecedente de gammapatía monoclonal IgG lambda.

Enfermedad por depósito de cadenas pesadas y ligeras.

Juicio clínico: Neoplasia de linfocitos B maduros especificada con comportamiento leucémico, subtipo linfoma de la zona marginal esplénico.

Enfermedad renal asociada a daño túbulo intersticial por infiltración de su linfoma de la zona marginal esplénico.

Seguimiento y evolución: El paciente recibió tratamiento con esquema rituximab-bendamustina, con lo cual, se produce una adecuada linfodepleción, alcanzando remisión completa hematológica con normalización de los parámetros de función renal.

Conclusiones: El linfoma no Hodgkin B de la zona marginal esplénico constituye un subtipo de síndrome linfoproliferativo crónico B de curso indolente (bajo grado) e infrecuente. En el 33% de los casos puede presentarse gammapatía monoclonal asociada, más frecuentemente, IgM. La infiltración renal en el contexto de linfomas de bajo grado, específicamente, linfomas de la zona marginal esplénica, resulta excepcional, por lo que la biopsia renal puede ayudar a clarificar el mecanismo de insuficiencia renal en paciente con linfoma y dirigir el tratamiento.

PO-327

PIRTOBRUTINIB, UN INHIBIDOR DE BTK NO COVALENTE (REVERSIBLE), ALTAMENTE SELECTIVO EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO TRATADO PREVIAMENTE: RESULTADOS ACTUALIZADOS DEL ESTUDIO FASE 1/2 BRUIN

Córdoba (solo ponente), Raúl¹, Shah Nirav N², Alencar Alvaro J³, Gerson James N⁴, Patel Manish R⁵, Jurczak Wojciech⁶, Lewis Katharine L⁷, Fenske Timothy², Flinn Ian⁸, Lewis David⁹, Le Gouill Steven¹⁰, Palomba M. Lia¹¹, Pagel John M¹², Cohen Jonathon B¹³, Eyre Toby A¹⁴, Zinzani Pier Luigi¹⁵, Mato Anthony R¹⁶, Cheah Chan Y⁷, Tsai Donald¹², Wang Michael L¹⁷

¹Fundacion Jimenez Diaz University, Hospital Madrid (Spain); ²Medical College of Wisconsin, Milwaukee (USA); ³Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami (USA); ⁴University of Pennsylvania, Philadelphia (USA); ⁵Florida Cancer Specialists/Sarah Cannon Research Institute, Sarasota (USA); ⁶Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Krakow (PL); ⁷Linear Clinical Research and Sir Charles Gairdner Hospital, Perth (AU); ⁸Sarah Cannon Research Institute, Nashville (USA); ⁹University Hospitals Plymouth NHS, Plymouth (UK); ¹⁰Service d'hématologie clinique du CHU de Nantes, INSERM CRCINA Nantes-Angers, NeXT Université de Nantes, Nantes (FR); ¹¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York (USA); ¹²Loxo Oncology at Lilly, Stamford (USA); ¹³Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta (USA); ¹⁴Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Churchill Cancer Center, Oxford (UK); ¹⁵Institute of Hematology Seragnoli University of Bologna, Bologna (I); ¹⁶Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York (USA); ¹⁷MD Anderson Cancer Center, Houston (USA)

Introducción: Los inhibidores de BTK (iBTK) covalentes han transformado el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM), pero la mayoría de pacientes (pts) requiere de tratamiento adicional. En el estudio fase 1/2 BRUIN, pirtobrutinib, un inhibidor no covalente (reversible) de BTK, alcanzó exposiciones farmacocinéticas que excedieron su IC96, fue bien tolerado y mostró una eficacia prometedora en pts con LCM altamente pretratados y pronóstico desfavorable, la mayoría con tratamiento previo con un iBTK covalente.

Métodos: BRUIN es un estudio fase 1/2 multicéntrico (NCT03740529) de pirtobrutinib oral en monoterapia para pts con neoplasias de células B avanzadas que recibieron =2 terapias previas. El objetivo principal del fase 1 fue determinar la dosis recomendada para el fase 2 (RP2D), cuyo objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los objetivos secundarios incluyeron DdR, SLP, SG, seguridad y tolerabilidad y farmacocinética. La respuesta se evaluó cada 8 semanas a partir del ciclo 3 y cada 12 semanas a partir del ciclo 13 según la clasificación de Lugano. La seguridad se evaluó en todos los pts.

Resultados: A 16 de julio de 2021 se trataron 618 pts (296 LLC/LLCP, 134 LCM, 188 otros [LDCBG, MW, LF, LZM, TR]) con 7 niveles de dosis (25-300mg QD). No se comunicaron TLD ni se alcanzó la DMT (n=618). Como RP2D se seleccionó 200mg QD. Los AAST más frecuentes observados en =15% de pts independientemente de la causalidad o el grado fueron fatiga (23%), diarrea (19%), neutropenia (18%) y contusión (17%), siendo el AAST grado =3 más frecuente la neutropenia (14%). Se comunicaron hemorragia e hipertensión relacionada con el tratamiento en 2% de los pts para cada uno. Sólo 6 (1%) pts

Abreviaturas: AA, acontecimientos adversos; AAST, AA surgidos durante el tratamiento; DMT, dosis máxima tolerada; DdR, duración de la respuesta; EE, enfermedad estable; iBTK, inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton; IC, intervalo de confianza; LCM, linfoma de células del manto; LDCBG, linfoma difuso de células B grandes; LF, linfoma folicular; LLC, leucemia linfocítica crónica; LLCP, linfoma linfocítico de células pequeñas; LZM, linfoma de la zona marginal; MW, macroglobulinemia de Waldenstrom; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TLD, toxicidad limitante de dosis; TR, Transformación de Richter.

Abbreviations: AE, adverse events; BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CI, confidence interval; CR, complete response; DLT, dose limiting toxicity; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; DoR, duration of response; FL, follicular lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MTD, maximum tolerable dose; MW, Waldenstrom macroglobulinemia; MZL, Marginal zone lymphoma; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RT, Richter's transformation; SD, stable disease; SLL, small lymphocytic lymphoma; TEAE, treatment emergent AE

abandonaron debido a AA relacionados con el tratamiento. La mediana de edad de los pts con LCM fue de 70 (46-88) años, y su mediana de líneas terapéuticas previas fue de 3 (1-9), siendo en su mayoría un iBTK (90%), un anticuerpo anti-CD20 (97%) o quimioterapia (91%). En 100 pts con LCM tratados previamente con iBTK se pudo evaluar la eficacia con una TRO de 51% [IC 95% 41-61; 25 RC (25%), 26 RP (26%), 16 EE (16%)]. La mediana de DdR fue de 18 meses (IC 95% 4,6-no estimable) y la mediana del seguimiento fue de 8,2 meses (1,0-27,9) para los pts que respondieron. Se observaron respuestas en 28/30 pts (93%) con trasplante autólogo o alogénico de células madre previo y en 6/7 pts con terapia de células CAR-T previa.

Conclusión: Pirtobrutinib mostró una eficacia prometedora en pts con LCM altamente pretratados y con pronóstico desfavorable tras múltiples líneas de tratamiento incluyendo un iBTK covalente. Además pirtobrutinib fue bien tolerado. En este congreso de la SEHH se presentan datos actualizados de 73 pts nuevos con LCM y 10 meses adicionales de seguimiento.

A los autores les gustaría reconocer las contribuciones d C. Ujjani (Fred Hutchinson Cancer Research Center, Houston, USA), a este estudio.

PO-328

LINFOMA DE LA ZONA GRIS: DIAGNÓSTICO SECUENCIAL DE UN LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO Y UN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.

Introducción: Diagnosticar un linfoma de la zona gris (LZG) es complicado al compartir características clínicas, inmunofenotípicas (IF) y morfológicas entre el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), especialmente el linfoma primario del mediastino (LPMCB). Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de LHC que, tras refractariedad al tratamiento se diagnóstica de LDCBG. Surge la discusión de si en lugar de dos neoplasias diferentes, se trataba de un LZG.

Caso: Varón de 46 años que debuta con síndrome de vena cava superior y síntomas B de 2 meses de evolución. Análítica normal. PET/TAC con adenopatías supradiaphragmáticas, y masa en mediastino anterior de 13 cm (SUVmáx=27,4). BAAG de adenopatía supraclavicular derecha con población linfoide polimorfa con células grandes, bi o multinucleadas CD30+, CD15+, MUM+ y PAX-5+. CD20 y EBER negativos. Diagnóstico de LHC, sin especificarse subtipo, estadio IIX-B. Se inició ABVD y tras 2 ciclos, PET-2 en respuesta parcial, persistiendo la masa ahora de 5 cm (SUVmáx de 18.32) y las adenopatías supraclaviculares (SUVmáx 7.04), cambiándose a BEACOPP escalado x 3 ciclos. PET/TAC de fin de tratamiento en progresión con disminución de la masa a 3cm, pero aumento de captación (SUVmáx 22.30) sin otras adenopatías. Se biopsia la masa siendo no concluyente con CD20+ focal y Ki-67 elevado que orienta hacia LNH B. Se decide reevaluación repitiéndose el PET/TAC a los 2 meses con misma masa mediastínica y nuevas adenopatías supraclaviculares. BAAG de adenopatía supraclavicular derecha con población linfoide difusa células grandes con núcleo irregular y citoplasma amplio CD20+, CD79a+, PAX5+, bcl6+ y bcl2+/-, con CD30, CD5 y EBER- y Ki67 85%. Traslocaciones por FISH negativas. LDCBG con fenotipo centrogerminal. Recibe 3 ciclos de R-DHAP y en

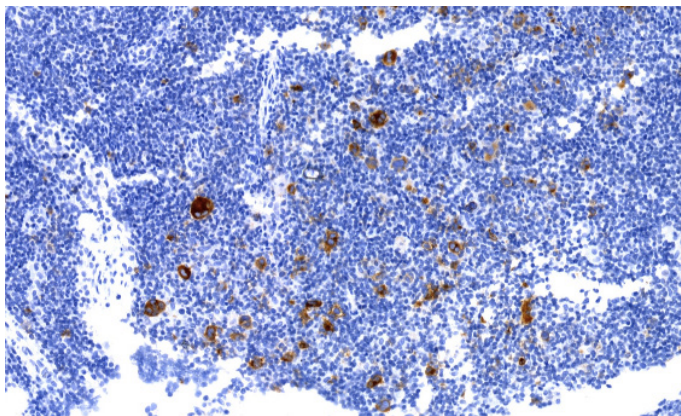


Imagen 1. BAAG adenopatía supraclavicular. IHQ: Células bi y multinucleadas CD30+ (Células de Reed-Sternberg). LHC.

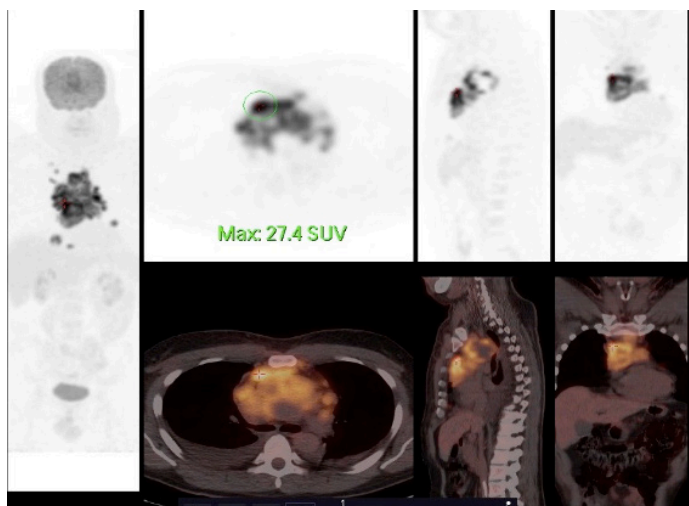


Imagen 2. PET/TAC diagnóstico. Masa mediastínica (SUVmáx 27.40) y adenopatías supraclaviculares.

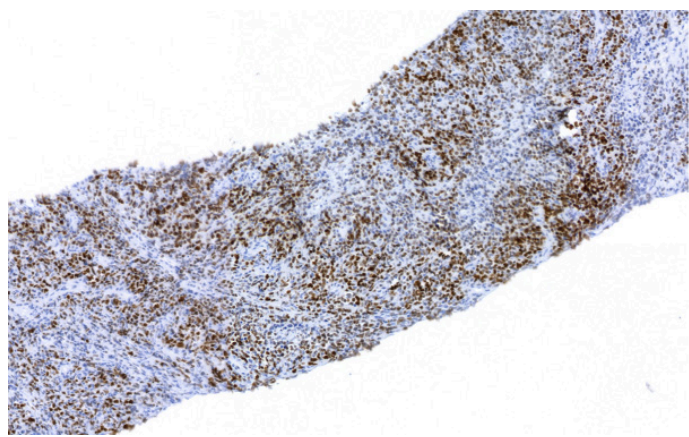


Imagen 3. BAAG adenopatía supraclavicular. IHQ: Positividad para bcl-6. LDCGB.

PET/TAC de reevaluación, muy buena respuesta. Se realiza TASPE con PET/TAC día +100 en respuesta completa (RC) con lesión residual mediastínica (SUVmáx 2.5). Posteriormente, radioterapia de consolidación en mediastino, con nuevo PET/TAC en RC. Tras 1 año y medio de fin de tratamiento sin recaída del linfoma.

Discusión: El espectro de presentación del LZG incluye desde la morfología e IF intermedios entre LHC y LDCGB, típicamente células grandes pleomórficas CD30, CD20, CD79a, PAX-5 positivas, hasta la aparición secuencial de estos dos linfomas. La célula de Reed-Sternberg tiene origen B centrogerminal y porta genes IgHV reordenados e hiperpermutados, pero no expresa los marcadores pan-B ni Ig de superficie. Asimismo, el LHC comparte características genéticas y moleculares con el LDCGB, LPMCB y el LZG, a nivel de 2p16 (REL/BCL11A) y JAK2 (9p24.1) con activación de JAK/STAT y sobreexpresión de PDL1 y PDL2. Lo consideramos un LZG constituido por dos linfomas consecutivos con la presentación típica con masa mediastínica y adenopatías supraclaviculares en un varón joven. Lo respaldan los diagnósticos sucesivos obtenidos por BAAG en lugar de biopsia escisional a partir del mismo área ganglionar y la refractariedad al esquema para LHC contrastando con la RC tras tratamiento dirigido a LDCGB, que es el recomendado para el LZG.

PO-329

R-DA-EPOCH EN LINFOMAS DE ALTO GRADO CON DOBLE TRASLOCACIÓN BCL2 Y MYC (LAG DH) Y LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B DOBLE EXPRESORES (LDCGB DE). EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

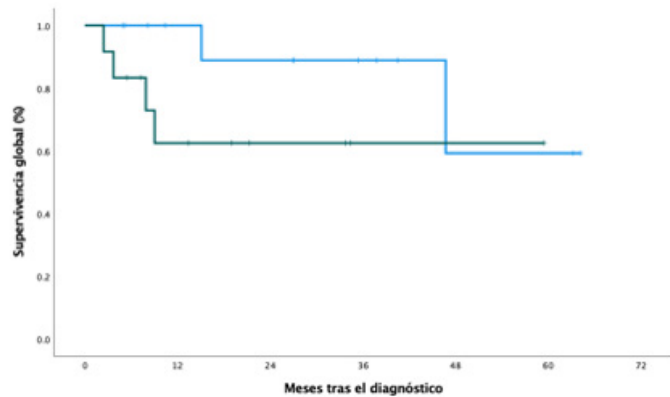
Pérez León, S¹, Bento de Miguel, L¹, Ginés Rubio, J¹, Martínez M¹, Ramos Asensio, R¹, Lopez-Perezagua P¹, Orta N¹, Repetto A¹, Garcías Ladaria, J¹, Ros Mateu, T¹, Sampol Mayol A¹, Gutiérrez A¹

¹Hospital Universitario Son Espases

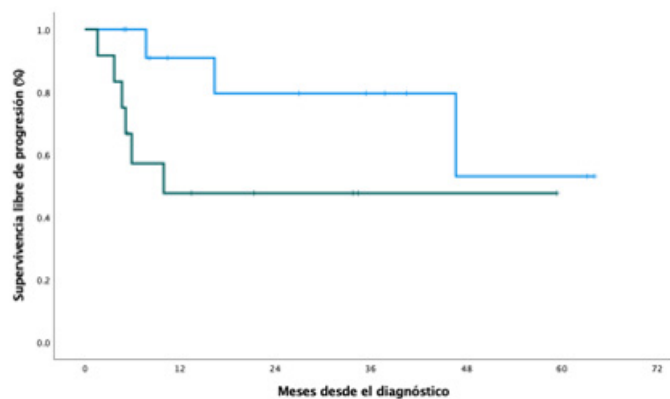
Introducción: El pronóstico de los pacientes con LAG DH es pobre con la quimioterapia convencional tipo R-CHOP. Se han probado esquemas con mayor intensidad tales como el R-DA-EPOCH. Un estudio retrospectivo del MD Anderson en pacientes con LAG DH, mostró una SLP a los 2 años del 25% con R-CHOP y del 67% con R-DA-EPOCH (Oki, Y et al. Br J Haematol 2014). En el grupo de los LDCGB DE los resultados son también inferiores con R-CHOP con un riesgo de muerte 9 veces mayor en estos pacientes que en los LDCGB con baja expresión de c-myc y bcl-2. En otro estudio los pacientes con LDCGB DE tuvieron una SLP a los 3 años del 39% vs 75% en los no DE (Green, TM et al. JCO 2012). Existen datos escasos prospectivos sobre cuál es el mejor

TABLA 1.

	Serie global	LDCGB DE (n=13)	LAG DH (n=12)	P
Edad (rango)	55 (22-78)	55 (22-69)	55 (45-78)	0.47
Sexo (V/M)	13 (52%) / 12 (48%)	7 (54%) / 6 (46%)	6 (50%) / 6 (50%)	1
Estadio III-IV	17 (68%)	10 (77%)	7 (58%)	0.41
Síntomas B	14 (56%)	7 (54%)	7 (58%)	1
ECOG PS 2-4	5 (20%)	1 (8%)	4 (33%)	0.16
LDH elevada	22 (88%)	12 (100%)	9 (75%)	0.096
NTE >1	10 (40%)	5 (38%)	5 (42%)	1
Masa voluminosa	5 (20%)	3 (23%)	2 (17%)	1
SNC afecto	3 (12%)	1 (8%)	2 (17%)	0.59
Respuesta:				0.03
RC	18 (72%)	12 (92%)	6 (50%)	
RP	1 (4%)	1 (8%)	0 (0%)	
EE/PE	5 (20%)	0 (0%)	5 (42%)	
ND	1 (4%)	0 (0%)	1 (8%)	
Mediana meses seguimiento (IC95%)	27 (10-44)	35 (22-49)	21 (11-31)	0.23
SG a 2 años (IC95%)	76% (67-86)	89% (78-99)	62% (47-78)	0.17
Median SLP (IC95%)	64% (53-74)	79% (66-93)	48% (33-63)	0.088
Causas de muerte:				
Progresión	5 (20%)	2 (15%)	3 (25%)	0.44
Toxicidad	1 (4%)	0 (0%)	1 (8%)	



Análisis de SG en los grupos DE (azul) y LAGDH (verde)



Análisis de la SLP en los grupos DE (azul) y LAGDH (verde)

esquema sin un criterio uniforme sobre el uso de R-CHOP o R-DA-EPOCH. El objetivo primario de este estudio fue evaluar la eficacia del esquema R-DA-EPOCH en LAG DH o LDCGB DE, en términos de tasa de respuesta, SLP y SG. Como objetivo secundario incluimos la seguridad del esquema.

Métodos: A partir de los registros de anatomía patológica y farmacia, se incluyeron de forma retrospectiva pacientes con LAG DH y LDCGB DE tratados con R-DA-EPOCH en primera línea en nuestro hospital entre los años 2015 y 2021, que hubieran recibido al menos 3 ciclos de tratamiento. De ellos se registraron características demográficas, factores pronósticos, así como los resultados en términos de respuesta y supervivencia.

Resultados: Se analizaron un total de 25 pacientes: 12 LAG DH y 13 LDCGB DE, con discreto predominio del sexo masculino y una mediana de edad de 55 años. Más del 50% de los pacientes en ambos grupos se diagnosticaron en estadios avanzados, con síntomas B y LDH elevada llegando al 100% en los LDCGB DE. Alrededor del 40% presentaba enfermedad extranodal y solo 3 pacientes afectación del SNC. Se obtuvo un 92 % de respuestas completas (RC) en el grupo de LDCGB DE y un 50% en los LAG DH. La SG a los dos años fue de un 89% en el grupo LDCGB DE y del 62% en los LAG DH, con una SLP de 79% y de 48% respectivamente. La principal causa de muerte en ambos grupos fue la progresión con solo un caso por toxicidad en el grupo de LAG DH. El esquema fue bien tolerado con toxicidad grado 3-4 sólo en 24% de los casos y únicamente una muerte tóxica.

Conclusiones: El esquema R-DA-EPOCH es un esquema eficaz, con mejores resultados en términos de respuesta y supervivencia en LAG DH y LDCGB DE, en comparación con sus resultados históricos con tratamiento convencional basado en R-CHOP. El esquema fue bien tolerado con toxicidad manejable, aunque en nuestra serie sólo un 32% tenían más de 60 años.

PO-330

ESTUDIO DE VIDA REAL, RESTROSPECTO Y MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR LOS RESULTADOS DEL ESQUEMA R-GEMOX PARA EL TRATAMIENTO DE LINFOMA DE CELULAS GRANDE B DIFUSO REFRACTARIO O EN RECAIDA EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

Lopez-Garcia Alberto¹, Cornejo-Diaz Marina², Yuste-Platero María³, Beltrán-Álvarez Pilar⁴, Castillo-Bazán Eva¹, Miranda-Castillo Carolina⁵, Llamas-Sillero Pilar¹, Córdoba Raul¹,

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Universidad Autónoma Madrid; ³Hospital General de Villalba; ⁴Hospital Infanta Elena; ⁵Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Introducción: El Linfoma de células Grandes B Difuso (LCGBD) es la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) en adultos, siendo más común en personas mayores. El tratamiento estándar en primera línea es la inmunoterapia con R-CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorrubina, vincristina y prednisona), consiguiendo una supervivencia a largo plazo en torno al 60%.

Un 30-40% de los pacientes no responden, requiriendo tratamiento de segunda línea, asociado o no a consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Hasta la introducción de nuevas moléculas para el tratamiento de las recaídas, el esquema R-GEMOX (Rituximab, gemcitabina, oxaliplatino) ha sido uno de los tratamientos más empleados en nuestro medio para pacientes no candidatos a TPH, para el control de síntomas relacionados con el linfoma y con un perfil de toxicidad tolerable.

Metodos: Se diseñó un estudio retrospectivo de resultados de vida real. Se incluyeron pacientes con diagnóstico LBDCG refractario o en recaída no candidatos a TPH que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento. El objetivo principal fue definir la supervivencia libre

Tabla 1 Características de los pacientes

	(n = 25)
Edad	Mediana 76 años (rango 51-90) <60 años: 5 (20%) ≥60: 20 (80%)
Sexo	Mujer: 15 (60%) Varón: 10 (40%)
LBDCG	Refractario primario: 11 (44%) Primera recaída: 13 (52%) Segunda recaída: 0 (0%) Tercera recaída: 1 (4%)
Refractario/ recaída	Refractario o recaída precoz (<1a): 20 (80%) Recaída tardía (>1a): 5 (20%)
Subtipo	CG: 11 (44%) ABC o no CG: 14 (56%)
Estadio al diagnóstico	I-II (localizado): 4 (16%) III-IV (avanzado): 21 (84%)
Afectación extranodal >1	No: 12 (48%) Sí: 13 (52%)
ECOG PS	≤2: 23 (92%) ≥3: 2 (8%)
LDH	Elevado: 17 (68%) Normal: 8 (32%)
IPI	Bajo: 2 (8%) Intermedio-bajo: 4 (16%) Intermedio-alto: 13 (52%) Alto: 6 (24%)
IPI	≤2: 6 (24%) ≥3: 19 (76%)
Historia previa de linfoma indolente	Sí: 3 (12%) No: 22 (88%)

Tabla 2.

		RG a R-GEMOX	Prueba exacta de Fisher
Subtipo	CG: 11	1 (9.1%)	0.180
	ABC o no CG: 14	5 (35.7%)	
Edad	<60: 5	0	0.289
	≥60: 20	6 (30%)	
Estadio	I-II (localizado): 4	0	0.540
	III-IV (avanzado): 21	6 (28.6%)	
Afectación extranodal >1	No: 12	3 (25%)	1.000
	Sí: 13	3 (23.1%)	
ECOG PS	0-1: 20	5 (25%)	1.000
	2-4: 5	1 (20%)	
LDH	Elevado: 17	5 (29.4)	0.624
	Normal: 8	1 (12.5)	
IPI	≤2: 6	0	0.278
	≥3: 19	6 (31.6%)	
Historia previa de linfoma indolente	Sí: 3	1 (33.3%)	1.000
	No: 22	5 (22.7%)	
Dosis de QT recibidas en 1ª línea	Altas: 14	2 (14.3%)	0.350
	Bajas: 11	4 (36.4%)	
Refractario/recaída	Refractario o recaída precoz (<1a): 20	4 (20%)	0.562
	Recaída tardía (>1a): 5	2 (40%)	

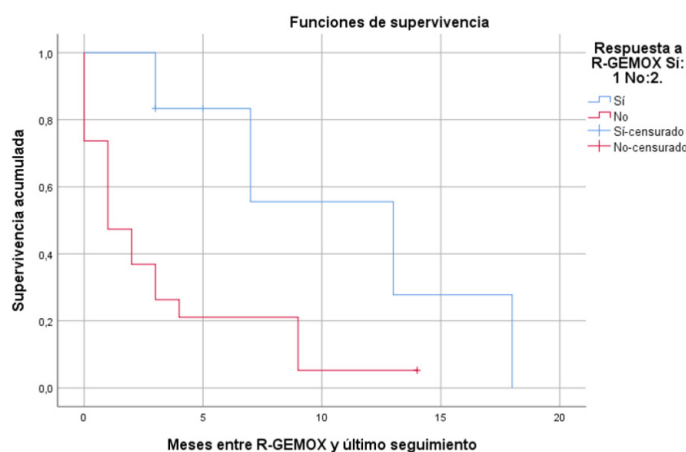


Figura 1.

de progresión. Los objetivos secundarios fueron definir la tasa de respuestas, supervivencia global, mediana de duración de tratamiento, así como definir los efectos adversos relacionados con la terapia. Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0.05$. El soporte informático fue IBM-SPSS-Statistics.v.23.

Resultados: Desde enero del 2013 a diciembre del 2019, se incluyeron un total de 25 pacientes de 4 centros. Las características de los pacientes se detallan en la tabla 1. Se obtuvieron RG en 6 de los 25 pacientes (24%). De ellos 5 obtuvieron RC (20% del total) y 1 RP (4% del total). Sin embargo, 15 pacientes no completaron el tratamiento. Las causas que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron la toxicidad hematológica e infecciones en 8 pacientes y la falta de respuesta intermedia en 7 pacientes. La tasa de respuestas se comparó según las características de los pacientes (tabla 2) no encontrando resultados estadísticamente significativos.

La mediana de supervivencia global fue de 3 meses (rango 0-18 meses). De entre los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana fue de 13 meses (rango 3-18 meses) frente a 1 mes (rango 0-14) en los

pacientes que no respondieron al R-GEMOX. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0.023$) Figura 1

Conclusiones: Se pone de manifiesto la necesidad de buscar alternativas para el control del LCGBD en paciente RR no candidatos a TPH con mejor perfil de tolerabilidad. La valoración geriátrica integral multidisciplinar es necesaria con el fin de identificar pacientes según su edad biológica y no por su edad cronológica y así poder identificar pacientes que se pudieran beneficiar de terapias más intensivas, así como identificar pacientes donde priorizar tratamiento sintomático. La inclusión de nuevas moléculas tales como lenalidomida + tafasitamab y polatuzumab + bendamustina + Rituximab, probablemente desplacen a líneas posteriores el tratamiento con R-GEMOX así como para pacientes con necesidades de terapia puente previa a terapia con células con receptores quiméricos de antígenos CART.

PO-331

DIAGNÓSTICO, MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON IBRUTINIB EN UNA UNIDAD DE CARDIO-HEMATO-ONCOLOGÍA

Flores Morán Marie Solange¹, Ble Gimeno Mireia¹, Martínez Medina Felicidad¹, Espinet Solà Blanca¹, Martos Cárdenas Tamara¹, Abella Monreal Eugenia¹, Sánchez González Blanca¹, Puiggros Metje Ana¹, García Pallarols Francesc¹, Ferrer del Álamo Ana¹, Torres Grande Maria Elena¹, Pinzón Mariño Sergio¹, Rodríguez Sevilla Juan José¹, Díez Feijoo Varela Ramón¹, Farré López Nuria¹, Salar Silvestre Antonio¹, Belarte Torneo Laia¹, Gimeno Vázquez Eva¹

¹Hospital del Mar

Introducción: Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) han revolucionado el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas como la leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström y el linfoma de células del manto. Los iBTK pueden presentar como efecto secundario complicaciones cardiovasculares (CV), siendo la más frecuentemente descrita la fibrilación auricular (FA), con una incidencia del 6% aproximadamente pero con una gran variabilidad según las distintas series.

Objetivos: Describir la incidencia y características de presentación de los episodios de FA (anteriores y de nueva aparición) en pacientes (pt) tratados con ibrutinib seguidos dentro de una unidad multidisciplinar de Cardio-Hemato-Oncología.

Métodos: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pt tratados con ibrutinib de forma asistencial desde abril 2016 hasta septiembre 2021 que presentaron algún episodio de FA después del inicio de tratamiento con iBTK.

TABLA 1.	TOTAL N=59	FA previa N=10	i-FA N=10
ibrutinib en primera línea	21 (36,2)	3 (30)	3 (30)
Duración de tratamiento con ibrutinib, meses	12 (4-34)	10 (3,3-19,3)	21 (16-33)
Hipertensión arterial	32 (54,2)	9 (90)	8 (80)
Dislipidemia	20 (33,9)	6 (60)	5 (50)
Diabetes Mellitus 2	13 (22)	3 (30)	2 (20)
Tabaquismo	27 (45,8)	5 (50)	6 (60)
Enfermedad cardiaca isquémica	5 (8,5)	3 (30)	1 (10)
Insuficiencia cardiaca	5 (8,5)	4 (40)	2 (20)
ictus	6 (10,2)	3 (30)	1 (10)
Enfermedad renal crónica	15 (25,4)	6 (60)	2 (20)
Enfermedad pulmonar crónica obstructiva	8 (13,6)	1 (10)	1 (10)
CHADS2-VASC	4,18 (±1,3)	4,7 (±1,5)	3,6 (±1,4)
HAS-BLED	2,8 (±0,9)	2,7 (±1,2)	2,6 (±0,7)
Anticoagulación previa	10 (1,7)	8 (80)	3 (30)
ACOD	4 (6,8)	4 (40)	1 (10)
Acenocumarol	5 (8,5)	4 (40)	2 (20)
HBPM	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)
Anticoagulación con ibrutinib	14 (2,4)	7 (70)	9 (90)
ACOD	13 (2,2)	7 (70)	8 (80)
HBPM	1 (1,7)	0 (0)	1 (10)
Terapia antiplaquetaria	6 (10,2)	2 (20)	1 (10)
Seguimiento, meses	29 (16-46)	19,5 (9-22,3)	23 (19-53)
Mortalidad general	19 (32,2)	3 (30)	3 (30)
Mortalidad cardiovascular	3 (5,1)	1 (10)	1 (10)
Eventos cardiovasculares mayores adversos	15 (25,4)	8 (80)	4 (40)
Fallo cardiaco durante seguimiento	14 (23,7)	8 (80)	4 (40)

Los resultados están expresados como media y (desviación estándar), número y (porcentaje), o media y (rango intercuartil). ACOD: anticoagulante oral de acción directa. HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Resultados: Se incluyeron 59 pt; Mujeres/Hombres: 26/33. Edad mediana: 73 años (62,3-84,5). El 36,2% de pt recibieron ibrutinib en primera línea. El 54% de pt tenía antecedentes de hipertensión arterial, 45% tabaquismo y 33% dislipidemia (tabla 1). Antecedentes de FA previa 10 pt (4 crónica/6 paroxística). Durante el tratamiento, 10 pt (17%) desarrollaron FA (i-FA) (3/10 con antecedente de FA paroxística previa). I-FA se detectó 60% en urgencias y 40% en consulta externa. En el 50% de pt, la i-FA fue asintomática. El episodio de i-FA duró más de 7 días en 80% de los pt. 20% presentó taquicardiomiopatía con fallo cardiaco. En 4 pt (40%) se intentó el control del ritmo: 3 pt con fármacos y 1 pt con cardioversión eléctrica. Ibrutinib se redujo o se suspendió temporalmente en el 60% debido al diagnóstico de i-FA. Sólo se suspendió de forma definitiva en un pt (1,7%). El 70% de pt con i-AF se mantuvieron en FA crónica durante el seguimiento. 10% pt estaban anticoagulados previo al inicio de ibrutinib. Riesgo embólico/sangrado se muestra en la Tabla 1. La mortalidad fue similar pero la insuficiencia cardiaca durante el seguimiento fue más frecuente en pt con FA previa.

Conclusiones: El manejo de pt con ibrutinib en un programa de vigilancia específica y multidisciplinar en una Unidad de Cardio-Hemato-Oncología identifica un 17% de incidencia de FA, la mitad de ellas asintomáticas. La detección precoz permite una intervención cardiológica temprana de tal forma que se puede mantener el tratamiento con ibrutinib en la mayoría de pt.

SEHH - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

PO-332

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE.

Arnaiz Martin Irene¹, López Prieto Claudia¹, Alonso del Río Rodrigo¹, Chen Shijie¹, Herrera Federico¹, Escolano Cristian¹, Somolinos de Marcos Nieves¹, García Alonso Luis¹, Benito Parra Laurentino¹

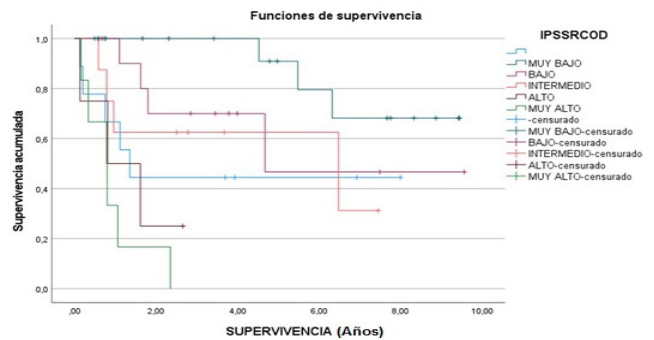
¹Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Introducción: El síndrome mielodisplásico (SMD) es una patología hematológica clonal de la médula ósea que ocasiona hematopoyesis ineficaz, presentando cambios displásicos y aumento de la celularidad medular, así como citopenias crónicas resistentes a tratamiento.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo y observacional en el que se recopilaron a través de la historia clínica electrónica los pacientes diagnosticados de SMD en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2021 en el Hospital Universitario de Getafe. Reclasificamos estos pacientes según el índice pronóstico IPSS revisado (IPSS-R) y calculamos la supervivencia global con el método de Kaplan-Meier y dividida por subgrupos por el método de log rank.

Tabla 1. Características de la población a estudio. Variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes con SMD (n=57).

Clasificación SMD según OMS 2017	
SMD con displasia multilinea	22 (38,6%)
SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilinea (SMD-SA-DM)	11 (19,3%)
SDM 5q-	5 (8,8%)
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1	11 (19,3%)
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2	7 (12,3%)
Hemoglobina	10,4 g/dL
Neutrófilos	2000/μL
Plaquetas	186474/μL
Blastos en médula ósea (%)	4,1%
IPSS-R	
Muy bajo	19 (33,3%)
Bajo	11 (19,3%)
Intermedio	8 (14,0%)
Alto	4 (7,0%)
Muy alto	7 (12,3%)
No clasificados por ausencia de citogenética	8 (14,0%)



Resultados: Se obtuvo una muestra de 57 pacientes (incidencia de 2,7 casos/100.000 pacientes/año). La mediana de edad fue de 72 años, siendo el 66,6% mayor de 70 años. El 61,4% pertenecían al sexo masculino y el 38,6% al sexo femenino. La presencia de citopenias fue el principal motivo de estudio (96%). Las frecuencias relativas respecto al subgrupo de SMD según la OMS (2017) y los valores medios analíticos se reflejan en la Tabla 1. Se clasificó a los pacientes según el Índice Pronóstico Internacional (IPSS) e IPSS-R (excepto en 8 pacientes en los que no se disponía de citogenética para aplicarlo). Respecto al manejo terapéutico, 18 pacientes recibieron tratamiento hipometilante con 5-azacitidina (6 de ellos pertenecían al grupo de muy alto riesgo, 3 al de alto riesgo y 5 al intermedio), 3 con lenalidomida (los 3 eran sd 5q- de bajo o muy bajo riesgo), 4 con quimioterapia tipo esquema 3+7 y sólo uno fue candidato a trasplante alogénico. Del resto, 14 recibieron tratamiento de soporte con EPO, 3 con quelantes de hierro, 2 con factor estimulante de colonias y 3 únicamente con transfusión de hemoderivados. El 26% de los pacientes no recibieron ningún tratamiento (de éstos, el 67% pertenecían a los grupos de bajo y muy bajo riesgo). Los pacientes que progresaron a LMA representaron el 15,8% de los casos. La mediana de supervivencia global fue de 6,3 años y de 0,78 años en el grupo de muy alto riesgo según el IPSS-R.

Conclusiones: Las características de la población a estudio son similares a lo descrito en la literatura, siendo más frecuente en pacientes de edad avanzada y sexo masculino, y existiendo una clara disminución de la supervivencia en los grupos de mayor riesgo. Cabe destacar la importancia de la citogenética para poder clasificar y tratar correctamente a estos pacientes.

PO-333

MONITORING MUTATIONAL BURDEN IN LOW RISK MDS PATIENTS USING SEQUENTIAL PERIPHERAL BLOOD SAMPLES

Acha Pamela¹, Manzanera Ana¹, Fuster-Tormo Francisco², Xicoy Blanca³, Zamora Lurdes³, Palomo Laura², Mallo Mar¹, Calvete Oriol¹, Grau Javier³, Montoro Maria Julia², Mascaró Martí⁴, Pomares Helena⁵, Sánchez Joaquín⁶, Raya José María⁷, Berenguer Mercedes⁸, Solé Francesc¹

¹MDS Research Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; ²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona; ³Hematology Service, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; ⁴Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Spain; ⁵ICO-Hospitalet, Hospital Duran i Reynals, Barcelona, Spain; ⁶Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁷Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; ⁸Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Spain

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of hematological diseases. Morphologic and cytogenetic analysis of bone marrow (BM) constitute the gold standard for the diagnosis and classification of MDS, nevertheless up to 90% of patients harbor at least one acquired mutation that could contribute to diagnosis and risk stratification. BM constitutes the most suitable sample for molecular studies, however, peripheral blood (PB) can be obtained by minimally invasive venipuncture and would be ideal for comprehensive sequential monitoring of MDS over time.

Aim: To assess whether targeted deep sequencing (TDS) allows the detection of somatic variants from diagnosis and follow-up PB samples and if the molecular profiles are comparable to those from BM samples.

Methodology: Preliminary results include the study of 23 patients (22 MDS and 1 chronic myelomonocytic leukemia). TDS was performed on DNA from total BM and PB cells. Libraries were prepared using a custom hybridization-probe based panel (KAPA HyperCap, Roche), including selected exons of 50 myeloid-related genes (Badalona).

TDS was performed on Illumina MiSeq instrument at a mean coverage of 1000x. Data were analyzed using local bioinformatic pipelines. Variants were filtered according to variant type, location, read depth (> 100x) and population frequency (< 1%).

Results: The combination of conventional karyotyping and TDS identified genetic alterations in 19/23 patients (83%). TDS allowed the identification of somatic variants in 17/23 patients (74%), being *TET2*, *SF3B1* and *ZRSF2* the most frequently mutated genes. Overall, 53 variants were found, 48 of which were detectable in both BM and PB samples. Good correlation between VAF values for the individual variants identified in BM vs. PB is represented in figure 1A.

As part of this project, molecular profile during patients' follow-up is being studied using PB samples. To the date, sequential samples of 10 patients were studied. Despite molecular profiles are heterogeneous, after 2 years of diagnosis, increases in VAF or a new variant can be detected in half of the patients using PB samples. An example is shown in figure 1B, which depicts the molecular profile of a patient diagnosed with MDS with ringed sideroblasts and single lineage dysplasia. Conventional karyotype showed no alterations, however, TDS allowed to track variants detected at diagnosis and to detect the emergence of new ones that could potentially predict disease evolution.

Conclusion: Analysis of DNA from PB cells constitutes an appropriate alternative for the detection and quantification of somatic variants in MDS patients at diagnosis and during evolution. This source of tumoral cells would reduce invasive interventions, improving diagnostics and disease monitoring.

Acknowledgements: Bristol Myers Squibb, IJC Samples Circuit, IGTP Genomic Core Facility.

Figure 1. A) Mutual correlation of the VAF for the individual variants identified in BM vs. PB. Dots denote the VAF of individual mutations, regression line is marked in grey. "r" denotes the Spearman Correlation

Coefficient. "P" denotes the Spearman Correlation P-value. **B)** Clonal evolution in peripheral blood of an MDS patient. VAF values are indicated in each case, as well as the time from the diagnosis. BM: bone marrow; PB: peripheral blood. VAF: variant allele frequency.

PO-334

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA ASOCIADA A NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS

Jurado Tapiador Rebeca¹, Gómez Nuñez, Marta², Hernández Mohedo, Francisca³, Arnan Sangerman Montserrat⁴, Pomares Marin Helena⁴, Saumell Tutusaus, Silvia⁵, Palomo Sanchis, Laura⁵, Orna Montero Elisa¹, Grau Cat Javier¹, Jiménez Lorenzo, María José¹, Zamora Plana Lurdes¹, Xicoy Cirici Blanca¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)- Institut Josep Carreras; ²Hospital Universitari Parc Taulí (Sabadell); ³Hospital Universitari Virgen de las Nieves (Granada); ⁴Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

Tabla 1. Características clínicas de la población estudiada.

Sexo, n (%)	
Hombre	7 (87,5)
Edad (años)	
Mediana (extremos)	75,5 (62, 88)
Hemoglobina (g/dL)	
Mediana (extremos)	11,9 (9,1, 13,9)
Leucocitos (x10⁹/L)	
Mediana (extremos)	5,8 (4,9, 16,8)
Monocitos (x10⁹/L)	
Mediana (extremos)	1,7 (1,1, 3,0)
Neutrófilos (x10⁹/L)	
Mediana (extremos)	1,7 (0,8, 8,8)
Plaquetas (x10⁹/L)	
Mediana (extremos)	118,5 (80, 448)
Órgano afecto n (%)	
Piel	8 (100)
Sangre Periférica	6 (75)
Ganglio	1 (12,5)
Médula ósea	6 (75)
Hígado	1 (12,5)
Cariotipo, n (%)	
Normal	6 (75)
Alterado	2 (25)
Leucemia mielomonocítica crónica	
OMS 2017	
LMMC-0	5 (62,5)
LMMC-1	2 (25)
LMMC-2	1 (12,5)
FAB, n (%)	
MD	7 (87,5)
MP	1 (12,5)
CPSS, n (%)	
Bajo	4 (50)
Intermedio 1	3 (37,5)
Intermedio 2	1 (12,5)
Alto	0 (0)
CPSS-mol, n *	
Bajo	0
Intermedio 1	4
Intermedio 2	3
Alto	0

MD: mielodisplásica; MP: mieloproliferativa; OMS: Organización Mundial de la Salud; FAB: clasificación French-American-British; CPSS: CMML Prognostic Scoring System; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. * Next Generation Sequencing en médula ósea realizado en 7/8 pacientes.

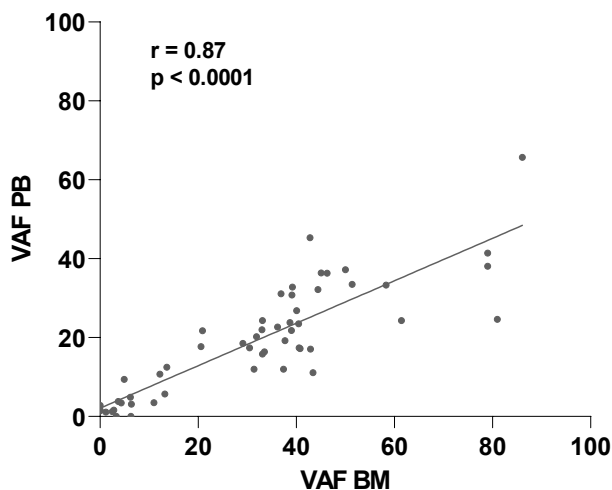


Figure 1. A) Mutual correlation of the VAF for the individual variants identified in BM vs. PB. Dots denote the VAF of individual mutations, regression line is marked in grey. "r" denotes the Spearman Correlation Coefficient. "P" denotes the Spearman Correlation P-value. **B)** Clonal evolution in peripheral blood of an MDS patient. VAF values are indicated in each case, as well as the time from the diagnosis. BM: bone marrow; PB: peripheral blood. VAF: variant allele frequency.

Introducción: la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una entidad poco frecuente caracterizada por la proliferación clonal de precursores de células dendríticas con un curso agresivo que comúnmente se manifiesta con lesiones cutáneas, infiltración de la médula ósea, ganglios linfáticos y sangre periférica. Entre un 10 y un 20% de los casos se asocia a otras neoplasias mieloides, siendo la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) una de las más frecuentes. La información disponible sobre las características clínicas, tratamiento y evolución de la asociación de la NCDPB con la LMMC es escasa.

El objetivo del estudio es describir las características clínico-biológicas, el tratamiento administrado y el pronóstico de los pacientes diagnosticados de LMMC asociada a NCDPB, de nuestra serie de pacientes.

Métodos: se incluyeron un total de 8 pacientes de cinco centros del territorio nacional. Para el diagnóstico de LMMC y NCDPB se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2017.

Resultados: las características clínicas en el momento del diagnóstico de las NCDPB, así como las de las LMMC se muestran en la Tabla 1. Cinco de los ocho pacientes fueron diagnosticados de forma simultánea de NCDPB y LMMC mientras que en 2 de los 3 casos restantes la LMMC fue diagnosticada 9 y 16 meses antes, respectivamente.

La mayoría de LMMC eran de la variante mielodisplásica, con escaso porcentaje de blastos, cariotipo normal y de riesgo bajo-intermedio según el índice pronóstico CMML Prognostic Scoring System (CPSS). En todos los casos se observó infiltración de más de un órgano, siendo la piel el más afectado (100%), seguido de la médula ósea y de la sangre periférica (75% en ambos casos). Se realizó estudio de NGS en médula en 7/8 pacientes, con detección de alguna alteración en 6 de

ellos. Los genes más frecuentemente mutados en médula fueron: *TET2* (4/6), *ASXL1* (3/6), *IDH2* y *ZRSR2* (2/6). También se detectaron variantes en: *SRSF2*, *K/N-RAS*, *PHF6*, *MPL*, *MYD88*, *EZH2*, *STAT2* (1/6). Se realizó NGS en biopsia de piel en 3/7 casos, encontrándose las mismas variantes que en médula, pero también con ganancia y/o pérdida de otras variantes (Tabla 2).

Se observó heterogeneidad en el tratamiento administrado (Tabla 3) tanto a nivel sistémico como local. Dos de los pacientes recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos tras tratamiento de inducción con idarubicina, citarabina y etopósido. La mediana (extremos) de seguimiento fue de 9 meses (1-56) y la mediana de supervivencia no se ha alcanzado. Un paciente falleció por progresión de la enfermedad, siete se mantienen en respuesta (1 en respuesta parcial, 6 en respuesta completa).

Conclusiones: en la LMMC asociada a NCDPB predominan las características de bajo riesgo. Las variantes de genes encontradas no difieren de las detectadas de forma recurrente en la LMMC. El tratamiento de combinación sistémico y local fue el más utilizado, pero fue heterogéneo.

PO-335

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE PACIENTE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y SÍNDROME DE VEXAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Gómez Serrano Leticia¹, Gasior Kabat Mercedes¹, Martín de Bustamante González-Iglesias Jose Manuel¹, Mendoza Martinez Ana¹, García Pérez, Eduardo¹, Cámara Hijón Carmen¹, Plasencia Rodriguez Chamaida¹, Canales Albendea Miguel Ángel¹, Jiménez Yuste Victor Manuel¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: El Síndrome de VEXAS es una nueva entidad extremadamente infrecuente, que debe de ser sospechado en pacientes con diagnóstico de Síndrome mielodisplásico, displasia o gammapatía monoclonal que presenten manifestaciones cutáneas y autoinflamatorias sistémicas de difícil control con tratamientos habituales.

Métodos: Revisión bibliográfica.

Caso clínico: Varón de 63 años, con antecedentes de vasculitis leucocitoclástica y Síndrome de Sweet en seguimiento por Dermatología, y de escleritis anterior, fiebre y poliartritis de difícil control a pesar de tratamiento con prednisona 0.5mg/kg/día, leflunomida y azatioprina, en seguimiento por Reumatología. Durante su evolución presenta anemia (Hb 10.8 g/dL) y trombopenia (88000 plaquetas mcg/L) mantenidas, por lo que tras descartar causas secundarias se realiza biopsia-aspirado de médula ósea. En el aspirado se observa grumo moderadamente hiper celular, con displasia en rango >10% en las 3 series, sin exceso de blastos. Como hallazgo destacaba la marcada vacuolización de progenitores tanto mieloides como eritroides.

Ante la asociación de Síndrome mielodisplásico con displasia multilineal con vacuolización de progenitores y cuadro autoinflamatorio sistémico, se solicita estudio del gen UBA1 en serie mieloides en sangre periférica, siendo positivo para la mutación Met41, compatible con diagnóstico de Síndrome de VEXAS.

Como tratamiento dirigido al clon patológico se inicia por parte de Hematología azacitidina a dosis de 75mg/m2 durante 7 días en ciclos

Tabla 2. Comparación de las mutaciones patogénicas o posiblemente patogénicas de los pacientes que se disponía muestras de médula ósea y piel para el estudio de Next Generation Sequencing. Entre paréntesis se muestra la frecuencia alélica (VAF %). En negrita se muestran las variantes discrepantes entre tejidos. En los tres pacientes la LMMC se diagnosticó concomitantemente con la NCDPB.

	Médula ósea	Piel
1	<i>TET2</i> (88,41%), <i>ZRSR2</i> (89,57 y 89,48%), <i>ASXL1</i> (38,6%)	<i>TET2</i> (89,32%), <i>ZRSR2</i> (90,69 y 91,01%), <i>ASXL1</i> (46,27%)
2	<i>NRAS</i> (45%), <i>TET2</i> (47%), <i>PHF6</i> (5%), <i>MPL</i> (4%)	<i>NRAS</i> (31%), <i>TET2</i> (31%), <i>NPM1</i> (18%)
3	<i>MYD88</i> (49,25%), <i>TET2</i> (44,88 y 43,44%), <i>EZH2</i> (4,54%), <i>STAG2</i> (5,01%)	<i>KRAS</i> (25,85%), <i>MYD88</i> (49,25%), <i>TET2</i> (26,09 y 24,59%)

Tabla 3. Esquemas de tratamiento sistémico y local de los 8 pacientes incluidos en el estudio.

	Esquema de tratamiento sistémico	Esquema de tratamiento local
1	Azacitidina s.c.	Exéresis
2	Idarubicina, citarabina, etopósido*	Exéresis
3	Citarabina s.c. a bajas dosis Irradiación corporal total (18Gy)	Radioterapia local (20Gy)
4	Idarubicina, citarabina, etopósido*	Radioterapia local 18Gy, Metotrexato intralesional
5	Hidroxiurea	-
6	Azacitidina s.c.	-
7	Azacitidina s.c. y Venetoclax	-
8	Azacitidina s.c.	Radioterapia local (20Gy)

* Recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos tras tratamiento de inducción

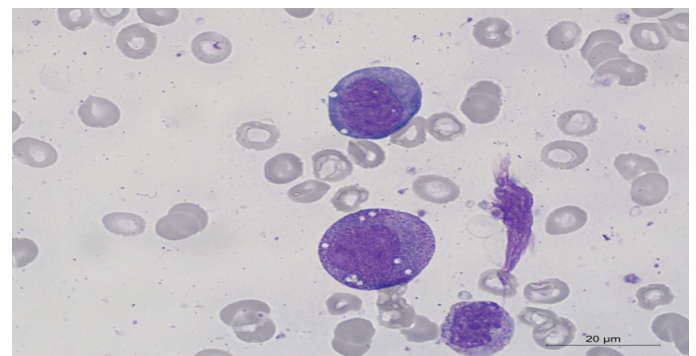


Imagen 1: Rasgos displásicos en médula

de 28 días, consiguiendo mejoría de la clínica articular, permitiendo retirada de azatioprina y disminución de un 50% de la dosis de corticoides. Actualmente se encuentra pendiente de realización de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como tratamiento definitivo.

Conclusiones: El Síndrome de VEXAS es una nueva entidad descrita a finales de 2020, que se origina por una mutación somática ligada al cromosoma X del gen UBA1 en la posición Met41, que codifica la enzima E1, que participa en la ubiquitinización del proteosoma. Estos pacientes presentan afectación reumatológica, dermatológica y hematológica. A nivel reumatológico presentan cuadros autoinflamatorios sistémicos en forma de fiebre, poliartritis, escleritis anterior y polineuropatía, generalmente de difícil control con tratamiento habitual. En cuanto a las manifestaciones cutáneas están presentes hasta en un 80%, en forma principalmente de vasculitis de pequeño vaso. Desde el punto de vista hematológico lo más característico son las citopenias en contexto de displasia, y los fenómenos trombóticos, secundarios a inflamación sistémica y aumento del factor VIII y von Willebrand. A nivel citológico, el hallazgo común y característico es la vacuolización de progenitores mieloides y eritroides, pudiendo asociarse a displasia o gammapatía monoclonal.

Respecto al tratamiento, se basa en el control del cuadro inflamatorio sistémico mediante agentes inmunomoduladores, y en la erradicación del clon patológico. En este sentido, el fármaco que ha demostrado mayor utilidad es la azacitidina, consiguiendo disminución del clon y mejoría de la clínica sistémica. Por el momento el único tratamiento con

el que han descrito remisiones completas es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, con duraciones de la respuesta de hasta 36 meses.

Puesto que el Síndrome de VEXAS es una entidad rara y de afectación sistémica, es necesario un alto nivel de sospecha para su diagnóstico, así como la formación de un equipo multidisciplinar formado por hematólogos, reumatólogos, dermatólogos e inmunólogos para su manejo.

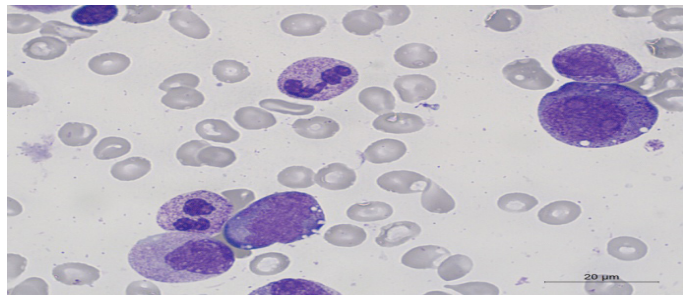


Imagen 2: Vacuolización de progenitores

PO-336

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LOS INDIVIDUOS CON HEMATOPOYESIS CLONAL JAK2V617F (HC-JAK2V617F)

Garrido Paniagua Sara¹, Tazón Vega Bárbara¹, Blanco Álvarez Adoración¹, Palomo Sanchis Laura¹, Gallur Cuenca Laura¹, Salamero García Olga¹, Oristrell Santamaría Gerard², Molero Yordi Antonieta¹, Fox Laura¹, Miranda Pinzón Nayibe¹, Pérez González Ana¹, Saumell Tutusaus Silvia¹, Bosch Albareda Fracesc¹, Valcárcel Ferreiras David¹, Montoro Gómez Maria Julia¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus; ²Servicio de Cardiología Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

Introducción: La hematopoyesis clonal (HC) debida a mutaciones en el gen *JAK2*^{V617F} (HC-*JAK2*^{V617F}) es una de las más frecuentes (3-4% del total de la HC). Como todas las HC, su presencia se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias mieloides hematológicas [HR 13.9; 95% CI 5.4-35.91]. Además, la HC-*JAK2*^{V617F} se ha asociado a un riesgo especialmente elevado de enfermedades cardiovasculares (ECV)

[HR 12; 95% CI 3.8-38.4], respecto a otras HC, en forma de infarto agudo de miocardio, trombosis venosas e ictus. No existe ninguna serie que analice de manera prospectiva las características clínicas y la evolución de los individuos con una HC-*JAK2*^{V617F}.

Objetivo: Analizar las características clínicas y la evolución a ECV y neoplasia hematológica de los sujetos con HC-*JAK2*^{V617F}.

Métodos: Se incluyeron todos los sujetos de nuestro centro con diagnóstico de HC-*JAK2*^{V617F} entre 01/08/2016 y 21/04/2022. La detección *JAK2*^{V617F} se realizó mediante qPCR y se incluyó cualquier frecuencia alélica. Se descartó la presencia de neoplasia hematológica mediante una biopsia medular. Además, se recogieron los datos clínicos y de laboratorio, así como los factores de riesgo de ECV mediante la escala SCORE2 (70 años), en el momento del diagnóstico de la HC. El análisis estadístico se realizó con STATA v16.1.

Resultados: Se incluyeron 10 individuos (3 mujeres) con una mediana de edad de 54 años (rango; 20-74) cuyas características se muestran en la tabla 1. Cinco eran fumadores y dos presentaron eventos trombóticos al diagnóstico. Ninguno presentaba esplenomegalia. El motivo más frecuente de estudio fue poliglobulia (n=6, de los cuales 4 eran fumadores) [Tabla 1] con una mediana de hemoglobina de 16,6 g/dL (p25-p75: 14,6-17,6 g/dL) [Tabla 2]. La mediana de la frecuencia alélica fue de 1,2% (p25-p75: 0,47-2,7 g/dL). Los factores de riesgo de ECV

Tabla 1. Características clínicas, analíticas y motivo de estudio de los individuos con mutación HC-*JAK2*^{V617F}

Caso	Género	Motivo de estudio	Hb (g/dL)	Leucocitos (x10 ⁹ /L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Tabaco	Trombosis	VAF (%)
1	H	Poliglobulia	17.2	9.7	338	Si	No	10.1
2	M	Poliglobulia	15.9	6.09	195	Si	No	2.7
3	H	Poliglobulia	17.6	6.3	126	Si	Si	0.7
4	M	Trombocitosis	14.6	10.8	465	No	No	0.2
5	H	Poliglobulia	18.7	6.9	192	No	No	1.7
6	H	Trombocitosis	14.6	7.7	448	No	No	6.8
7	H	Poliglobulia	17.5	6.6	286	Si	No	0.5
8	M	Poliglobulia	17.7	4.7	193	No	No	0.5
9	H	Trombosis	14.4	8.1	290	No	Si	2.2
10	H	Neutrofilia	16.0	20.6	212	Si	No	0.2

Tabla 2. Mediana de los valores del hemograma de los individuos con mutación HC-JAK2^{V617F}

Valor	Mediana (p25-p75)
Hemoglobina g/dL	16.6 (14.6-17.6)
VCM fL	89.05 (85.2-93.8)
Leucocitos x10 ⁹ /L	7.4 (6.3-9.7)
Neutrófilos x10 ⁹ /L	4.4 (3.8-6.9)
Monocitos x10 ⁹ /L	0.55 (0.5-0.8)
Plaquetas x10 ⁹ /L	249 (193-338)

Tabla 3. Valores de los factores de riesgo cardiovascular para el SCORE2/SCORE-OP

Valor	Mediana
Presión arterial sistólica, mmHg (p25-p75)	132 (122-141)
Colesterol total, mg/dl (p25-p75)	201 (179-221)
Colesterol HDL, mg/dl (p25-p75)	46 (35-56)
Colesterol LDL, mg/dl (p25-p75)	141 (105-143)
Tabaco, sí/no (%)	50/50
Sexo, hombre/mujer (%)	70/30
SCORE2/SCORE-OP, (p25-p75)	5.1 (3.1-10)

empleados en el SCORE2/SCORE2-OP y sus resultados se exponen en la Tabla 3. La mediana de seguimiento fue de 2,27 años (0,08-5,8) y en este periodo no se observaron eventos CV ni evolución a neoplasia hematológica.

Conclusiones: En nuestra cohorte, la poliglobulia fue el principal motivo de estudio de HC-JAK2^{V617F}, con un SCORE2/SCORE2-OP muy variable entre los individuos. Todos los individuos recibieron profilaxis de ECV con AAS 100mg/día. El seguimiento clínico prospectivo de un número mayor de sujetos durante más tiempo contribuirá a determinar la implicación de la HC-JAK2^{V617F} en el desarrollo de ECV y hemopatía maligna.

PO-337

APLICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS CRITERIOS DE SOSPECHA DE NEOPLASIA MIELOIDE DE PREDISPOSICIÓN GERMINAL (NMPG)

Montoro Gomez Maria Julia¹, Tazón-Vega Bárbara¹, Blanco Álvarez Adoración¹, Torres-Esquis Sara¹, Palomo Sanchís, Laura¹, Garrido Paniagua Sara¹, Gallur Cuenca Laura¹, Salamero Garcia Olga¹, Molero Yordi Antonieta¹, Tabares Cardona Elizabeth¹, Saumell Tutusaus Silvia¹, Bosch Albareda Francesc¹, Valcárcel Ferreira David¹

¹Unidad de Consejo Genético Hematológico (UCHG), Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España

Introducción: Las NMPG representan una nueva entidad incorporada en la última clasificación de la OMS 2017 que incluye a un grupo heterogéneo de enfermedades y síndromes que tienen en común la afectación de la línea germinal. Sin embargo, los criterios de sospecha de las NHPG no están bien consensuados entre los grupos que diagnostican pacientes con NHPG.

Objetivo: Analizar la capacidad diagnóstica en nuestro centro de los criterios de sospecha de NMPG elaborados por el Grupo de Trabajo Catalán de Neoplasias Hematológicas de Predisposición Germinal, basados en las guías Nórdicas.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes de nuestro centro que cumplían algún criterio de sospecha de acuerdo con las guías del grupo catalán de NHPG (Tabla 1) de enero de 2020 a enero 2022. Los

Tabla 1. Criterios de indicación de estudio genético

Paciente	Con antecedentes familiares
	Dos familiares (1º o 2º grado) con HM o trombocitopenia larga duración o alteraciones sugestivas de síndrome con predisposición hereditaria, uno de ellos < 50 años
	Dos familiares 1º o 2º grado con tumor o tido, uno de ellos < 60 años
	Tres familiares (1º o 2º) con HM o trombocitopenia larga duración alteraciones sugestivas de síndrome con predisposición hereditaria sin límite de edad
Sin antecedentes familiares	
	Neoplasia mieloide < 50 años
	SMC hipoplásico
	Apelamiento medular
	Sospecha clínica de síndrome con predisposición hereditaria
	Antecedente de tumor o tido, uno de ellos < 60 años
	En el estudio del diagnóstico genético de la neoplasia se identifica una variante sospechosa de ser de línea germinal
Familiar sano	* 2 familiares de 1º grado o 3 familiares de 2º con HM o alteraciones sugestivas de síndrome con predisposición hereditaria, uno de ellos < 50 años
	HM: hemopatía maligna, principalmente mieloide

Tabla 2. Panel completo de genes consensuado por el Grupo de Trabajo Catalán de Neoplasias Mieloides de Predisposición Germinal.

ATM	FANCA	HAX1	RPL5	SBDS
ANKRD26	FANCB	IKZF1	RPL11	SLX4
BRCA1	FANCC	MPL	RPL15	SRP72
BRCA2	FANCD2	MLH1	RPL35A	TERC
BRIP1	FANCE	MSH2	RPS7	TERT
CBL	FANCF	MSH6	RPS10	TINF2
CEBPA	FANCG	NF1	RPS17	TP53
CSF3R	FANCI	NOLA3	RPS19	UBE2T
DDX41	FANCL	PALB2	RPS24	WAS
DKC1	FANCM	PAX5	RPS26	WRAP53
ELANE	GATA1	PMS2	RTEL1	
EPCAM	GATA2	PTPN11	RUNX1	
ERCC4	GFI1	RAD51	SAMD9	
ETV6	G6PC3	RAD51C	SAMD9L	

pacientes se dividieron en Grupo 1: aquellos a los que se realizó un estudio dirigido porque en el estudio genético inicial de la hemopatía se identificó una variante sospechosa de ser germinal; Grupo 2: pacientes con sospecha de neutropenia congénita en los que se estudiaron los genes *ELANE*, *HAX1*, *CSF3R*, *WAS*, *G6PC3* y *GF11*; Grupo 3: pacientes con sospecha de leucemia linfoblástica germinal en los que se estudiaron *IKZF1*, *PAX5*, *TP53*, *ATM* y *ETV6*; y Grupo 4: pacientes con sospecha de NPHG que no se encasillaban en los grupos previos a los que se realizó de forma paralela análisis de fragilidad cromosómica y longitud telomérica. Si la fragilidad cromosómica fue positiva se analizaron los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *ERCC4*, *FAAP100*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *XRCC*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51C*, *MAD2L2*, *RFWD3*, *SLX4*, *UBE2T* y *XRCC2*; por otro lado, si se detectó acortamiento significativo de los telómeros se estudiaron *DKC1*, *hTR*, *TERT*, *TINF2*, *ACD*, *NHP2*, *NOP10*, *WRAP53*, *RTEL1*, *CTC1* y *PARN*; finalmente, si ambas pruebas resultaron negativas se realizó un panel completo (Tabla 2).

Resultados: Un total de 34 pacientes cumplieron criterios de estudio para NHPG, de los cuales en 10 (29,4%) se confirmó predisposición germinal. En el Grupo 1 (n=16): se diagnosticó un paciente con una variante en *ETV6* y otro paciente con una variante en *KIT* (6,2%); Grupo 2 (n=1): no se detectó ninguna variante; Grupo 3 (n=1): no se detectó ninguna variante y en el Grupo 4 (n=16): no se detectó fragilidad cromosómica en ningún caso, se detectó acortamiento de los telómeros por debajo del percentil 1% en 8 (50%) pacientes y en uno de ellos se identificó una variante en *TERT*. En 7 pacientes se está procesando el estudio genético.

Conclusiones: La capacidad diagnóstica de los criterios catalanes de sospecha de NHPG fue limitada (29,4%). Estos criterios están basados en las Guías Nórdicas que son muy restrictivas en la selección de pacientes. Recientemente, se han publicado las Guías de la NCCN con criterios mucho más amplios que podrían permitir detectar un mayor número de pacientes. Un mejor conocimiento de estas entidades, junto a la detección de estos casos en cooperación con muchos centros debería ayudar a optimizar los criterios de sospecha de las NHPG.

SEHH - SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PO-338

COMO MEJORAR LA REMISION LIBRE DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Moles Guerrero Maria Del Mar¹, Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Murillo Cortés Victoria¹, Ortiz Lopez Alicia¹, Rivas Estaben Irene¹, Bonafonte Arruga Elena¹, Sopena Carrera Lucia¹, Dourdil Sahún Victoria¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Moreno Chulilla Jose Antonio¹, Palomera Bernal Luis¹

¹hospital Clinico Lozano Blesa Zaragoza

Introducción: La remisión libre de tratamiento (RLT) está siendo considerada como un nuevo objetivo para los pacientes con Leucemia mieloide crónica (LMC) que presentan respuestas moleculares profundas (RMP) y prolongadas (RM4 o mejor). Aproximadamente el número estimado de pacientes que podrían discontinuar el tratamiento con inhibidores de tirosin cinasas (ITK) oscila del 20-30%. Con la finalidad de aumentar el número de pacientes que puedan discontinuar el empleo de ITK de segunda generación y una actitud pro-discontinuación del equipo médico, puede favorecerlo. Presentamos nuestra serie que ha propuesto discontinuación a casi el 40%.

Pacientes y métodos: Desde 2002 hasta la actualidad hemos tratado 68 pacientes con LMC e ITK, de los que siguen en tratamiento 55 (11 muertes-1 aneurisma, 1 sepsis, 1 accidente y 8 otros tumores- y 2 pérdida de seguimiento). De ellos han discontinuado el tratamiento con ITK 21 pacientes (38,1 %), de los cuales 3 han sido en el contexto de ensayo clínico y 18 en práctica de vida real.

El motivo de discontinuación fueron efectos adversos en 5 pacientes (paciente 1: edemas, paciente 2: estreñimiento, paciente 3: claudicación intermitente y pacientes 17 y 18: derrame pleural), 3 en ensayo clínico (pacientes 7,8 y 9) y 13 por consenso médico/paciente. El motivo de cambio de ITK en el paciente 1 fue por intolerancia, pacientes 2, 3, 17 y 18 por falta de respuesta (<RMM). Los casos 7, 8 y 9 dentro de ensayo clínico. Las características de los pacientes, con duración de la exposición al TKI y duración respuesta profundas, se reflejan en Tabla 1.

Resultados: La mediana de duración total del tratamiento con ITK fue de 125 meses (60-195). En pacientes con Imatinib (n: 8) fue de 164 meses (67-195), con Nilotinib (n: 5) 74,2 meses (60-86) y tratamiento combinado (n: 8) 117,6 (63-183). La mediana de duración de RMP fue de 66 meses (21-180), siendo estable en todos pacientes excepto en el 18. En pacientes con Imatinib fue 97 meses (42-180), con Nilotinib 59,4 meses (36-75) y combinado 97 meses (42-180). La mediana de seguimiento global sin ITK es de 44,3 meses (13-138) y de los 16 pacientes

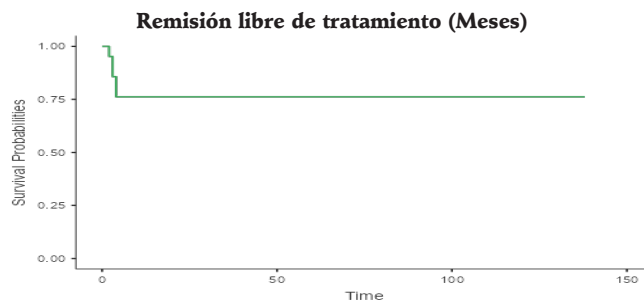


Figura 1. Remisión libre de tratamiento tras suspender ITK

Tabla 1 Principales características de los pacientes analizados.

Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento ITK	Fecha inicio	Duración ITK (meses)	RMC 4-5 (meses)	Fecha stop	RLT (meses)
	74	M	Imatinib/Dasa/Nilo	03/05/2002	102	34	18/10/2010	138
2	64	V	Imatinib/Dasa/Nilo	23/05/2007	94	36	24/03/2015	85
3	83	V	Imatinib/Nilo	13/02/2009	63	30	19/05/2014	96
4	73	M	Imatinib	30/06/2003	152	108	24/02/2016	75
5	64	M	Imatinib	26/02/2002	172	60	05/07/2016	70
6	65	V	Imatinib	10/06/2002	169	72	15/07/2016	70
7	68	M	Imatinib/Nilo	01/02/2005	143	33	20/12/2016	66
8	55	V	Imatinib/Nilo	14/04/2008	104	21	23/12/2016	4 (recaída)
9	79	M	Imatinib/Nilo	10/09/2006	126	33	14/03/2017	2 (recaída)
10	71	M	Imatinib	23/01/2003	182	51	21/03/2018	49
11	47	V	Nilotinib	26/10/2012	65	36	21/03/2018	4 (recaída)
12	75	V	Nilotinib	10/02/2011	86	75	12/04/2018	48
13	51	V	Nilotinib	17/12/2011	76	60	01/05/2018	49
14	45	M	Imatinib	19/02/2002	194	142	22/04/2018	3 (recaída)
15	56	V	Imatinib	07/12/2002	182	121	01/07/2018	46
16	61	M	Imatinib	10/06/2003	195	180	27/08/2019	33
17	64	V	Imatinib/Dasa	22/04/2009	126	60	08/10/2019	32
18	66	V	Imatinib/Dasa	17/08/2004	183	70	12/11/2019	3 (recaída)
19	69	M	Imatinib	10/10/2014	67	42	01/06/2020	23
20	39	M	Nilotinib	02/09/2013	84	72	02/09/2020	21
21	54	V	Nilotinib	03/05/2016	60	54	28/04/2021	13

con RLT 57,1 meses (13-138). Han recaído 5 pacientes (3 con Nilotinib, 1 con Imatinib y 1 combinado) (Tabla 1). La tasa de RLT a los 12 meses fue del 72,2 %, que se ha mantenido posteriormente (Fig 1). Los 3 casos recaídos con Nilotinib en la última línea tenían una media de tiempo en RM4-5 de 30 meses (<3 años), significativamente menor al global (66 meses). Como efectos secundarios 6 pacientes han tenido “síndrome de privación” con dolores musculoesqueléticos.

Conclusión: Con una actitud pro-discontinuación, hemos conseguido hacerla en el 38% de los pacientes. Además una duración prolongada el tratamiento (>100 meses) y de respuestas moleculares profundas (>60 meses), se asocia a una muy buena RLT. Esto está de acuerdo con los mejores resultados de RLT que se ven en estudios en práctica clínica, donde la duración del tratamiento fue mayor, frente a ensayos clínicos. El empleo de ITC de segunda generación puede seguir mejorando estos resultados.

PO-339

RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO DE DISCONTINUACIÓN DE INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL GRUPO ANDALUZ DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Alarcón Payer Carolina¹, Sánchez Suárez Maria del Mar¹, Jiménez Morales Alberto¹, Ramírez Sánchez María José², Montero Cuadrado María Isabel³, Vera Goñi Juan Antonio⁴, Ferrer Chaves Carmen⁵, Anguita Arance Magdalena⁶, López Garrido Pilar¹, Puerta Puerta José Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Hospital de Jerez; ³Hospital Universitario Virgen del Rocío; ⁴Hospital Universitario Virgen Macarena; ⁵Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda; ⁶Hospital Universitario de Jaén

Introducción: En la actualidad, la discontinuación del tratamiento de los Inhibidores de la Tirosina Cinasa (ITCs) en práctica clínica habitual es una realidad en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y unas determinadas características, convirtiendo esta opción a contemplar en el futuro del paciente, basado en los resultados de diversos ensayos clínicos.

Metodología: Estudio observacional de seguimiento prospectivo multicéntrico de discontinuación del tratamiento de ITCs en pacientes con LMC en fase crónica, que hayan estado en tratamiento con Imatinib, Nilotinib o Dasatinib a cualquier dosis, en primera o más líneas (en caso de intolerancia). Se obtuvo la autorización del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA) para realizar el estudio. Criterios de inclusión: tiempo mínimo de tratamiento ITC de 5 años, no haber tenido resistencia a ningún ITC anterior, no tener diagnóstico de fase acelerada o crisis blástica y haber mantenido una respuesta molecular = 4,5 log (IS) durante al menos 36 meses antes de la interrupción del tratamiento. Monitorización molecular de los niveles de BCR-ABL mediante PCR-RT con el sistema automatizado GeneXpert® (sensibilidad de 5 log) de forma mensual el primera año, cada 2 meses el segundo y cada 3 meses a partir del tercer año. El objetivo principal del estudio fue analizar las tasas de supervivencia Libre de Recaída Molecular (SLRM) y Remisión Libre de Tratamiento (RLT). Se consideró recaída molecular, a la pérdida confirmada de Respuesta Molecular Mayor (RMM).

Resultados: Se discontinuó el tratamiento a 85 pacientes con una mediana de edad de 65 años, 68% varones. 55 suspendieron Imatinib, 10 dasatinib y 20 Nilotinib. El tiempo medio de discontinuación fue de 27 meses. La tasa de SLRM fue del 71.7% (61 de 85 pacientes siguen manteniendo RMM en el momento del análisis) y la tasa de RLT del 63%. Los 24 pacientes que perdieron RMM, la alcanzaron tras reintroducir el mismo tratamiento ITC, con una mediana de 3 meses. No se ha producido ninguna progresión a fases avanzadas de la enfermedad. Un 13% de los pacientes sufrió síndrome de retirada.

Conclusiones: La SLRM y la RLT de nuestro estudio es concordante con las reportadas en varias series en vida real, porcentajes de éxito mayores que los descritos en los ensayos clínicos. En pacientes seleccionados, con un tiempo exposición considerable al tratamiento ITC, y en respuesta molecular profunda y mantenida, se puede esperar una RLT exitosa, lo que se traduce en un beneficio para los pacientes en cuanto a mejora de su calidad de vida sin tratamiento.

PO-340

RESULTADOS A LARGO PLAZO DE DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA BCR-ABL EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

García Herce Cristina¹, Alonso Cabrero Alejandro¹, Gómez García de Soria Valle¹, Feijóo Monroy Samantha¹, García Noblejas Ana¹, Loscertales Pueyo Javier¹, Steegmann Olmedillas Juan Luis¹

¹Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: Desde la introducción de los inhibidores de tirosinasa BCR-ABL (ITC) como tratamiento inicial de la leucemia mieloide crónica (LMC) la esperanza de vida de los pacientes ha mejorado asemejándose a la de la población general. En los últimos años, diferentes ensayos clínicos han demostrado la posibilidad de discontinuación del ITC.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con LMC y discontinuación de ITC. Respuestas moleculares (RM) en tabla 1. Definimos recidiva estricta como pérdida de RM4, recidiva laxa como pérdida de RM3, RMC como respuesta mayor o igual a RM4, y supervivencia libre de progresión (SLP) como tiempo desde discontinuación hasta pérdida de RMC, transformación o éxitus.

Resultados: 56 pacientes fueron incluidos (tabla 2). La mediana de edad a la suspensión fue 60,3(50,7-75,8) años siendo 35(62,5%) varones. 44 habían recibido 1 línea de tratamiento, 7 dos líneas, 2 tres líneas y 3 cuatro líneas. Imatinib en 34, nilotinib 6, dasatinib 4, 2 líneas de imatinib interrumpido por embarazo en 1, imatinib-dasatinib 3, imatinib-nilotinib 1, dasatinib-imatinib 1, dasatinib-ponatinib 1, imatinib-dasatinib-nilotinib 1, nilotinib-dasatinib-nilotinib 1, imatinib-dasatinib-imatinib-dasatinib 1, imatinib-nilotinib-dasatinib-dasatinib+ascimibin 1, imatinib-nilotinib-dasatinib-nilotinib 1. Mediana de tiempo recibido de imatinib fue 121,5(100-172,8) meses, dasatinib 74,4(29-86,1), nilotinib 34,3(19,1-45,6), ponatinib 49 y ascimibin 20,7. Las razones de cambio de primera a segunda línea fueron intolerancia 7(58,3%), resistencia 4(33,3%) y embarazo 1(8,3%). De segunda a tercera línea intolerancia 5(100%).

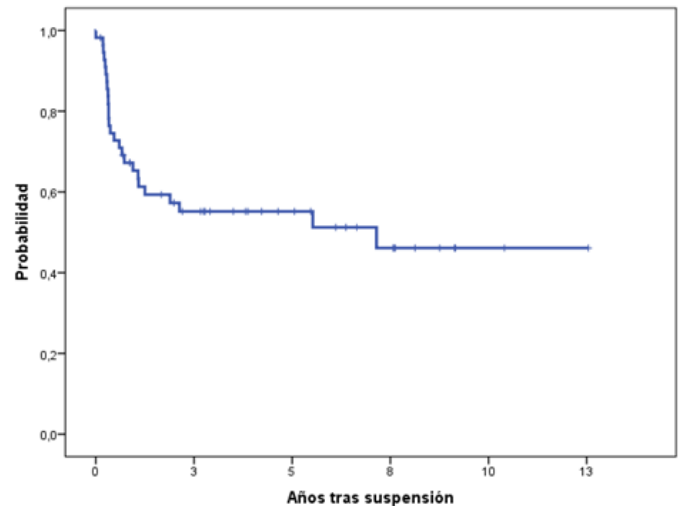


Figura 1. Supervivencia libre de progresión.

Tabla 1. Respuestas moleculares

	Ratio BCR-ABL(IS)
RM1	> 1%- ≤ 10%
RM2	>0,1%- ≤ 1%
RM3 (RMM)	>0,01%- ≤ 0,1%
RM4	>0,0032%- ≤ 0,01%
RM4,5	>0,001%- ≤ 0,0032%
RM 5	≤ 0,001%

Tabla 2. Características demográficas y tratamiento previo

	N=56
Edad al inicio de ITC, años	46,5 (35,3-55,7)
Edad a la suspensión, años	60,3 (50,7-75,8)
Género, masculino (%)	35 (62,5%)
Índice Sokal, n (%)	
Bajo	25 (44,6)
Intermedio	18 (32,1)
Alto	3 (5,4)
Desconocido	10 (17,9)
Índice EURO, n (%)	
Bajo	27 (48,2)
Intermedio	20 (35,7)
Bajo	0 (0)
Desconocido	9 (16,1)
Tiempo desde diagnóstico hasta discontinuación ITC, años	11,5 (8,3-15,7)
Tratamiento previo con interferón, n (%)	31 (55,36%)
Líneas ITC previa a la discontinuación de ITC, n (%)	
Una	45 (80,4)
Dos	7 (12,5)
Tres	4 (7,1)
ITK en el momento de discontinuación, n (%)	
Imatinib	36 (64,4%)
Nilotinib	10 (17,9%)
Dasatinib	8 (14,3%)
Ponatinib	1 (1,7%)
Dasatinib+Asciminib	1 (1,7%)
Historia de resistencia a algún ITC, n (%)	4 (7,1%)
Duración de tratamiento ITC, meses	121,2 (93,7-168,6)
Tiempo en RM4 antes de discontinuación de ITC, meses	87,6 (49,2-116,4)

El tiempo en RMC previo a la discontinuación fue 87,6(49,2-116,4) meses. Las últimas respuestas fueron RM5 en 18(32,1%) pacientes, RM4.5 28(50%), RM4 9(16%) y RMM 1(1,8%). Las razones de suspensión definitiva fueron intolerancia con RMC en 24(42,8%), intolerancia 4(7,14%), RMC 16(28,6%), embarazo 2(3,6%) y deseo del paciente 10(17,8%).

Tras la discontinuación, 35(62,5%) han mantenido la RMC durante una mediana de 4,05(2,09-7,25) años, de los cuales 4 más de 9 años y 1 12.5 años. La última pérdida de RMC fue a los 15 meses. Se registraron 5 éxitos en RMC por causas no relacionadas con la LMC. La probabilidad de SLP es de 65.3% al año, y 47.6% a los 7 años (Figura 1).

11 pacientes (19,6%) tuvieron recidiva laxa con una mediana de 3,4(3,1-3,9) meses. 21(37,5%) recidiva estricta con mediana de 4(3,08-4,72) meses. De ellos, 15(71,4%) en los primeros 6 meses, 6(19%) entre los 7 y 15 meses, y 2 (3,6%) posteriormente. 2 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con LMC, 1 mantiene RMM sin tratamiento por intolerancia y 1 no desea tratamiento. 17 pacientes recibieron tratamiento de la recidiva. La RM previa al reinicio de tratamiento fue en 3 pacientes RM1, 7 RM2, 6 RM3 y 1 RM4. 15 obtuvieron RMC tras 3(0,7-3,5) meses del reinicio del ITC, 14 con una línea de ITC, y 1 con dos. Los otros 2 pacientes obtuvieron RMM, uno perdiendo el seguimiento y otro manteniendo RMM sin tratamiento por intolerancia.

En 5 se discontinuó por segunda ocasión. 4 mantienen RMC con seguimiento 14(4.25) meses, y 1 éxitus por causa no relacionada con LMC.

Con respecto a los efectos secundarios, se registró mejoría de los efectos secundarios relacionados con ITC tras discontinuación. Observando como efectos post-discontinuación 12 síndromes de privación con duración 10(4-12) meses, 1 deterioro neurológico a la retirada de nilotinib con mejoría tras instauración, 2 disfonías, y 1 síndrome rígidoacético no claramente asociado.

Conclusiones: Esta revisión contribuye a la aplicabilidad de la estrategia de suspensión de tratamiento de ITC en la práctica de vida real.

PO-341

A THIRTY-FIVE NUCLEOTIDE INSERTION MUTATION IN BCR-ABL1 IN A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN RELAPSE AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Vidal Sánchez Itzel Elizabeth¹, Barranco Lampón Gilberto Israel¹, Alvidrez González Rosa Adriana¹, Acosta Maldonado Brenda Lizeth¹, Cervera Ceballos Eduardo¹

¹Instituto Nacional de Cancerología

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm caused by the reciprocal translocation t(9; 22)(q34; q11), giving rise to an abnormal chromosome 22, also known as Philadelphia chromosome (Ph). This results in the BCR-ABL1 fusion gene and its protein product has an increased tyrosine kinase activity, which is responsible for the malignant transformation of the disease. The development of target therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKI), has revolutionized the management and course of the disease. TKI are now considered first-line therapy, leading to an increase in patient survival rates and prevalence. However, several patients in chronic phase (CP) fail to achieve optimal response to initial therapy with imatinib, and up to 10 to 15% of patients show resistance.

We present a case of a 53-year old female patient diagnosed with Philadelphia chromosome-positive CP-CML, initially treated with imatinib. Table 1 shows the laboratory workup of the patient. Complete hematologic (CHR), complete cytogenetic (CCyR), and major molecular responses (MMR) were reached after four weeks, nine months, and five years respectively. The patient had poor adherence to therapy, leading to loss of all responses after seven years. She underwent a failed allogeneic SCT (allo-SCT), for which imatinib and other treatments were initiated. After several years, drug resistance was documented. The BCR-ABL1¹³⁵INS mutation was found, and treatment with dasatinib, a second-generation TKI (2GTKI), was started. Figure 1 summarizes the evolution of the disease and therapeutics our patient has received. After twelve months on dasatinib she remains asymptomatic; nevertheless, neither cytogenetic nor major molecular responses have been achieved. Further follow-up and quantification of BCR-ABL1 transcript is needed. Figure 2 shows response to different therapies during the course of the disease via fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis.

The splice junction mutation BCR-ABL¹³⁵INS introduces a premature stop codon, resulting in loss of the last 653 residues of BCR-ABL. Peptide truncation causes both: ¹ conformational changes of the ABL kinase domain, leading to impairment of TKI binding, and ² decreased kinase activity of the mutant ABL, giving rise to insufficient response to the drug, whilst disease progression may not be seen despite the persistence of cells harboring BCR-ABL¹³⁵INS.

Assessing patients with failure to achieve milestones when treated with TKI can be a true challenge. Point mutations in BCR-ABL kinase domain are the leading cause of secondary resistance to imatinib.

Investigation	Findings
Complete blood count	Leukocytes 108 600/mm ³ , differential: neutrophils 92%, lymphocytes 4%, metamyelocytes 24%, blasts 0%. Hb 14.4 g/dL, platelets 225 000/mm ³
Serum DHL	376 U/L
Peripheral blood smear	Normocytic normochromic erythrocytes, marked neutrophilic leukocytosis, and increased number of myelocytes and metamyelocytes.
Bone marrow biopsy	Hypercellular marrow with morphology suggestive of a myeloproliferative neoplasm.
Cytogenetics	46,XXt(9;22)(q34;q11.2).
FISH analysis	Evidence of the 9;22 translocation resulting in the BCR-ABL1 fusion in 146/200 cells (73%).
Abdominal ultrasound	Splenomegaly of 14 cm. Liver shows normal size and echogenicity.

Table 1: Relevant data in laboratory and imaging. Hb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; FISH, fluorescence *in situ* hybridization.

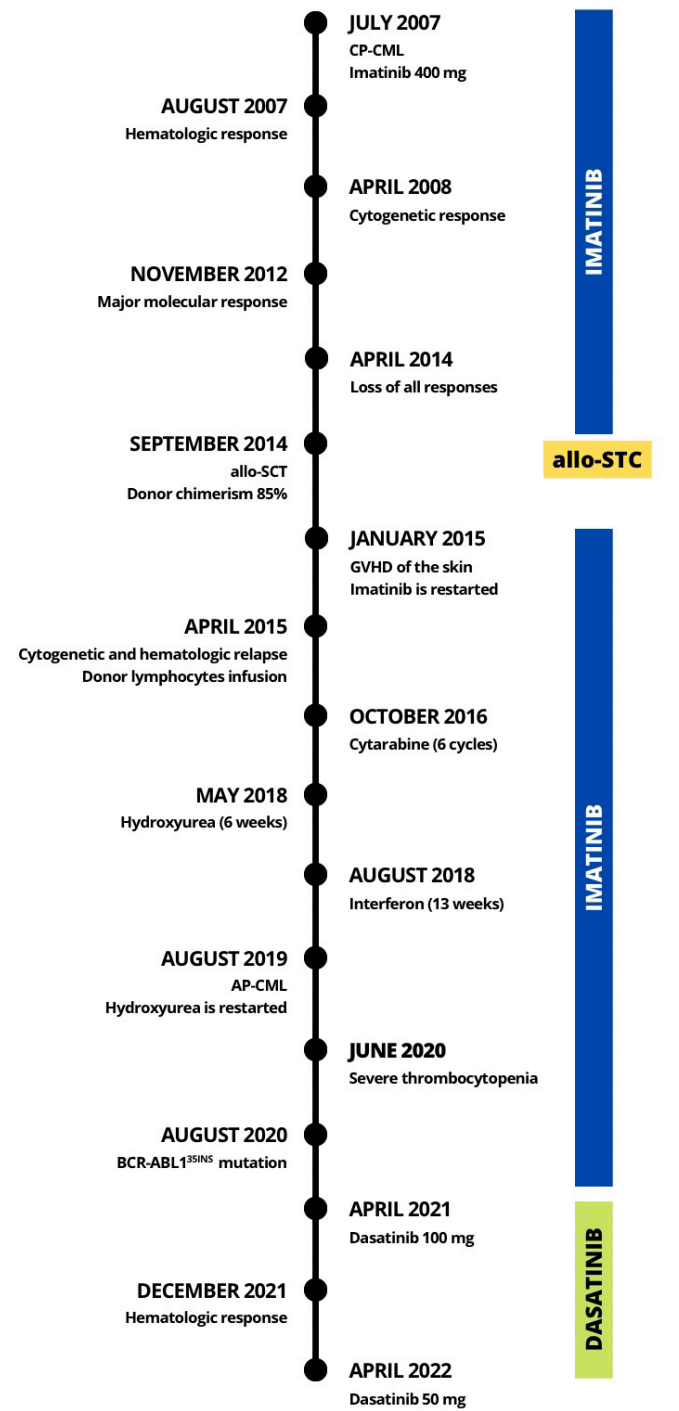


Figure 1. Relevant events during the course of the disease and therapeutic interventions. CP-CML, chronic phase chronic myeloid leukemia; allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation; GVHD, graft-versus-host-disease; AP-CML, accelerated phase chronic myeloid leukemia.

Hence, a prompt mutation analysis is paramount to select the best therapeutic strategy, considering that certain TKI are more effective to certain BCR-ABL1 mutations. However, other factors should be taken into consideration, for example, the patient's comorbidities and adherence to treatment. Splice mutations are not frequently described and, as a consequence, its clinical significance continues to be uncertain. Despite the fact that there is no consensus, clinicians should be aware of BCR-ABL variants in the setting of TKI failure. Nevertheless, further investigation is needed to define its

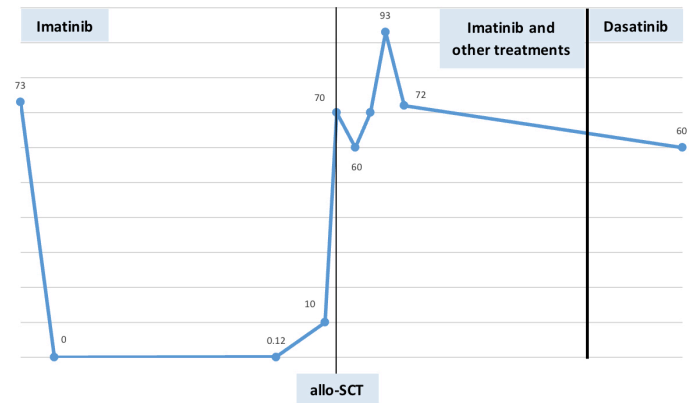


Figure 2. Percentage of bone marrow cells with BCR-ABL1 via fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis over time according to therapy choices. allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation.

role in regard to the outcomes and prognosis of non-responding patients.

PO-342

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ASCIMINIB EN PACIENTE CON LMC Y MUTACIÓN T315I, A PROPÓSITO DE UN CASO

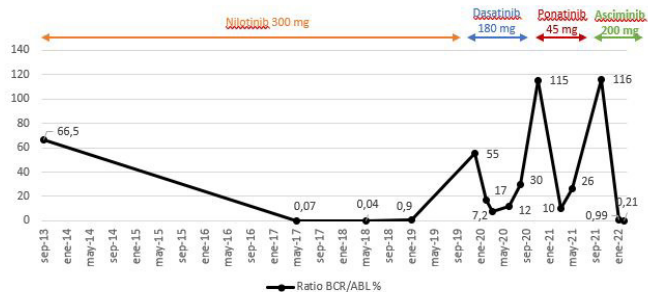
Amarilla Lanzas Irene¹, Torres Tienza Ana¹, Mosquera Tapia Marta¹, Jiménez Montero Pablo¹, García Mateo Aranzazu¹, Valencia Castillo Sandra¹, Marcellini Antonio Shally¹, Galán Álvarez Pilar¹, Olivier Cornacchia María Carmen¹, Queizán Hernández José Antonio¹

¹Hospital General Segovia

Introducción: Los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) son un tratamiento eficaz para los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Sin embargo, hay pacientes que presentan resistencia al tratamiento secundarias a mutaciones en el dominio quinasa ABL, en particular la T315I. Esta confiere resistencia a todos los ITK aprobados excepto ponatinib, y se asocia con resultados clínicos significativamente peores. El uso de ponatinib está limitado en muchos pacientes por su perfil de seguridad. Asciminib tiene un mecanismo de acción distinto y es el primer inhibidor STAMP de su clase.

Métodos: Se presenta caso clínico de paciente con LMC, mutación T315I y contraindicación para uso de ponatinib. Los datos se han obtenido mediante revisión de historia clínica del paciente.

Resultados: Varón diagnosticado de LMC en septiembre de 2013 a la edad de 41 años. Analíticamente presentaba hemoglobina (hb): 14.5 g/dl, Leucocitos: 75x10⁹/L con mieleemia 41%, basófilos: 5% y blastos: 1%. Plaquetas: 471x10⁹/L. Aspirado medular: LMC en fase crónica. RT-PCR BCR-ABL1 transcrito p210. Índice de Sokal y ELTS de alto riesgo. Se inició tratamiento con nilotinib 400 mg/12 horas alcanzando respuesta molecular mayor (RMM) en febrero de 2016 que mantiene hasta julio de 2018. Posteriormente presentó pérdida de respuesta por periodos de mala adherencia al tratamiento, cambiando en diciembre de 2019 a dasatinib 180 mg/24 horas, sin alcanzar RMM. Por lo que, se realiza estudio de mutaciones, demostrando T315I en ABL, e iniciando en noviembre de 2020 ponatinib 45 mg/día, que consigue alcanzar y mantener ratio BCR-ABL/ABL entorno 30%. En septiembre de 2021 el paciente acude a urgencias por dolor abdominal, donde se realiza angioTC observando estenosis del 50-60 % del tronco celiaco y del 70% de la arteria mesentérica superior. Ingresa para revascularización de ramas afectadas mediante colocación de stent y posterior tratamiento antiagregante y anticoagulante con heparina a dosis profiláctica, con diagnóstico de arterioesclerosis acelerada por ITK. Dada la contraindicación para uso de ponatinib por evento isquémico y factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo activo), en noviembre de 2021, se decide inicio de asciminib 200 mg/12h, presentando al comienzo del tratamiento hb 11.6 g/dl, Leucocitos: 15.58x10⁹/L y plaquetas: 1297 x10⁹/L, con ratio BCR-ABL/ABL 119 %. Tras 6 meses de tratamiento se objetiva respuesta óptima, según criterios de ELN, con respuesta citológica y ratio BCR-ABL/ABL < 1%. Ha presentado toxicidad hematológica grado 3 al inicio del tratamiento, probablemente secundaria a administración



concomitante de hidroxycarbamida, que supuso la interrupción del fármaco durante 1 semana, con posterior recuperación de cifras y reintroducción a dosis plenas.

Conclusiones: El tratamiento con asciminib demuestra un perfil de seguridad y eficacia favorables en pacientes con LMC y mutación T315I expuestos previamente a ponatinib y por tanto sin alternativas de tratamiento en la práctica clínica habitual. Son necesarios más estudios para establecer qué tipo de pacientes que se beneficiarán de esta nueva estrategia terapéutica.

No existe conflicto de interés.

PO-343

PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PARA TUMORES SOLIDOS EN LARGOS SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA TRAS TERAPIA CON INHIBIDORES DE TIROSINICINASA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO HOSPITALARIO.

Illaramendi Jorge¹, Erdozain Iván¹, Pino Asier¹, Goñi María Ángeles¹, Sánchez Piva¹, Zabalza Amaya¹, Arguiñano José María¹, Larrayoz Beatriz¹, Larrea Natalia¹, Salgado Esteban¹, Arrazubi, Virginia¹, Lecumberri María José¹, Gabaldón Gisell¹, Mateos María Carmen¹, Illaramendi, José Juan², Redondo Margarita¹

¹Hospital Universitario de Navarra; ²Hospital Universitario de Navarra Hospital Universitario de Navarra

Introducción: El aumento en la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) mediante el tratamiento con inhibidores de tirosinicasina (TKI) implica una mayor atención a sus comorbilidades, incluyendo entre ellas a los tumores sólidos (TS), que se tratan con mayor frecuencia a su vez con distintos fármacos antineoplásicos. Las evidencias disponibles sobre este tema a partir de los ensayos clínicos resultan muy limitadas, siendo de interés las experiencias y controversias acumuladas sobre ello en los centros hospitalarios.

Material y Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes (p) con coexistencia de diagnóstico de LMC y TS. Ámbito: Hospital universitario de 1.200 camas. Período de estudio: pacientes atendidos en nuestro

Tabla 1. Fármacos antineoplásicos usados de forma concomitante a los TKI

Taxanos	2
Abiraterona	1
Atezolizumab	1
Bevacizumab	1
Capecitabina	1
Fulvestrat	1
Goseralina	1
Irinotecan	1
Letrozol	1
Oxiloplatino	1
Ramucirumab	1
Sorafenib	1
Transtuzumab	1

centro de inicio ó seguimiento desde Enero de 2011. Todo el tratamiento de la LMC y TS fue realizado en nuestro centro. Recogida de datos a partir de la historia clínica informatizada, con cobertura de toda la asistencia hospitalaria y de atención primaria.

Resultados: 11 p. incluidos. Localizaciones primarias de los TS: mama 5, colon 2, próstata 1, estómago 1, hígado 1, recto 1. Primera neoplasia diagnosticada: LMC 4, TS 7. 2 p. tuvieron recidivas de TS tras el diagnóstico de LMC. Mediana de seguimiento tras el diagnóstico de LMC: 90 meses (9-267). 5/10 p. han fallecido. Todas las muertes fueron secundarias a TS. Mediana de edad al diagnóstico: LMC 53 años (39-78), TS 59 años (32-73). 1 p. fue incluido en el ensayo ENESTFreedom, y otro p. en el ensayo PERUSE para cáncer de mama. Los TKI usados fueron: imatinib (10,) dasatinib 4 y nilotinib 2, con varios empleados secuencialmente en algunos p. Los TKI fueron mantenidos durante la terapia sistémica de los TS en 7 p. Se interrumpió el TKI de forma previa ó al diagnóstico del TS en 2 p., que se mantuvieron en respuesta molecular durante todo el seguimiento. 1 p. suspendió el TKI al inicio del tratamiento con inhibidor de angiogénesis + inhibidor de punto de control inmunológico, pero fue preciso su reinicio por rápido deterioro clínico. 1 p. había suspendido la quimioterapia antes del inicio del TKI. Los fármacos antineoplásicos utilizados de forma concomitante a los TKI parecen descritos en la tabla 1 (varios fármacos potencialmente usados en el mismo p.) Los problemas más importantes en el manejo clínico incluyeron derrames cavitarios (4 p.) e isquemia cardiaca grave (1 p.). 1 p. con cáncer de mama y linfedema braquial severo precisó de anastomosis linfáticovenosas durante el tratamiento con nilotinib. Ningún evento adverso grave se consideró relacionado a la combinación de TKI con los otros antineoplásicos.

Conclusión: Nuestra serie difiere de otras publicadas en el número de pacientes diagnosticados de TS de forma previa a la LMC, así como en el mantenimiento de los TKI durante el tratamiento farmacológico de los TS en una proporción elevada de pacientes. Se requiere de un conocimiento adicional sobre las pautas de tratamiento más óptimas y la prevención, evaluación y manejo de las complicaciones.

PO-344

PRURITO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRONICAS FILADELFIA NEGATIVAS

Lopez de Ugarriza Paula¹, Prieto Romero Antía², Simón Suárez Roberto², Vallina Guerra Sandra², Fernandez Rodriguez Angeles¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias; ²Universidad de Oviedo

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son trastornos clonales de la hematopoyesis caracterizados por la proliferación de una o más líneas mieloides. Las NMPC cromosoma Filadelfia negativas clásicas son la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis (MF). El prurito acuagénico es un síntoma de difícil control asociado a las NMPC. Se ha comunicado que en PV el prurito se asocia a menor riesgo de trombosis. En trabajos recientes se ha referido en TE mayor riesgo de trombosis y morbilidad en pacientes con prurito. El objetivo del estudio es valorar en las NMPC clásicas la asociación entre prurito, riesgo trombótico y progresión de la enfermedad.

Métodos: Estudio longitudinal, descriptivo y analítico en pacientes adultos diagnosticados de PV, TE o MF, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016, que acudieron a la consulta de NMPC entre enero y junio de 2021 en un hospital de tercer nivel. Se recogieron y analizaron variables demográficas, clínicas y analíticas al diagnóstico y en el momento del estudio, tratamiento y evolución clínica (trombosis y progresión) con el programa estadístico SPSS.

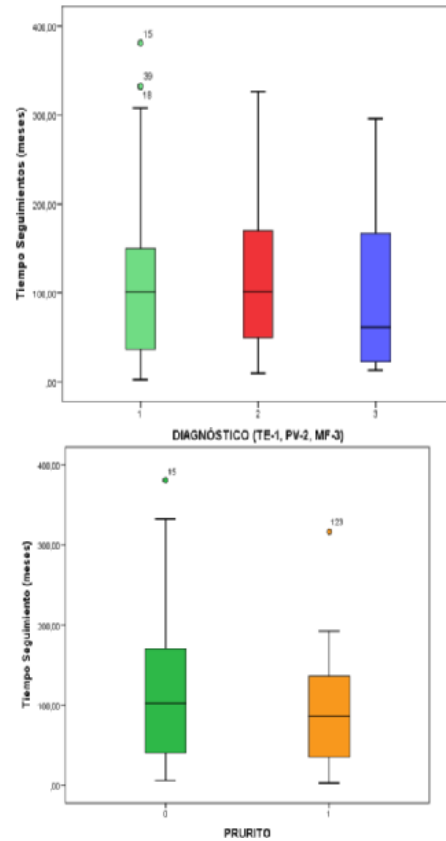
Resultados: Se incluyeron 189 pacientes con una edad media al diagnóstico de 61 años y en el momento del estudio de 70 años. 54% eran mujeres. La prevalencia del prurito fue de 16,4%. Dentro de las NMPC, la patología mayoritaria fue la TE (60,3%), seguida de PV (30,7%) y MF (8,5%). Incidencia de prurito por patología: TE (14,9%), PV (18,96%), MF (18,75%) p 0,77. El 30,2% habían tenido episodios previos de trombosis. Un 11,6% de pacientes evolucionó hacia formas más agresivas de la enfermedad. El tratamiento principal que recibieron fue citorreducción con hidroxycarbamida (69,8%) y profilaxis antitrombótica con antiagregantes (67,7%). La mediana de seguimiento fue de 101,15 meses (Tabla 1). En las medianas de seguimiento estratificadas según diagnóstico destaca el valor menor de la MF (Gráfica 1).

Tabla 1.

	n=189	%
Sexo		
Mujer	102	54
Hombre	87	46
Comorbilidades		
HTA	85	45
DM	24	12,7
DL	52	27,5
Mutación		
JAK2	144	76,2
CARL	18	9,5
MPL	6	3,2
Esplenomegalia	35	18,5
Trombosis	57	30,2
Evolución	22	11,6
Tratamiento		
Flebotomía	21	11,1
Hidroxycarbamida	132	69,8
Anagrelide	17	9
Ruxolitinib	15	7,9
EPO	12	6,3
Transfusión	2	1,1
Antiagregación	128	67,7
Anticoagulación	16	8,5
Diagnóstico		
TE	114	60,3
PV	58	30,7
MF	16	8,5
Prurito	31	16,4
Laboratorio		
Plaquetas diagnóstico	71 (37,6)	
Plaquetas último hemograma		
Hemoglobina diagnóstico	64 (33,9)	
Hemoglobina último hemograma	17 (9)	
Hematocrito diagnóstico	60 (31,7)	
Hematocrito último hemograma	23 (12,2)	
Leucocitos diagnóstico	5 (2,6)	
Leucocitos último hemograma	3 (1,6)	
LDH diagnóstico	31 (16,4)	
LDH última analítica	40 (21,2)	
Edad diagnóstico	61	
Mediana seguimiento (meses)	101,15	37,3-163,1

Tabla 2

	Prurito Sí (31)	Prurito Si No (157)	Prurito No	P
Plaquetas >450.000	13 (41,9)	58 (36,9)	0,6	
Plaquetas al diagnóstico >450.000	21 (75)	94 (74,6)	0,96	
Hematocrito >45%	3 (15)	20, 21,3	0,38	
Hematocrito al diagnóstico >45%	13 (61,9)	47, 64,4	0,83	
LDH >300U/L	9 (52,9)	31, 36	0,19	
LDH al diagnóstico >300U/L	4 (26,7)	27, 39,1	0,36	
Hemoglobina >16,5 g/dL	0 (0)	17, 10,9	0,039	
Hemoglobina al diagnóstico >16,5 g/dL	11 (39,3)	53, 42,7	0,73	
Trombocitemia esencial	17 (54,8)	97, 61,8	0,77	
Policitemia Vera	11 (35,5)	47, 29,9	0,77	
Mielofibrosis	3 (9,7)	13, 8,3	0,51	
Trombosis	12 (38,7)	45, 28,5	0,25	
Evolución (progresión)	4 (12,9)	18, 11,4	0,5	



Analizando los pacientes con mal control de la enfermedad discriminando entre los que tenían prurito y los que no, se observa que: de los pacientes con PV y que referían prurito, un 28,6% tenían unos niveles de hematocrito fuera del objetivo de tratamiento, es decir, estaban mal controlados frente a un 15% de los pacientes sin prurito ($p=0,039$) (Tabla 2).

En el caso de la TE se observaba una tendencia semejante. En los pacientes con prurito un 16,7% estaban mal controlados frente a un 12,1% de los que no referían prurito. Además, en TE se observa que la mediana de seguimiento de los pacientes con prurito es menor que la de los que no lo presentan por lo que el prurito podría tener valor pronóstico (Gráfica 1).

Conclusiones: La incidencia de prurito observada es semejante a la publicada en la literatura. La única asociación estadísticamente significativa es mal control de la PV y prurito. Se han observado otras diferencias en algunas variables si comparamos pacientes con prurito vs sin prurito sin llegar a alcanzarse diferencias significativas. Un aumento de la muestra podría suponer un aumento de la potencia estadística suficiente para confirmar esas diferencias.

PO-345

INTERFERÓN PEGILADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP) PHILADELPHIA NEGATIVAS (PH-): EFICACIA Y SEGURIDAD SEGÚN EL PERFIL MUTACIONAL.

Montero Cuadrado María Isabel¹, Abdel Kader Laila¹, Prior Ana¹, Sánchez Paula¹, Caro Rocío¹, Martín Francisco Manuel¹, García-Canale Silvia¹, González Campos José¹, Pérez Simón Jose Antonio²

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla; ²Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: La fisiopatología y la progresión de las NMP están relacionadas con la inflamación crónica y con la presencia de un sistema inmune alterado. El interferón (IFN) alfa juega un papel antiinflamatorio, proapoptótico e inmunomodulador. Su perfil de toxicidad constituye una limitación para su uso aunque el desarrollo de formas farmacéu-

ticas mejor toleradas como el IFN 2 alfa pegilado (peg) ha permitido expandir de nuevo su uso.

Objetivos: 1.-Describir las características clínicas y biológicas de un grupo de pacientes diagnosticados de NMP Ph- en nuestro centro y tratados con IFN alfa peg en los últimos cinco años. 2.-Correlacionar la respuesta a IFN y la necesidad de tratamiento combinado con otros fármacos con el perfil mutacional.

Método: Se analizaron las historias clínicas de 22 pacientes con NMP Ph-diagnosticados en nuestro centro y tratados en los últimos 5 años con interferón 2 alfa pegilado. Para su catalogación, se realizó estudio medular y se siguieron los criterios OMS 2016; en todos ellos se realizó estudio molecular para las mutaciones JAK2 V617F y exón 12, calreticulina (CALR) y MPL. El tratamiento citorreductor se estableció en base al riesgo IPSET y a parámetros hematimétricos. El tratamiento con IFN se instauró en caso de intolerancia a terapia citorreductora, no respuesta o deseo gestacional en pacientes de alto riesgo. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS versión 15.0.

Resultados: El 77% fueron mujeres y el 23% varones. La media de edad fue de 48 años. El 81,8% fue diagnosticado de Trombocitemia Esencial (TE) y el 18,2% de Policitemia Vera (PV). El status mutacional fue en el 47% JAK2 V617F, 28% en CALR, triple negativo en el 19% y 4% en JAK2 exón 12. El 90,1% de los pacientes había recibido previamente hidroxiurea, el 4,5% anagrelide y el 4,5% flebotomías. El 50% de los pacientes inició tratamiento con IFN peg por intolerancia a terapias previas, el 40,9% por falta de respuesta y el 9,1% por deseo gestacional. La mediana de tiempo bajo tratamiento con IFN fue de 18,5 meses y la mediana de dosis semanal de IFN fue de 90 mcg, sin diferencias significativas según status mutacional. El 23% de los pacientes interrumpió el tratamiento con IFN: por falta de respuesta en un 40% (todos ellos con diagnóstico de PV), por efectos secundarios en un 40% y por finalización de gestación en un 20%. Para control hematimétrico, requirieron tratamiento combinado con otros fármacos citorreductores el 44% de los pacientes con mutación JAK2 V617F, el 16% con mutación en CALR y el 50% de los pacientes triple negativos. No se registraron eventos trombóticos ni hemorrágicos ni ningún fallecimiento.

Conclusiones: 1. El uso de IFN peg fue seguro en nuestro grupo aunque más eficaz en pacientes con TE frente a PV, sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas; 2.La mayoría de los pacientes con CALR mutada utilizaron el fármaco en monoterapia frente a casi la mitad de pacientes JAK2 V617F que requirieron la asociación de otras terapias citorreductoras lo que podría correlacionarse con un mayor efecto antiinflamatorio en el primer grupo a tener en cuenta en el tratamiento personalizado de estos trastornos.

PO-346

COMPARACIÓN DE TRES SISTEMAS DE Puntuación PRONÓSTICOS PARA EL RIESGO DE TROMBOSIS EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: ANÁLISIS DE 190 PACIENTES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS (1990-2022)

Raya Sanchez JM¹, Díaz Gorrín KD¹, Serpa Mulé A¹, Reyes González-Casanova P¹, Lacalzada C¹, Martín Martín A¹, Barrios Suvelza MP¹, Martín Santos T¹, Hernández García MT¹, Lakhwani Lakhwani S¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica Filadelfia-negativa, cuya principal complicación es el desarrollo de trombosis. En la actualidad se usan tres sistemas de puntuación pronósticos de riesgo trombótico (SPPRT): “clásico”, IPSET-T e IPSET-T revisado. Nuestros objetivos fueron: 1) Determinar si alguno de los dos SPPRT más recientes (IPSET-T e IPSET-T revisado) estratifica con mayor precisión la supervivencia libre de trombosis (SLT) y la supervivencia global (SG) respecto al sistema “clásico”; 2) Evaluar la incidencia de trombosis con cada uno de ellos; y 3) Analizar el peso que cada uno de los factores incluidos en los diferentes SPPRT posee en la aparición de un fenómeno trombótico.

Pacientes y Métodos: Analizamos retrospectivamente 190 pacientes (113 mujeres y 77 varones; edad media 60,5 años; 55,9% JAK2 mutado) diagnosticados y seguidos en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Canarias (HUC), entre 1990 y 2022. Cumplimentamos una hoja de recogida de datos en formato EXCEL que incluye datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y moleculares, para poder caracterizar la enfermedad al diagnóstico, el tratamiento recibido

y su evolución. El análisis estadístico se ha realizado mediante SPSS para Windows versión 15.0.

Resultados: Aplicando el SPPRT “clásico”, la SLT y SG de los pacientes de bajo riesgo son significativamente mayores que los de alto riesgo. Cuando aplicamos IPSET-T e IPSET-T revisado, los pacientes siguen clasificándose básicamente en dos grupos, y no encontramos una estratificación real con más grupos pronósticos. Cuando analizamos en nuestra serie qué factores de los recogidos pueden influir en la incidencia de trombosis y en la SLT, observamos que: a) Los pacientes con menos de 60 años mostraron una SLT significativamente mayor en comparación con aquellos de edad igual o superior a 60 años (p < 0,001); b) Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) no influyeron en la incidencia de trombosis ni tampoco tuvieron repercusión en la SLT (p = 0,471); c) Ser portador de la mutación de JAK2 V617F no influyó en la incidencia de trombosis ni en la SLT (p = 0,630); d) El antecedente de una trombosis previa al diagnóstico se correlacionó con una menor SLT (p < 0,001).

En su evolución, un 15,3% de enfermos (29 pacientes) presentó un episodio trombótico frente al 84,7% que no lo presentó. No hallamos diferencias en la incidencia de trombosis en la evolución de la enfermedad, en función del grupo de riesgo, para ninguno de los tres SPPRT. Sin embargo, encontramos un porcentaje significativamente mayor de pacientes no antiagregados entre los enfermos de bajo riesgo que hicieron trombosis (92,9%) que en los de alto riesgo (46,9%) (p=0,011), lo cual podría explicar lo anterior.

Conclusiones: 1)En nuestra serie, los nuevos SPPRT relacionados con el riesgo trombótico (IPSET-T e IPSET-T revisado) no mejoran la estimación de la SLT ni la de SG, respecto al sistema “clásico”. 2) No encontramos diferencias en la incidencia de trombosis en la evolución de la enfermedad, en función del grupo de riesgo, para ninguno de los tres índices pronósticos utilizados. Esto último podría deberse a que la mayoría de los enfermos de bajo riesgo no reciben terapia antiagregante. 3) Los factores que tienen mayor peso en la supervivencia libre de trombosis son la edad y el antecedente de trombosis previa al diagnóstico de trombocitemia esencial, no encontrando relación con los FRCV ni con la mutación JAK2.

PO-347

TOXICODERMIA POR HIDROXIUREA EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL: REVISIÓN EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Ordás Miguélez MS¹, López Peña A¹, Herrero Gutiérrez MM¹, López Gómez PE¹, Rodríguez Lefler C¹, Civeira Marín M¹, Fernández Cuezva L¹, González Resina R¹, Obregón Membreño J¹, Moreno Carbonell M¹, González Gómez E¹, Caballero Navarro G¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Servicio de Hematología y Hemoterapia

Introducción: La hidroxiurea (HU) es un fármaco citostático anti-neoplásico derivado de la urea, que se utiliza como tratamiento citorreductor en síndromes mieloproliferativos crónicos. Produce muerte celular mediante la inhibición de la síntesis del ADN, aunque su mecanismo de acción no está totalmente establecido. Sus principales efectos secundarios son las citopenias y las manifestaciones cutáneas, entre las

Tabla 1. Características de la muestra		N= 13
Características demográficas y antropométricas		
Sexo (varón:mujer) (%/%)	6:7 (46.2/53.8)	
Edad al diagnóstico (mediana, RIC)	68 (56-75)	
Estatus (vivo:fallecido) (%/%)	9:4 (69.3/30.7)	
Peso (mediana, RIC)	79 (63.5-83)	
Antecedentes mucocutáneos (si:no)	0:13	
Tipo de mutación (n, %)		
JAK2 V617F	4 (30.8)	
CALR	8 (61.5)	
▪ Tipo 1	▪ 3 (23)	
▪ Tipo 2	▪ 2 (15.4)	
▪ Delección 52 bp	▪ 1 (7.7)	
▪ Delección 30 bp	▪ 1 (7.7)	
▪ c.1100_1145del	▪ 1 (7.7)	
MPL	0 (0)	
Triple negativo	1 (7.7)	

RIC: rango intercuartílico

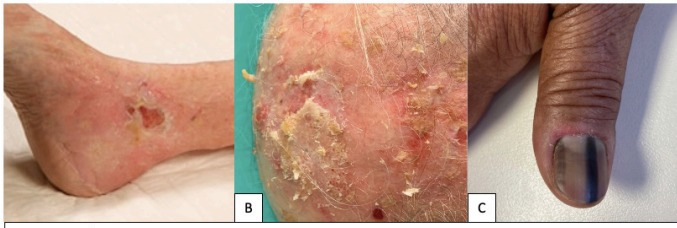


Figura 1. A: Úlcera maleolar. B: Queratosis actínica amplia y cuerno cutáneo. C: Pigmentación ungueal

Tabla 2. Características de la toxicodermia		N= 13
Dosis hidroxiurea (mediana, RIC)		
mg/Kg/día	13.8 (13.2-14.4)	
Tipo de toxicidad (n, %)		
Úlceras en piernas	9 (69.2)	
Aftas y úlceras orales	1 (7.7)	
Reacción eczematosa	2 (15.4)	
Dermatitis-dishidrosis	1 (7.7)	
Queratosis actínica	1 (7.7)	
Pigmentación ungueal	1 (7.7)	
Evolución de la toxicidad		
Meses hasta evento (mediana, RIC)	59 (13.2-75)	
Mejora tras suspensión de HU (sí:no) (%/%)	11:2 (84.6/15.4)	
Meses hasta curación tras suspensión (mediana, RIC)	1,7 (1-8,1)	
Progresión a cáncer cutáneo (sí:no) (%/%)	1:12 (7.7/92.3)	
Tratamiento de 2ª línea (n/%)		
▪ Anagrelide	▪ 10 (76.9)	
▪ Ruxolitinib	▪ 1 (7.7)	
▪ Melfalan	▪ 1 (7.7)	
RIC: rango intercuartílico		

que destacan las úlceras, aftas orales, alteraciones ungueales, queratosis actínica y neoplasias. Una de sus contraindicaciones es la historia previa o la presentación concomitante de úlceras.

Objetivos: Describir la toxicidad cutánea por HU en pacientes con trombocitemia esencial (TE) y analizar la evolución de la misma.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo a partir de los pacientes incluidos en el Registro Español de TE (RETE) diagnosticados en nuestro centro entre noviembre de 1995 y mayo de 2021. De estos se ha seleccionado una muestra de los pacientes con toxicidad cutánea por HU. Se han analizado variables demográficas y antropométricas, antecedentes mucocutáneos, variables clínicas y aspectos terapéuticos.

Resultados: En el período revisado se diagnosticaron 115 pacientes con TE, de los cuales 94 recibieron tratamiento con HU en primera línea o sucesivas. De estos últimos, se detectó toxicidad cutánea en 13 pacientes, lo que supone un 13.8% y constituyen la muestra a estudio. El 53.8% (7/13) son mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años (56-75). Ninguno de los pacientes presentaba alteraciones mucocutáneas basales. 4 de ellos fallecieron durante el seguimiento por causas no hematológicas. Más de la mitad (61.5%) presentan mutación en el gen que codifica la calreticulina (CALR), un 30.8% la mutación V617F en el gen de la tirosinasa JAK 2 y un 7.7% son triple negativos. Ninguno presenta mutaciones en el gen MPL (Tabla 1). El 69,2% (9/13) presentaron úlceras en piernas, principalmente en maléolos externos. Se objetivó reacción eczematosa en 2 pacientes y en otro dermatitis y dishidrosis en manos. Asimismo, un paciente presentó aftas y úlceras orales y otro pigmentación ungueal. Uno presentó queratosis actínicas múltiples con posterior evolución a varios carcinomas espinocelulares y basocelulares antes de la suspensión de HU (Figura 1). El tiempo de tratamiento hasta la aparición de lesiones oscila entre 1 y 97 meses, con una mediana de 59 meses (13.2-75). Las dosis necesarias varían entre 10.8 y 18.7 mg/Kg/día, con una mediana

de 13.8 mg/Kg/día (13.2-14.4). Tras suspender la HU, el 84.6% (11/13) presentó mejoría clínica, con una mediana de tiempo de 1,7 meses (1-8.1) hasta desaparición de lesiones. El paciente que progresó a cáncer cutáneo no presentó mejoría tras retirar HU, requiriendo tratamiento dermatológico específico. En el 76.9% (10/13) se empleó Anagrelide como segunda línea, mientras que un paciente se trató con Ruxolitinib y otro Melfalan, con buena tolerancia. Una de las pacientes, a pesar de presentar úlceras en múltiples localizaciones sin mejoría tras suspensión de HU, tuvo que reiniciarla por comorbilidad y contraindicación para recibir otras líneas (Tabla 2).

Conclusiones: La principal causa de discontinuación de HU en los pacientes incluidos en el RETE es la toxicidad cutánea, con una mediana de aparición de las lesiones de casi 5 años. Esta entidad puede estar infradiagnosticada, requiere un alto índice de sospecha y supone un impacto en la calidad de vida. Por este motivo, es fundamental realizar un seguimiento dermatológico estrecho y una retirada precoz de HU.

PO-348

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN VIDA REAL DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE)

Navarrete Bullón Laura¹, Mateo Sintet Óscar², Veiga Vaz Álvaro¹, Stuckey Ruth¹, Arenas Rodríguez Patricia¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Borrero Borrego Asunción¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas de la Cruz Marcos¹, Vidal Ballester Violeta¹, Barbero Sánchez Juan Miguel¹, García-Talavera Hernández Raquel¹, Ruíz Martín Amagoia¹, Sánchez Chamizo Concepción¹, Bilbao Sieyro Cristina¹, Segura Díaz Adrián¹, Casares Gómez María Teresa¹

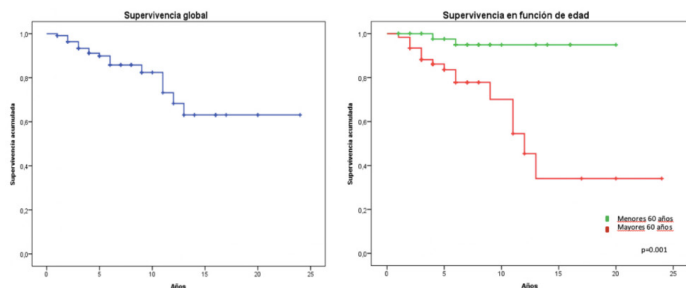
¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín; ²Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La Trombocitemia Esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa Philadelphia negativa en la que se produce una hiperproliferación megacariocítica como consecuencia de determinadas alteraciones clonales en la hematopoyesis. La supervivencia media de estos pacientes gira en torno a los 18 años, aunque para los pacientes más jóvenes se encuentra alrededor de los 24 años,

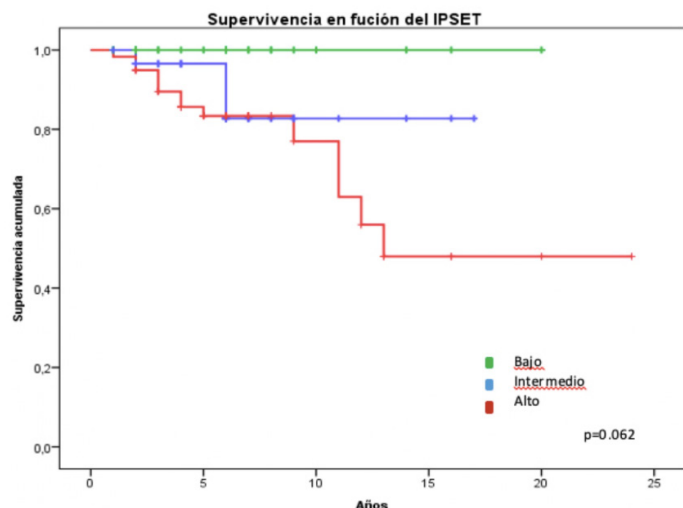
Tabla 1. Características de los pacientes

Edad	Mediana 62 (18-91)
<60 años	56 (47.5%)
>60 años	62 (52.5%)
Género	
Varón	59 (50.0%)
Mujer	59 (50.0%)
Factores riesgo cardiovascular (>1)	
82 (70.1%)	
Trombosis previas	
Arteriales	11 (9.3%)
Venosas	7 (5.9%)
Mutaciones drivers	
JAK2	84 (71.1%)
CALR	19 (16.2%)
MPL	5 (4.2%)
Triple negativas	10 (8.5%)
IPSET	
Bajo	24 (20.9%)
Intermedio	32 (27.8%)
Alto	59 (51.3%)

Gráfica 1. Supervivencia global y supervivencia por edad



Gráfica 2. Supervivencia en función del IPSET



siendo la principal causa de mortalidad los eventos cardiovasculares (20 - 25%).

Material y métodos: En este trabajo realizamos un análisis retrospectivo de 118 pacientes diagnosticados de TE en nuestro centro desde el año 2000 hasta la actualidad. Se analizaron las características clínicas y epidemiológicas, los eventos trombóticos, las transformaciones de la enfermedad, y su posible impacto sobre la supervivencia.

Resultados: En los pacientes analizados observamos determinadas características clínicas y epidemiológicas que se resumen en la **Tabla 1**. La supervivencia media fue de 18.27 años (IC 95%, 15.78 - 20.77). Comparándola por rangos de edad, observamos una diferencia significativa, siendo la media de 19.24 años (<60 años) y 13.98 años (>60 años), **Gráfica 1**. Por otra parte, al estratificar la supervivencia en función del IPSET (*International Prognostic Score of Thrombosis - Essential Thrombocythemia*), se observa una relación inversamente proporcional que se aproxima a la significancia estadística: a mayor IPSET, menor supervivencia, **Gráfica 2**. Los pacientes con IPSET de alto riesgo presentaron una menor SG con una HR 2.99 (IC 95%, 0.98 - 9.11; p=0.054), frente a los de riesgo bajo e intermedio. Al analizar los eventos trombóticos tras el diagnóstico, estos fueron observados en 7 (5.9%) pacientes (4 venosas y 3 arteriales). No evidenciamos relaciones estadísticas entre las características del paciente y la estratificación de riesgo con el desarrollo del evento trombótico. Por otra parte, observamos 6 (5.1%) transformaciones de la enfermedad: 4 a Policitemia Vera, 2 a Mielofibrosis, y ninguno a Leucemia Aguda.

Conclusiones: Nuestra serie expone datos en su mayoría representativos y congruentes con la bibliografía hasta la fecha. Cabe destacar diferencias en cuanto a los porcentajes de transformaciones a otros eventos, probablemente debido al corto tiempo de seguimiento de nuestra serie. Estudios descriptivos como éste ayudan a comprender mejor aspectos tan importantes como la supervivencia en una entidad de difícil manejo, como es la TE.

PO-349

TROMBOCITOSIS EXTREMA EN DOS GEMELOS DE UN AÑO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Bocanegra Ana Belén¹, Romera Martínez Irene¹, Sánchez Pérez Ricardo², Carreño Tarragona Gonzalo², Forés Cachón, Rafael³, De Laiglesia Almudena³, Espinosa Hevia Luis³, Muñoz Labian Carmen¹, Malalana Ana María¹, Fernández Cuevas, Belén¹, Gómez Nicolás Claudia¹, Liébana Vilella Marta¹, Prieto Martínez Pablo¹, García García Álvaro¹, Duarte Rafael Francisco¹, Fernández Maqueda Cristina¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ²Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: La trombocitosis (recuento >450x10e3 plaquetas/μL) es especialmente frecuente en la infancia, siendo en la mayoría de ocasiones reactiva a otros procesos (infecciones, inflamación, ferropenia). En los últimos años, ha aumentado el interés en el estudio de la predisposición genética a neoplasias mieloproliferativas hereditarias. Existen pocos casos de trombocitosis familiar (trombocitemia hereditaria), y aunque clásicamente se conocía la mutación del gen de la trombopoyetina (*TPO*) como responsable, hoy se sabe que es una entidad heterogénea que tiene implicados otros genes como el MPL (receptor de la *TPO*) o variantes en proteínas implicadas en la vía de señalización JAK/STAT. Los pacientes suelen presentar únicamente trombocitosis, sin tener otra línea afectada, sin esplenomegalia y con cierto riesgo trombótico, aunque en la infancia no suele haber manifestaciones.

Métodos: Presentamos 2 pacientes, gemelos monocoriales biamnióticos, diagnosticados en 2021 en nuestro centro de trombocitosis extrema. Se ha realizado estudio de biología molecular por secuenciación masiva (de sus siglas en inglés NGS) en sangre periférica (SP), saliva y estudio de médula ósea sobre panel de 36 genes personalizado de estirpe mieloide.

Resultados: Dos varones nacidos en agosto de 2020 en la semana 33 de gestación por cesárea debido a ingreso materno en UCI por neumonía bilateral por SARS-CoV-2.

En el período perinatal ambos pacientes tuvieron una evolución habitual para su edad gestacional. Presentaron en ese momento una concentración plaquetaria en torno a 550x10e3/μL que fue en aumento hasta un máximo, aproximadamente a los 5 meses de vida, de 1.257x10e3/μL y que se ha mantenido. Resto de series sin alteraciones. Nunca han presentado historia de trombosis ni hemorragia. Se hizo estudio completo de trombocitosis secundaria que resultó normal. En el análisis del panel de NGS en SP y saliva se detectó la variante p.E627K en el gen *JAK2* con una frecuencia alélica del 44%, heredada de rama materna tras hacer estudio familiar (padre negativo). La madre no presentaba trombocitosis ni esplenomegalia. Como antecedentes tenía historia de infertilidad de 10 años de evolución con 2 hijos mayores por fecundación *in vitro* (FIV), también estudiados y sin la alteración. En el estudio de médula ósea se observó discreta hiperplasia megacariocítica, sin otras alteraciones y con cariotipo normal. Los pacientes están en seguimiento clínico por parte de Pediatría y Hematología con un adecuado crecimiento y desarrollo psicomotor. No se ha iniciado profilaxis ni tratamiento de ningún tipo.

Conclusiones: La trombocitosis hereditaria es una entidad rara. La variante p.E627K está descrita en algunas formas de leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B) o en neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) de tipo trombocitemia esencial (TE). Dada la alteración en la línea germinal y el carácter hereditario de la mutación, en principio podría no considerarse de naturaleza neoplásica. La actitud terapéutica no está bien definida, sobre todo en población pediátrica. Se requerirán más estudios de familiares de la rama materna, así como estudios funcionales de la mutación.

PO-350

EXPERIENCIA EN LA COMUNIDAD DE LAS ISLAS BALEARES DE POLICITEMIA VERA (PV) EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: UNA ENTIDAD ATÍPICA.

Díaz Carbonero Javier Octavio¹, Medina Guerrero Elena¹, Díaz Pérez David¹, Navarro Noguera Samuel¹, Lorite Reggiori Mikael¹, García Macías Elena¹, Salinas Sanz Jose Antonio¹, Lo Riso Laura¹, López Andrade Bernardo¹, Novo García Andrés¹, Jiménez Moya María¹, Bento de Miguel, Leyre¹, Gómez Fernández Paula¹, Montolio Chiva Sara¹, Alonso Carballo Aser¹, Horrillo Orejudo Ángel¹, Ballester Ruíz María del Carmen¹, Sampol Mayol Antonia¹, Durán Pastor María Antonia¹

¹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: La PV es una neoplasia mieloproliferativa crónica – Philadelphia negativa que resulta de una proliferación errónea de una stem cell dando una hematopoyesis clonal en médula ósea de precursores granulopoyéticos, megacariocíticos y sobre todo eritroides. En sangre periférica (SP) se objetiva con un aumento de cifra en eritrocitos, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto) y variables de recambio celular; además de niveles disminuidos de la eritropoyetina (EPO) sérica por retroalimentación negativa. El 90-95 % de los casos presentan la mutación V617F del gen JAK2 en el cromosoma 9p.

Es una enfermedad poco frecuente (22 casos por 100.000 habitantes), sin predominio por sexo o razas y con una edad mediana de 60 años. Tan solo menos del 4 % afecta a pacientes menores de 50 años y no consta en la bibliografía la frecuencia en población pediátrica, siendo así la PV en pediatría una patología infrecuente ¹.

Las complicaciones cardiovasculares (trombosis y/o hemorragia) son las más frecuentes y son la primera causa de morbimortalidad, de ahí recae la importancia de identificar precozmente a estos pacientes e iniciar un tratamiento si lo precisan. La líneas de tratamiento incluyen antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS), flebotomías periódicas y en casos resistentes fármacos como interferón-a o ruxolitinib (inhibidor específico del JAK2); pero en población pediátrica se debe individualizar cada caso ¹.

Objetivo: Describir y analizar dos casos de pacientes PV en pediatría.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de dos casos de PV en la infancia en nuestra comunidad autónoma, sin antecedentes médicos a destacar y que se diagnosticaron en febrero de 2020 y mayo de 2021 a raíz de poliglobulia y elevación del hematocrito persistentes. Se analizaron variables clínicas, analíticas (con puntos de corte ajustados a la edad y laboratorio), anatomopatológicas, inmunológicas, citogenéticas y terapéuticas.

Resultados: En la tabla 1 se resumen los datos obtenidos previos a realizar el diagnóstico con la biopsia de médula ósea (BMO).

En la figura 1 y 2 se muestra la evolución de la cifras de Hb tras el inicio del tratamiento del caso 1 y 2, respectivamente. Los círculos verdes indican la fecha en la que se inició el tratamiento.

Conclusiones: La PV en pediatría es una entidad infrecuente pero es importante conocer que existen casos descriptos, sobre todo para realizar

Tabla 1

	CASO 1	CASO 2
Edad	8 años	12 años
Sexo	Varón	Mujer
Hb- Hto	17,3 g / dL – 52,8 %	16,1 g/ dL – 49,8 %
Plaquetas	471.000 / uL	950.000 / uL
EPO sérica	< 1 mU / mL	1 mU / mL
BMO	Celularidad global incrementada. Megacariocitos atípicos. Incremento de serie mieloide y eritroides. No blastos. No fibrosis reticulínica.	
Inmunofenotipo en SP	Hematopoyesis con fenotipo y maduración normal	
Panel NGS	JAK2 + con mutación V617F (VAF 15,4 %)	JAK2 + con mutación V617F (VAF 25,3 %)
Genética	El estudio no demuestra marcadores citogenéticos de malignidad.	
Tratamiento	Flebotomías periódicas + AAS	

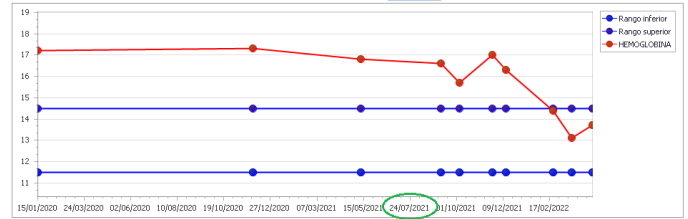


Figura 1.

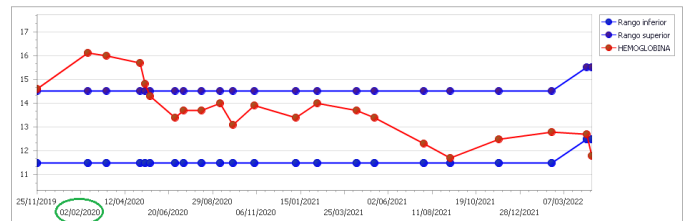


Figura 2.

un control precoz de los factores de riesgo cardiovascular y tratamiento con el fin de disminuir las cifras de poliglobulias y hematocrito.

- Ambos pacientes continúan tratamiento con AAS y flebotomías periódicas sin presentar complicaciones significativas.
- En la actualidad hay nuevas líneas de tratamiento para casos resistentes, como el interferón- a y los inhibidores de JAK2, que pueden modificar el curso de la enfermedad pero sin bibliografía específica en pediatría.

Bibliografía: 1 Vannucchi et al., N Engl J Med. 2021

PO-351

APLICACIÓN EN VIDA REAL DEL ESTUDIO DE LA MASA ERITROCITARIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA POLICITEMIA VERA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Bolea Jarreta Lucía¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Pérez Iruela Juan Antonio¹, Baz Sanz Laura¹, García Gutierrez Valentín¹, De Felipe Nogueras Blanca¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Villarubia Espinosa Jesús¹, Herrera Puente Pilar¹, López Jimenez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: el estudio de la masa eritrocitaria total (ME) mediante técnicas isotópicas es la técnica gold estándar que permite establecer el diagnóstico certero de “eritrocitosis verdadera”. Es una técnica poco utilizada por su escasa disponibilidad, empleándose los valores de Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (HCT) como parámetros indicativos de ME. Sin embargo, estos pueden verse alterados por distintas circunstancias, por lo que en ocasiones existen valores normales de Hb y HCT en presencia de ME elevada, y Hb y HCT altos con ME normal. Por ello, la ME continúa siendo una herramienta importante en el abordaje inicial de la eritrocitosis y el diagnóstico diferencial entre Policitemia Vera (PV) Enmascarada y Trombocitemia Esencial (TE), especialmente cuando se sospecha de disminución o expansión del volumen plasmático, escenario en el que los valores de Hb y HCT se alteran. Nuestro objetivo es estudiar nuestra experiencia en el uso de la ME como herramienta diagnóstica.

Métodos: estudio unicéntrico y retrospectivo de 32 pacientes en los que se realizó estudio de ME con Tecneio 99m entre 2018-2022. Como criterios de eritrocitosis, se emplearon los criterios de la OMS 2017 para PV (Hb > 16.5 g/dL en hombres o > 16 g/dL en mujeres, HCT > 49% en hombres o > 48% en mujeres o elevación de ME mayor del 25% del límite superior de la normalidad).

Resultados: las características poblacionales y analíticas se muestran en la tabla 1. Los pacientes varones representaban el 87.5% de la muestra y las mujeres el 12.5%. La mediana de edad fue 51 años (16-79). Los motivos de petición fueron estudio de poliglobulia (N = 29), hemoglobinopatías (N = 2) y trombocitosis (N = 1). La tabla 2 muestra

Tabla 1. Características poblacionales y analíticas de la población

		Hombres	Mujeres
N (%)		28 (87.5)	4 (12.5)
Mediana edad (rango)		50 (16 - 79)	53.5 (27 - 79)
Mediana valores analíticos (rango)	Hemoglobina (g/dL)	17.05 (12.9 - 18)	15.7 (15.2 - 20)
	Hematocrito (%)	50.95 (38.2 - 56.3)	47.8% (47.4 - 59.5)
	Desviación masa eritrocitaria (%)	17.14 (-13.84 - 64.97)	23.99 (15.55 - 27.76)
Motivo petición	Poliglobulia	27	2
	Hemoglobinopatía	1	1
	Trombocitosis	-	1
Diagnóstico definitivo	Poliglobulia secundaria	26	2
	Policitemia vera	-	1
	Trombocitemia esencial	1	-
	Policitemia primaria congénita y familiar por mutación de EPO-R	1	-
	Eritrocitosis idiopática	-	1

Tabla 2. Tabla de contingencia entre Masa Eritrocitaria y pacientes que cumplían criterios de Hemoglobina y/o Hematocrito

		Pacientes que cumplían criterios de Hemoglobina y/o Hematocrito		Total
		No	Sí	
Masa eritrocitaria	Elevada	1	11	12
	Normal	5	15	20
	Total	6	26	32

la tabla de contingencia entre la ME y el número de pacientes que cumplían criterios de Hb y/o HCT. El 37.5% de los pacientes (12/32) presentaban elevación de ME, de los cuales 11/12 cumplía alguno o ambos de los criterios de Hb o HCT. Estos pacientes fueron diagnosticados de poliglobulia secundaria (10/11) y policitemia primaria congénita (1/11). El único paciente que presentó elevación de ME sin cumplir criterios de Hb y/o HCT recibió diagnóstico definitivo de PV. Por otra parte, el 62.5% de los pacientes (20/32) no tenía aumento de ME. Dentro de este grupo, 5/20 pacientes no cumplía criterios de Hb ni HCT, estableciéndose en uno de estos casos diagnóstico definitivo de TE, mientras que los restantes (4/5) fueron filiados como poliglobulias secundarias. El resto de pacientes (15/20), que cumplían criterio de Hb y/o HCT y no presentaban elevación de ME, fueron diagnosticados de poliglobulia secundaria (14/15) y eritrocitosis idiopática (1/15). En total se diagnosticaron 2 casos de neoplasia mieloproliferativa (NMP) (1 PV y 1 TE), presentando ambos casos características similares: Hb y HCT no elevados, mutación *JAK2 V617F*, trombocitosis y niveles de EPO bajos; y diferenciándose en la ME.

Conclusiones: en nuestra experiencia la ME es un estudio poco concluyente como parte del despistaje de NMP en el estudio inicial de poliglobulia. Aunque sí que puede resultar interesante su uso en el diagnóstico diferencial entre PV y TE con mutación *JAK2*, fundamentalmente en aquellas PV que debutan con trombocitos y sin elevación franca de Hb y HCT.

PO-352

ATYPICAL PRESENTATION OF BULLOUS PEMPHIGOID IN PRIMARY MYELOFIBROSIS
Fernandez-Ieyva, Harberth(1)

¹Lincoln hospital

Primary myelofibrosis (PMF) is characterised by prolific dermatological manifestations. PMF is characterised by the presence of bone marrow fibrosis, that cannot be attributed to another myeloid disorder. However, it should be noted that the morphological phenotype of PMF can exist without the presence of overt bone marrow fibrosis (ie, pre-fibrotic PMF). The hallmark of MF is the presence of extramedullary haematopoiesis, which often involves the liver, spleen, and lymph nodes and requires histological characterisation. The primary dermatological manifestations are unusual and commonly represent a misleading diagnosis. Excluding the paediatric population, adult patients with cutaneous EMH may present with multiple red-purple nodules, papules, bullae, erythema, rash, and ulcers, thus may mimic inflammatory disorders and leukaemia cutis. Acute leukemia occurs as a terminal event in a minority of patients with PMF. Many of these patients have not had prior treatment with alkylating agents or radiotherapy. Most of the leukemic transformations have been of myeloid origin; however, lymphoid, erythroid, megakaryocytic, and mixed lineage leukaemia's and have occasionally

described. Localised foci of leukemic blasts (ie, myeloid sarcoma, also called granulocytic sarcoma or chloroma) are rarely seen in PMF.

We showed two cases which presented with atypical dermatological manifestation Bullous pemphigoid (BP) and MF as the novo diagnosis. Both patients were classified in accordance with the 2016 World Health Organization (WHO) criteria and never received treatment with a JAKi for a myeloproliferative neoplasm, and are DIPSS risk category Intermediate-1 and 2 respectively. BP is an autoimmune cutaneous blistering disease, characterised by autoantibody deposition in the epithelial basement membrane zone. The disorder frequently affects the elderly population and classically presents with generalised, pruritic, urticarial plaques and tense, subepithelial blisters.

Both patients were managed with a Ruxolitinib combination (as a part of the MANIFEST-2 clinical trial). Both patients achieved stable disease, but required prolonged admission and multidisciplinary discussions (ophthalmology, dermatology).

The importance of the appropriated diagnosis derives not from the subtype, but from the relationship with an underlying disease. Our experience suggests that dermatological and mucous membrane involvement frequently improves during systemic therapy for cutaneous disease.

PO-353

MASTOCITOSIS SISTÉMICA BIEN DIFERENCIADA CON MUTACIÓN EN KIT S451C DE ORIGEN GERMINAL

Sánchez Ángela¹, Juarez Maria Cecilia¹, Blanco Adoración¹, Tazón-Vega Bárbara¹, Torres Sara¹, Palacio Carlos¹, Ortega Margarita¹, Tabares Elizabeth¹, Miranda Nayibe¹, Valcárcel David¹, Bosch Francesc¹, Montoro Maria Julia¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron

Caso clínico: Mujer de 17 años, con antecedente familiar de padre afecto de una mastocitosis sistémica, consulta por lesiones cutáneas pruriginosas que se iniciaron a los 3 meses de edad y que posteriormente a lo largo de la infancia fueron asociando dolores óseos, así como episodios de flushing, palpitaciones, cefalea, vómitos y diarrea.

En la exploración física presentaba lesiones eritemato-edematosas en miembros superiores y abdomen con signo de Darier positivo. No se palpaba hepatomegalia ni esplenomegalia.

Los datos generales del hemograma y de la bioquímica eran normales. Sin embargo, destacaba una triptasa sérica de 23 ug/ml (VN: 0.00 - 9.99).

La histología de la biopsia cutánea e intestinal mostraba un infiltrado por mastocitos con expresión débil de CD2 y CD25 y negativa para CD30. En el estudio medular se observaron agregados de más de 15 de mastocitos de gran tamaño y morfología normal (Figura 1 a,b), positivos por inmunohistoquímica para *triptasa* (Figura 1d) y *KIT* (CD117) (Figura 1e), mientras que eran negativos para CD2 y CD25 mediante citometría

Tabla 1. Características poblacionales y analíticas de la población

		Hombres	Mujeres
N (%)		28 (87.5)	4 (12.5)
Mediana edad (rango)		50 (16 - 79)	53.5 (27 - 79)
Mediana valores analíticos (rango)	Hemoglobina (g/dL)	17.05 (12.9 - 18)	15.7 (15.2 - 20)
	Hematocrito (%)	50.95 (38.2 - 56.3)	47.8% (47.4 - 59.5)
	Desviación masa eritrocitaria (%)	17.14 (-13.84 - 64.97)	23.99 (15.55 - 27.76)
Motivo petición	Poliglobulia	27	2
	Hemoglobinopatía	1	1
	Trombocitosis	-	1
Diagnóstico definitivo	Poliglobulia secundaria	26	2
	Policitemia vera	-	1
	Trombocitemia esencial	1	-
	Policitemia primaria congénita y familiar por mutación de EPO-R	1	-
	Eritrocitosis idiopática	-	1

Figura 1: a) Aspirado de médula ósea que muestra mastocitos abundantes dentro y fuera del grumo medular, May-Grünwald Giemsa 100x.; b) Aspirado de médula ósea que muestra agregados de mastocitos bien diferenciados con morfología típica redondeada y granulación basofílica, May-Grünwald Giemsa 100x; c) Biopsia de médula ósea que muestra agregados de mastocitos, hematoxilina-eosina d) mastocitos con inmunohistoquímica positiva para triptasa e) mastocitos con inmunohistoquímica positiva para *KIT*.

Tabla 2. Tabla de contingencia entre Masa Eritrocitaria y pacientes que cumplían criterios de Hemoglobina y/o Hematocrito

		Pacientes que cumplían criterios de Hemoglobina y/o Hematocrito		Total
		No	Sí	
Masa eritrocitaria	Elevada	1	11	12
	Normal	5	15	20
Total		6	26	32

Figura 2: a) Mastocitos CD 45+/CD117+/CD25-/CD2-; b) Mutación en el gen KIT en el exón 9: NM_000222.3:c.1352C>G, p(Ser451Cys.)

de flujo (Figura 2a). En el estudio citogenético y molecular no se observaron alteraciones en el cariotipo y no se detectó la variante *KITD816V* por PCR.

Con todo lo anterior, la paciente se diagnosticó demastocitosis sistémica indolente con morfología bien diferenciada (MSIBD). Debido a la edad temprana del diagnóstico y a sus antecedentes familiares, se amplió el estudio molecular por medio de técnicas de *Next Generation Sequencing*, que llevaron a la detección en médula ósea de la mutación en heterocigosis en *KIT* NM_000222.3:c.1352C>G, p.(Ser451Cys) con una frecuencia alélica del 50.7% (Figura 2b). La presencia de la misma mutación en el DNA de folículos pilosos mediante secuenciación *Sanger* confirmó el origen germinal de la mutación. No se pudo extender el estudio por NGS al resto de familiares. Finalmente, la paciente presenta una buena evolución clínica únicamente con tratamiento sintomático.

Discusión: La mastocitosis sistémica es una patología caracterizada por la proliferación clonal de mastocitos en diferentes órganos. La alteración genética fundamental en esta enfermedad es la presencia de mutaciones somáticas en *KIT D816V* en un 90% de los casos.

En la literatura únicamente se han reportado trece mutaciones germinales en otras regiones del gen *KIT*. De forma interesante, la variante del presente caso *KIT S451C* ha sido reportada en solo una ocasión en una familia china con mastocitosis cutánea difusa. Se describe aquí el primer caso hasta la fecha de mastocitosis sistémica con mutación germinal en *KIT S451C*.

El impacto pronóstico de las mutaciones del gen *KIT* diferentes a las *D816V* es incierto. Sin embargo, la detección de estas mutaciones puede ser relevante en formas avanzadas de la enfermedad, debido a los prometedores resultados de las nuevas terapias mediante inhibidores de tirosin-quinasas.

PO-354

MASTOCITOSIS CON AFECTACIÓN CUTÁNEA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

Palomo Rumschisky Pablo¹, De Felipe Noguerales Blanca¹, Bolea Jarreta Lucía¹, Gonzalez de Olano David¹, Ballester Asunción¹, Carpio Laura¹, Pérez García Bibiana¹, García-Cosío Mónica¹, Santón Almudena¹, Villarrubia Espinosa Jesús¹, Martín Moro Fernando¹, Herrera Puente Pilar¹, López Jiménez Francisco Javier¹, Piris Villaespesa Miguel¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: la mastocitosis es una enfermedad rara con una incidencia < 1/2.000 personas en la que se produce un acúmulo de mastocitos clonales en diversos tejidos. Suele debutar en la infancia con la aparición de lesiones cutáneas y en algunos casos presenta afectación a nivel sistémico con implicación de otros órganos. Se agrupan en distintas categorías según la clasificación de la OMS con diferencias, entre otras, en el pronóstico.

Material y métodos: estudio retrospectivo de pacientes con mastocitosis con afectación cutánea en seguimiento en nuestro centro (período 1995-2022). Se han analizado y comparado, mediante estadísticos descriptivos, las características clínicas, biológicas, terapéuticas y pronósticas de la serie en función de la clasificación de la OMS.

Resultados: de los 125 pacientes con mastocitosis con afectación cutánea, se analizaron un total de 16 pacientes con el diagnóstico de mastocitosis cutánea (MC) y 73 pacientes con el diagnóstico de mastocitosis sistémica indolente (MSI). Ningún paciente había fallecido en el momento de la recogida de datos. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los pacientes poseen una distribución similar en cuanto a la edad y al sexo. Los valores de triptasa se encuentran significativamente aumentados en los pacientes con MSI. No se hallaron diferencias en cuanto al número de síntomas (anafilaxia, *rash*, prurito y gastrointestinales) ni al número de fármacos necesarios para controlar los mismos.

Tabla 1. Análisis descriptivo de pacientes del estudio

	MC (n=16)	MSI (n=73)	p
Variables demográficas			
Edad (años), mediana (rango)	47.5 (48)	51 (63)	0.341
Sexo femenino, n (%)	12 (75)	51 (70)	0.682
Características biológicas de la mastocitosis			
Triptasa µg/L, mediana (rango)	6.04 (29)	21.8 (296)	0.000
Criterios diagnósticos			
Criterio mayor, n (%)	0	67 (92)	
Criterios menores			
Morfología atípica, n (%)	5 (31)	40 (83)	
Mutación cKIT, n (%)	2 (13)	45 (82)	
Expresión de CD25 o CD2, n (%)	2 (13)	42 (89)	
Triptasa >20 µg/L, n (%)	1 (6)	44 (60)	
Número de criterios menores cumplidos	0, n (%)	9 (56)	0
	1, n (%)	4 (25)	21 (29)
	2, n (%)	3 (19)	17 (23)
	3, n (%)	0	17 (23)
	4, n (%)	0	18 (25)
Número de criterios B	0, n (%)	16 (100)	68 (93)
	1, n (%)	0	5 (7)
Características clínicas			
Número de síntomas			
	0, n (%)	2 (13)	32 (44)
	1, n (%)	7 (44)	24 (33)
	2, n (%)	6 (38)	15 (21)
	3, n (%)	1 (6)	2 (3)
Número de fármacos			
	0, n (%)	0	8 (11)
	1, n (%)	5 (31)	23 (32)
	2, n (%)	4 (25)	18 (25)
	3, n (%)	6 (38)	18 (25)
	4, n (%)	1 (6)	5 (7)
	5, n (%)	0	1 (1)
Scores pronósticos			
REMA-PFS			
	0, n (%)	12 (75)	25 (34)
	1, n (%)	4 (25)	41 (56)
	2, n (%)	0	7 (10)
NonAdvSM-IPSM			
	0, n (%)	12 (75)	58 (79)
	1, n (%)	4 (25)	14 (19)
	2, n (%)	0	1 (1)

MC: Mastocitosis cutánea; MSI: Mastocitosis sistémica indolente; REMA-PFS: Red española de mastocitosis - progression free survival; NonAdvSM-IPSM: Non-advanced systemic mastocytosis international prognostic scoring system for mastocytosis

En cuanto a los scores pronósticos, el Non-AdvSM-IPSM no muestra diferencias entre los grupos al contrario que el REMA-PFS, en el que significativamente un mayor número de pacientes puntúa en los valores más altos.

Conclusiones: se presenta una cohorte de pacientes con MC y MSI en seguimiento en nuestro hospital. Los grupos no difieren en cuanto a sintomatología ni tratamiento. El score pronóstico REMA-PFS muestra diferencias en ambos, pudiendo ser un marcador indirecto de mala evolución de los mismos. Se necesitan estudios prospectivos con mayor tiempo de seguimiento para dilucidar las diferencias en el curso de las diferentes mastocitosis.

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

SEHH - TERAPIA CELULAR

PO-355

ESTUDIO PILOTO DE OBTENCIÓN, EXPANSIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE CÉLULAS MESENQUIMALES OBTENIDAS DE SANGRE MENSTRUAL.

Alonso Trillo Rosalía¹, Martínez-Muñoz María Esther¹, Martín Donaire Trinidad¹, Sánchez Ruíz Rocío¹, Zafra Pizarro Rocío¹, Coronado Albi María José¹, Salas Antón Clara¹, Duarte Rafael Francisco¹

¹Hospital Puerta de Hierro. Instituto de Investigación Biomédica Segovia Puerta de Hierro-Segovia de Arana

Introducción: La dificultad para encontrar donantes para la producción de células mesenquimales de médula ósea [MSC(M), del inglés, marrow] en el contexto de la pandemia COVID ha puesto en valor la

Tabla 1. Diferencias entre MSC(MB) procesadas a partir de CMN en fresco y CMN criopreservadas usando el protocolo de procesamiento establecido como óptimo.

	A-MEM fresco (n=11)	A-MEM crio (n=6)	Valor p (U-Mann-Whitney)
Viabilidad 1ª tripsinización (mediana %)	90,3	92,53	0,513
Viabilidad 2ª tripsinización (mediana %)	94,43	95,28	0,687
Viabilidad 3ª tripsinización (mediana %)	95,41	95,47	0,547
Viabilidad recolecta (mediana %)	95,47	94,71	0,615
PDT hasta pase 1 (mediana, horas)	-7,16	-5,50	0,421
PDT hasta pase 2 (mediana, horas)	70,34	68,37	0,547
PDT hasta pase 3 (mediana, horas)	58,11	58,99	0,482
PDT hasta recolecta (mediana, horas)	67,34	76,03	0,228

PDT: tiempo de duplicación poblacional.

Tabla 2. Diferencias entre MSC(M) mediante el protocolo estándar y las MSC(MB) procesadas a partir de CMN criopreservadas usando el protocolo de procesamiento establecido como óptimo.

	Sangre menstrual (n=6)	Médula ósea (n=5)	Valor p (U-Mann-Whitney)
Edad (mediana, años-rango)	36 (24-29)	39 (22-49)	0,273
Volumen de muestra (mediana, ml)	12,08 (10,3-28)	100 (15-110)	0,011
CMN post-Ficoll (mediana, celsx10 ⁶)	405,79 (97,81-766,20)	302 (61-1300)	1,00
PDT hasta pase 1 (mediana, horas)	-152,90 (-221,78-80,53)	-171,30 (-245,84-158,31)	0,100
PDT hasta pase 2 (mediana, horas)	68,37 (50,71-108,80)	60,23 (49,82-70,61)	0,201
PDT hasta pase 3 (mediana, horas)	58,99 (41,25-92,06)	56,60 (40,29-103,64)	0,855

CMN: células mononucleadas; PDT: tiempos de duplicación poblacional.

Imagen 1. MSC(MB) a una confluencia >90% observadas bajo microscopía óptica (x10)



necesidad de otras fuentes alternativas. La sangre menstrual (MB, *del inglés, menstrual blood*) se plantea como una de ellas, con funciones y mecanismos superponibles a los de las fuentes celulares habituales.

Objetivos: 1) Desarrollo de un protocolo de obtención y expansión de MSC(MB) y 2) Evaluación del producto celular final y de la eficiencia de su producción en comparación con nuestro PEI estándar de MSC(M).

Metodología: Muestras de sangre menstrual provenientes de mujeres fértiles entre 18 y 35 años se recogieron en una copa de silicona. Se realizó la separación de CMN mediante gradiente de densidad con Ficoll. Las CMN criopreservadas fueron almacenadas en nitrógeno líquido a -180°C con una solución con 7,5% de DMSO. Tanto las CMN en fresco como tras descongelación se sembraron en recipientes tipo Flask con medio de cultivo (Alpha-MEM/D-MEM) a una concentración de 16x10⁴cels/cm² y fueron expandidas hasta un total de 3 pases. Se realizó recambio del medio de cultivo 2 veces por semana y tripsinización de las células cuando estas alcanzasen una confluencia >70%.

Resultados: Se han recepcionado 14 donaciones provenientes de 8 donantes (dos realizan 2 donaciones y dos realizan 3 donaciones) con una mediana de edad de 27 años (rango 24 a 32). A partir de ellas, se han procesado de manera completa y en diferentes condiciones un total de 30 lotes (77% del total inicialmente sembrado). La mediana de volumen de sangre menstrual recepcionado ha sido de 9,5 mL (rango: 3-28 mL), con una mediana de CMN tras Ficoll de 253,1x10⁶ (rango: 6,33-1085,8 x10⁶). En todos los lotes se ha demostrado adherencia al plástico y morfología fibroblastoide (Imagen 1). Tras las pruebas preliminares se estableció como protocolo óptimo el uso de muestras obtenidas en el primer día de menstruación y procesadas las primeras 24 horas desde su recepción con medio de cultivo A-MEM. El **patrón inmunofenotípico** ha mostrado que el 90,91% (10/11) de las células recolectadas tras 3 pases en un procesamiento en fresco y el 100% de las procesadas tras criopreservación cumplen los criterios ISCT (positividad >90% para HLAI, CD105, CD90, CD73 y CD166, y <2% para HLAI, CD80, CD34, CD45 y CD31). No se han observado diferencias significativas entre procesamiento de CMN en fresco vs criopreservadas en términos de viabilidad celular, de *tiempo de duplicación poblacional* (PDT) o de fenotipo (Tabla 1). En comparación con los datos de las 5 donaciones de MSC de MO de mujeres en nuestro centro más recientes, a pesar de partir de un volumen de muestra mucho menor, el número CMN totales aisladas tras Ficoll así como los PDT son comparables en ambas fuentes (Tabla 2). Finalmente, hemos obtenido evidencia preliminar de su diferenciación a tejido óseo, adiposo y cartilago.

Conclusiones: las MSC(MB) expandidas cumplen los requisitos establecidos por la ISCT y están en disposición de poder ser desarrolladas y estandarizadas para solicitar una nueva autorización de PEI a la AEMPS. El atractivo de esta fuente alternativa radica principalmente en un proceso de donación no invasivo, la posibilidad de realizar múltiples donaciones, la gran riqueza celular y la posibilidad de programar la expansión celular al partir de CMN criopreservadas.

PO-356

CÉLULAS MESENCQUIMALES ALOGÉNICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA CISTITIS HEMORRÁGICA GRAVE POR VIRUS BK DESPUÉS DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

Alonso García L¹, Menárguez López Á¹, Benitez Carabante M. I.¹, Royo Gómez G. E.², Fernández Sojo J³, Uría Oficialdegui L¹, Rodríguez Gómez L³, Querol Giner S³, Díaz de Heredia Rubio C¹

¹Servicio de Oncología y Hematología pediátricas. Unidad de TPH. Hospital Universitari MaternoInfantil Vall d'Hebron. Barcelona.; ²Unidad de Urología pediátrica y trasplante renal. Hospital Universitari MaternoInfantil Vall d'Hebron. Barcelona.; ³Servicio de Terapia Celular. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.

Objetivos: La cistitis hemorrágica por virus BK(CH) es una complicación frecuente tras el TPH alogénico que se manifiesta como hematuria macroscópica, disuria, obstrucción urinaria y finalment disfunción renal. El tratamiento es de soporte, existiendo diversas opciones terapéuticas en casos graves pero sin haberse establecido un tratamiento definitivo. El objetivo de este Trabajo es revisar la experiencia en el tratamiento de la CH con células mesenquimales alogénicas(MSC).

Material y Métodos: Análisis retrospectivo observacional de la indicación y respuesta al tratamiento con MSC en pacientes con CH.

Los pacientes recibieron de 2 a 4 infusiones de MSC de gelatina de Wharton (WJhMSC). La dosis de cada infusión fue 1x10E6/Kg. Los lotes de WJhMSC utilizados fueron producidos en cumplimiento de NCF.

Se analizaron características del TPH previo, de la CH, número de tratamientos previos y de la respuesta.

Resultados: Se evaluaron 5 pacientes con CH post-TPH tratados con MSC en nuestro centro. En la tabla 1 se resumen las características básicas de los pacientes, TPH y momento de presentación de la cistitis hemorrágica:

En la tabla 2 se resumen las características de la CH, tratamientos previos recibidos y respuesta al tratamiento con WJhMSC. Se consiguió respuesta en el paciente con síntomas más graves,

que presentaba obstrucción urinaria y que había precisado vesicostomía y embolización. No se objetivaron efectos adversos atribuibles al tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con WJhMSC es seguro y puede ser eficaz en pacientes con manifestaciones muy graves de CH refractarias a otros tratamientos. Su lugar en el algoritmo de tratamiento de esta complicación está todavía por definir.

Paciente	Síntomas	Tratamientos previos recibidos	Infusiones	Respuesta
1	Dolor, hemorragia, obstrucción	Nefrostomía, vesicostomía, embolización arterial vesical, cidofóvir, leflunomida	2	Respuesta completa. Cierre de vesicostomía tras 2 semanas de la segunda infusión de WJHMS.C.
2	Dolor y hemorragia	Sondaje y lavado vesical, embolización arterial vesical	3	No respuesta: Recaida de su enfermedad de base.
3	Dolor y hemorragia	Ácido hialurónico intravesical semanal x4, cidofóvir	2	Respuesta completa
4	Dolor y hemorragia	Ácido hialurónico intravesical semanal x3, cidofóvir	4	Respuesta completa
5	S. miccional	Sondaje vesical, ácido hialurónico intravesical semanal x5	4	Mejoría parcial

Diagnóstico de base	•Enfermedad maligna en 3 •Enfermedad no maligna en 2
Edad media al TPH	•11 años (7-18)
Donante de progenitores	•Donante no emparentado : 2 •Haplodéptico con plataforma con ciclofosfamida postTPH: 1 •DNE con selección CD34 y ajuste CD3: 1

PO-357

GRANULOCITOAFÉRESIS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: SEGURIDAD Y EFICACIA

Martín Domínguez F¹, Chiclana Rodríguez, B¹, Blázquez Goñi C¹, Mingot-Castellano ME¹, Leo Carnerero E², Escamilla Gómez V¹, Rodríguez Torres N¹, Pérez Ortega L¹, Pérez-Simón JA¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España; ²UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

Introducción: Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un conjunto de patologías crónicas digestivas, siendo la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) las más prevalentes. La base del tratamiento son fármacos inmunosupresores. No obstante, encontramos pacientes refractarios a inmunosupresores y/o biológicos, o bien en los que están contraindicados. Se precisan estrategias terapéuticas diferentes, entre las que se encuentra la granulocitoaféresis.

Nos planteamos evaluar la eficacia y seguridad de la granulocitoaféresis en estos pacientes.

Métodos: Se analizan de forma retrospectiva diecisiete pacientes consecutivos con EII (CU y EC) refractarios a tratamiento inmunosupresor y/o biológicos, o bien en el que estas terapias estaban contraindicadas; se realizó granulocitoaféresis mediante filtros de acetato de celulosa (Adacolumn®) en nuestro centro, en algún momento de su evolución, entre junio de 2016 y marzo de 2022.

Se definió eficacia clínica como evitar intervenciones quirúrgicas y/o mantener el mismo esquema terapéutico de inmunosupresores/biológicos, sin adición de esteroides.

Resultados: De los diecisiete pacientes sometidos a granulocitoaféresis, la mediana de edad fue de 53 años (rango 17-72); 14 presentaban CU y 3 EC. De los pacientes con CU, 5 presentaban proctosigmoiditis y 7 colitis extensa; de los pacientes con EC, 2 presentaban afectación colónica y 1 ileal (con contraindicación relativa a inmunosupresores y/o biológicos, por antecedentes oncológicos). Del global de pacientes con EII, el 58.8% nunca habían sido fumadores, mientras que el 17.6% eran fumadores activos; el 23.5% presentaban manifestaciones extraintestinales (de los cuales el 50% fue en forma articular y el 50% en forma cutánea). La mediana de sesiones de granulocitoaféresis fue de 10 (rango 2-35), con un seguimiento de 474 días. En 12 pacientes se optó por el esquema 2+2+1+1+1 (dos sesiones durante las dos primeras semanas, con tres sesiones adicionales, una por semana) y en 5 se optó por el esquema de mantenimiento mensual/bimensual.

En cuanto a los grupos de tratamiento, 14 pacientes eran corticodependientes y 4 corticorefractarios. De los 17 pacientes incluidos, 11 presentaron respuesta clínica libre de esteroides (todos ellos, CU); de los 6 restantes, 3 fueron refractarios tanto a inmunosupresores como a biológicos, mientras que 3 lo fueron a inmunosupresores, no a biológicos. Sólo un paciente con CU (5.8 %) requirió intervención quirúrgica posterior al inicio de granulocitoaféresis.

En cuanto al perfil seguridad, dos pacientes presentaron efectos adversos asociados a la granulocitoaféresis, de carácter leve (una paciente mareos, hipotensión, rubor y molestias abdominales; un paciente cefalea y rubor). Ninguno de los pacientes incluidos desarrolló efectos adversos moderados-severos (hepatotoxicidad, infecciones, arritmias o alteraciones de los recuentos hematimétricos).

Conclusiones: La granulocitoaféresis se muestra como un método seguro y eficaz en el tratamiento de la CU dependiente a esteroides, así como en casos refractarios a inmunomoduladores y biológicos, consiguiendo remisión libre de corticoides en el 58.8%. Asimismo, se considera como una opción terapéutica en pacientes con EC con contraindicación para inmunomoduladores y/o biológicos.

PO-358

FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADOS DE PLAQUETAS (PDGF) : NUEVA TERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS CUTÁNEAS

Vidán Julia¹, Sánchez Sergio², Escalante Fernando¹, Rondón Filomeno¹, Fernández, Silvia¹, Blanco, Isabel³, Ortega Luis³, Soto Rocio⁴, De la Puente Ana⁴, González Pilar⁴, Rodríguez, Jose Antonio⁴

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León; ²Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Complejo Asistencial Universitario de León; ³Servicio de Cirugía Vascul. Complejo Asistencial Universitario de León; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción: Las heridas crónicas suponen un aumento de morbi-mortalidad, tienen un impacto negativo en la calidad de vida del paciente y suponen una carga para el sistema de salud. Las úlceras de extremidades inferiores son un grave problema que afecta al 0.5-1 % de la población, con un coste en el tratamiento muy elevado. Se pretende proponer una nueva terapia regenerativa tisular mediante factores de crecimiento derivados de las plaquetas (*Platelet-Derived Growth Factor, PDGF*) procedentes de aféresis que tras un procedimiento de congelación a -40°C y posterior descongelación permite la desintegración plaquetaria y liberación de los PDGF responsables de la cicatrización de las heridas.

Objetivo: Demostrar como el tratamiento con factores de cicatrización derivados de las plaquetas (*Platelet-Derived Growth Factor, PDGF*) procedentes de aféresis de donante único (al-PRP), produce una regeneración tisular y mejora las úlceras cutáneas.

Material y método: Entre enero de 2016 y febrero 2020 fueron tratados con PDGF de aféresis de donante, pacientes con úlceras cutáneas refractarias a otro tipo de tratamientos que procedían del Servicio de Hematología, Cirugía Vascul y Cirugía Ortopédica Traumatología. Todos los pacientes carecían de accesos venosos y firmaron el consentimiento informado para poder realizar el tratamiento. Se les hizo analítica completa: hemograma, bioquímica, grupo sanguíneo, test de Coombs indirecto y serologías (HBsAg, Anti-VHC, Anti-VIH, sífilis, PCR VHC/VIH/VHB).

Tras la selección de la unidad de aféresis de plaquetas correspondiente, se procedió al alicuotado en la campana de flujo laminar y posteriormente congelación en el ultracongelador de -80 °C.

Se usó como procedimiento de desintegración plaquetaria y liberación de los PDGF responsable de la cicatrización de las heridas, el método de congelación-descongelación. La primera cura se realizó en el Servicio de Transfusión dónde se registra el tamaño de la lesión, se verifica que no está infectada y se le explica al paciente y/o familiar el procedimiento. Semanalmente el paciente recogía en el servicio de Transfusión la dosis diaria semanal (7 alicuotas) que almacenaba en el congelador de su casa hasta el momento de la administración. Diariamente y tras descongelación al baño María, el paciente administraba directamente el producto sobre la zona a tratar.

Resultados: Se trataron con PDGF 23 pacientes con úlceras crónicas en extremidades inferiores con una evolución entre 3-14 meses y con un tamaño entre 0.5 y 8 cm (media de 3.1 cm). Trece de los pacientes con diagnóstico hematológico asociado (Policitemia Vera y Trombocitemia esencial) y dónde la Hydrea fue el factor desencadenante de la úlcera; 9 pacientes con úlceras vasculares y 1 paciente con úlcera en zona herida quirúrgica tras colocación de prótesis de rodilla.

La edad media: 77 años (53-89 años) y la mayoría hombres (70%). El tiempo que estos pacientes recibieron tratamiento con PDGF varió entre 4 y 40 semanas, con una media de 13 semanas. Alcanzaron la remisión total 9 pacientes (39.1%) y en remisión parcial 6 más (26.08%) por lo que podemos valorar el éxito del tratamiento en un 65.18 % de pacientes en estado de remisión de la lesión. Del resto, en un 34.7% (8 casos) interrumpieron tratamiento por infección de la úlcera.

Conclusiones: Concluimos que el uso de PDGF procedentes de aféresis de plaquetas de donante para tratamiento de úlceras crónicas en pacientes refractarios, podría ser actualmente una alternativa real y regenerativa para conseguir una mejoría evidente e incluso la curación completa de las lesiones.

PO-359

TERAPIA CAR-T EN LINFOMA B. IMPACTO PRONÓSTICO DEL NÚMERO DE LÍNEAS PREVIAS

Alcalde Mellado Patricia¹, Delgado Serrano Javier¹, García Canale Silvia¹, Reguera Ortega Juan Luis¹, García Culebra Marta¹, Pérez Ortega Laura¹, Escamilla Gómez Virginia¹, Blazquez Goñi Cristina¹, Rodríguez Torres Nancy¹, Mingot Castellano María Eva¹, García Guerrero Estefanía¹, García Calderón Clara Beatriz¹, Pérez Simón Jose Antonio¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS CSIC)

Introducción: El pronóstico de los pacientes con Linfoma B difuso de célula grande y Linfoma B primario mediastínico refractarios ha mejorado sustancialmente con la aparición de nuevos tratamientos entre los que se encuentra la terapia celular. Actualmente existe indicación de terapia CAR-T cuando el paciente es refractario o presenta una recaída tras segunda línea de tratamiento.

Objetivo: Analizar el impacto en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global tras terapia CAR-T en pacientes con linfoma B en función del número de líneas previas en el momento de la derivación.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluye 65 pacientes con linfoma refractario tratados con terapia CART (axicabtagene-ciloleucel y tisagenlecleucel) infundidos durante el periodo comprendido entre septiembre de 2019 y marzo de 2022. Se comparan dos grupos: Pacientes infundidos en situación de refractariedad/recaída tras segunda línea (30 pacientes) y los que habían recibido más de dos líneas previas (35 pacientes). El análisis estadístico se ha realizado mediante software IBM SPSS versión 21.

Resultados: La mediana de SG para el grupo que había recibido más de dos líneas de tratamiento previas se sitúa en 23 meses, no habiendo sido alcanzada aún en el grupo que había recibido únicamente dos líneas previas. (figura 1)

La mediana de SLE para el grupo que había recibido más de dos líneas previas es de 4 meses, no habiéndose alcanzado en el grupo infundido tras dos líneas (mediana de seguimiento 10 meses) (Figura 2).

Conclusión: Los pacientes con linfomas B tratados con terapia CAR-T tras dos líneas de tratamiento tienen un menor riesgo de recaída y mayor supervivencia que los pacientes tratados tras haber recibido más de dos líneas previas. Estos resultados ponen de manifiesto que la identificación precoz de pacientes candidatos a esta terapia puede permitir optimizar sus resultados.

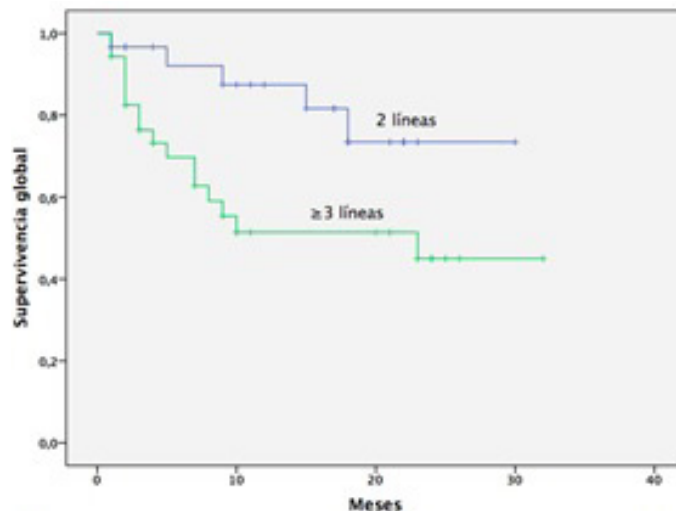


Figura 2: Supervivencia global en función de número de líneas previas (2 líneas vs ≥ 3 líneas).

PO-360

VALOR DE AXICABTAGÉN CILOLEUCEL FRENTE A QUIMIOTERAPIA EN LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES: RESULTADOS EN SALUD EN BASE AL NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS EN ESPAÑA

Córdoba Raúl¹, López-Corral Lucía², Presa María³, Martín-Escudero Victoria⁴, Casado Miguel-Ángel³, Pardo Carlos⁴

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia; ⁴Gilead Sciences

Introducción: El objetivo de este trabajo fue determinar el valor de axicabtagén ciloleucel (axi-cel) en pacientes con linfoma B difuso de células grandes o linfoma primario mediastínico en recaída o refractarios tras =2 líneas de tratamiento, considerando el número de pacientes del "Informe de Terapias Avanzadas" publicado por el Ministerio de Sanidad frente al número de pacientes candidatos a una terapia CAR-T en esta indicación, en España.

Materiales y métodos: Mediante un modelo de supervivencia compuesto por 3 estados de salud (pre-progresión, post-progresión y muerte) en el que se comparó axi-cel frente a un conjunto de regímenes de quimioterapia (QT), se estimaron los resultados en salud a lo largo de toda la vida del paciente, expresados como años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los datos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron extraídos del ensayo ZUMA-1 para axi-cel (seguimiento a 4 años) y del estudio SCHOLAR-1 para el conjunto de QT. Los parámetros del análisis fueron extraídos de la literatura (características de los pacientes, utilidades y mortalidad). En el caso base se evaluaron los resultados incrementales de axi-cel vs QT en una cohorte de 183 pacientes, de acuerdo con el número de casos tratados en el "Informe de Terapias Avanzadas". En un escenario alternativo, se analizaron los resultados en una cohorte de 490 pacientes, según las estimaciones epidemiológicas realizadas en España de los pacientes candidatos a recibir una terapia CAR-T.

Resultados: En el caso base (n=183) axi-cel generaría un incremento del 162% en los AVG (1.313 AVG) y un incremento del 165% en los AVAC (1.030 AVAC) vs QT. Estos resultados podrían incrementarse hasta los 3.515 AVG y 2.759 AVAC incrementales vs QT en el escenario alternativo (n=490). En consecuencia, tratar con axi-cel vs QT a toda la población candidata a recibir un CAR T (n=490) respecto a la población actualmente tratada (n=183), resultaría en un incremento de 2.202 AVG y 1.728 AVAC. Teniendo en cuenta los datos de eficacia modelizados, axi-cel vs QT lograría incrementar a los 5 años el número de pacientes en SLP en un 195% (n=47 en el caso base y n=126 en el escenario alternativo) y el número de pacientes en SG en un 194% (n=51 en el caso base y n=137 en el escenario alternativo).

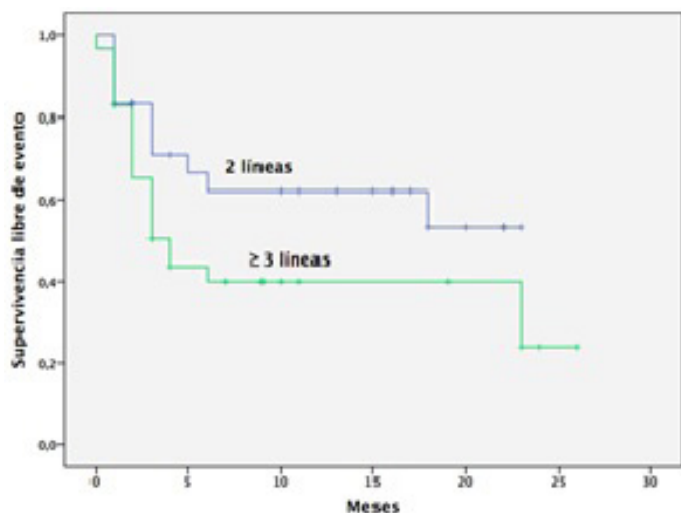


Figura 1: Supervivencia libre de evento, considerando evento la ausencia de respuesta, recaída o éxito, en función de líneas previas (2 líneas vs ≥ 3 líneas).

Conclusiones: Actualmente, en España existe una diferencia significativa entre el número de pacientes tratados y los que realmente son candidatos a recibir una terapia CAR-T. Dado que axi-cel lograría aumentar de forma significativa los AVG y los AVAC frente a QT, sería crucial realizar esfuerzos para aumentar el número de pacientes tratados.

PO-361

CAR-T Y PEMBROLIZUMAB EN UN LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B EN RECAÍDA/REFRACTARIO

García García, Daniel¹, Rodríguez Díaz Nicanor Juan¹, Delgado Prada, Manuel¹, Valdés Valiña Valentín¹, Noriega Concepción Víctor¹, Torres Carrete Juan Pío¹, Debén Ariznavarreta Guillermo¹, López Fernández, María Fernanda¹, Varela Gómez María Rosario¹

¹Hospital Universitario de A Coruña

Introducción: El linfoma no Hodgkin difuso de célula grande B es el subtipo de linfoma no Hodgkin más frecuente en la población mundial. Desde la aparición del Rituximab, la tasa de curación oscila en torno al 60% de los pacientes. De aquellos que no responden, los regímenes basados en platinos y consolidación posterior con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos permiten rescatar a una pequeña parte. Aquellos que no responden a los tratamientos mencionados tienen un pronóstico muy malo, con una mediana de supervivencia en torno a los 6 meses. Las nuevas terapias, entre las que destacan los CAR-T están demostrando mejorar espectacularmente el pronóstico de este grupo de pacientes.

Material y métodos: Se reporta el caso de un paciente diagnosticado de linfoma no Hodgkin difuso de célula grande B diagnosticado en nuestro centro y tratado en colaboración con el Hospital Universitario de Salamanca con terapia CAR-T.

Caso clínico: Se trata de un varón de 39 años que consulta en nuestro centro por episodios de malestar gástrico de 2 años de evolución con vómitos entre comidas, pérdida ponderal 10kg en 8 meses y sudoración nocturna. Tras realización de prueba de imagen y posterior biopsia es diagnosticado de un linfoma no Hodgkin difuso de célula grande B subtipo no centro germinal estadio IVB gástrico. El paciente es tratado con 6 ciclos de inmunoterapia con el esquema R-CHOP. 2 meses después de finalizar dicho tratamiento se objetiva progresión de la enfermedad a nivel hepático y ganglionar y se inicia tratamiento de 2ª línea según esquema R-ESHAP, obteniéndose respuesta parcial. Días después de finalizar dicho tratamiento se objetiva nueva progresión por lo que se decide tratamiento con CAR-T anti CD-19 (Yescarta) en colaboración con el Hospital Universitario de Salamanca. Previo al inicio de la linfodeplección, por nueva progresión, el paciente requiere inicio de terapia puente con gemcitabina, oxaliplatino y dexametasona. Tras la infusión de Yescarta, el día +14 y por nueva progresión se decide



Figura 1. Línea del tiempo del caso

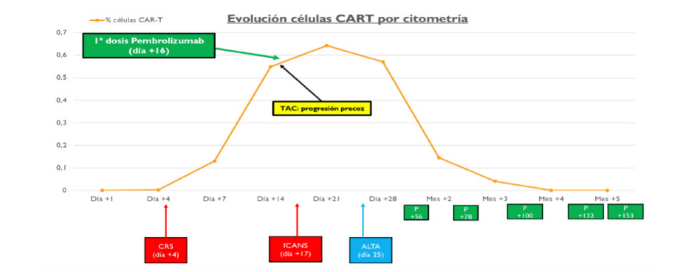


Figura 2. Evolución del CAR-T en sangre periférica por citometría

inicio de tratamiento con Pembrolizumab para complementar al CAR-T y potenciar su efecto. El paciente fue dado de alta en el día +25 infusión, habiendo presentado como complicaciones más importantes un CRS grado I y un ICANS grado II. Actualmente el paciente se encuentra pasado el año a la infusión de las células CAR-T, ha recibido 15 dosis de Pembrolizumab y permanece en respuesta completa metabólica en el último PET-TC realizado y con un ECOG de 0.

Conclusiones: La terapia CAR-T anti CD-19 permite mejorar el pronóstico de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de célula grande B en recaída o refractarios, pacientes con muy mal pronóstico previo a la aparición de esta terapia. Además, la adición de un inhibidor de checkpoint como Pembrolizumab podría mejorar la respuesta a dicha terapia.

SEHH - TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PO-362

CENTRAL AND PERIPHERAL VEIN ACCESSES SHOW NO DIFFERENCES IN EFFICIENCY OF CD34 + CELLS COLLECTION BY APHERESIS

De la Rosa Garcia JC¹, Diaz Roldan B¹, Palma Vallellano A¹, Zapata Bautista R¹

¹Hospital Juan Ramon Jiménez

Background: Cytokine-mobilized peripheral blood stem cells (PBSCs) are the most common source in autologous and allogenic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) at present, displacing bone marrow harvest. Through apheresis we can obtain PBSCs, process that may be performed by different types of vascular accesses, either peripheral veins (PV) or central venous catheter (CVC). Nowadays there is no consensus on the superiority of one access over another in terms of quality of harvesting. The goal of this study is to compare both techniques in order to discover differences between them in the scope of efficiency.

Methods: Our single-center study retrospectively revised and compared 155 apheresis process performed between July/2016 and October/2021. We defined collection efficiency, as the CD34+cellularity obtained in relation to the expected (according to the processed volemia and the CD34+pre-apheresis cells concentration in blood determined on a flow cytometer).

Haematocrit, leukocytes, platelets and total proteins were compared in both groups to rule out differences, since several studies have shown that can influence in the collection efficiency. In our study CVC employed were Shaldon or Hickman.

Results: Of 155 apheresis, 71 (45.81%) were performed through CVC, and 84 (54.19%) through PV. We also divided our sample according to sex and pathology ("sample" of table 1).

Differences in Haematocrit, leukocytes, platelets and total proteins are also showed at "pre-apheresis results" in table 1.

Finally, we focused in post-apheresis data. We analyzed: the efficiency of the procedure, the volume of collected product and the final count of CD34+collected. We also analyzed the possible differences between both groups of patients, using the Student's T technique, looking for statistically significant differences (p) between them ("post-apheresis results" of table 1).

Conclusions: The results of our study reveal a similar efficiency regardless of the type of access used for apheresis. Therefore, taking into account the possible complications of central catheter venous access, as a higher rate of infection, thrombosis, pneumothorax, bleeding or the recirculation rate risk, it should be used only in patients with poor peripheral accesses.

TABLE 1- Typical Desviation (TD)

		PERIPHERAL VEIN ACCESS	CENTRAL CATHETER ACCESS	
SEX	MEN	60 (71.43%)	38 (53.52%)	
	WOMEN	24 (28.57%)	33 (46.48%)	
SAMPLE	AGE	51.85 years (DT 12.16)	50.84 years (DT 12.3)	
	PATHOLOGIES	Lymphomas	43 (50%)	43 (60.56%)
		Myelomas	39 (46.43%)	25 (35.23%)
Leukemias	3 (3.57%)	3 (4.21%)		
PRE-APHERESIS RESULTS	TOTAL-PROTEINS (gr/dl)	MEAN	6.34	6.04
		P	p > 0.05	
	HEMATOCRIT (%)	MEAN	35.14	33.13
		P	p > 0.05	
	PLATELETS (/μL)	MEAN	168.9	123.8
		P	p > 0.05	
	LEUKOCYTES (/μL)	MEAN	29.63	25.45
		P	p > 0.05	
	CONCENTRACION PRE-APHERESIS OF CD34+ (/μL)	MEAN	80,65	79.28
		P	p > 0.05	
EFFICIENCY (%)	MEAN	60.64		
	TD	23.62		
	STUDENT'S T-TEST	+0.5		
POST-APHERESIS RESULTS	VOLUME (ml)	P	0.61	
		MEAN	120.51	
		TD	34.47	
	STUDENT'S T-TEST		-0.32	
		P	0.74	
	HARVEST OF CD34+ (x106/Kg)	MEAN	6.60	
		TD	4.74	
STUDENT'S T-TEST		-0.42		
P	0.67			

Todos los donantes recibieron una media de 5 dosis (RIC:4-10) de G-CSF (Zarzio) con una mediana de dosis/kilo de 9.85 mcg (RIC: 5.88-10). El efecto secundario más frecuente relacionado fue el dolor osteomuscular (61.9%) seguido de síntomas pseudogripales (20.6%). Un 33% de los donantes necesitó analgesia. No hubo episodios de gota ni de dolor torácico. La mediana de leucocitos al ingreso fue de 42.3 x10⁹/L (RIC: 34.4-50.8) y de hemoglobina de 12,7 g/dl (11.9-13.9).

En quirófano, la mediana de volumen extraído fue de 1340 ml (RIC: 1129-1487) con una mediana de tiempo utilizado para ello de 38 minutos (RIC: 19-124). La mediana de CN (10⁸/Kg), CD34+ (10⁶/Kg) y CD3+ (10⁷/Kg) fue de 8.56 (RIC 6.42-10.93), 2.99 (RIC 2.2-3.94) y 4.78 (3.91-5.79), respectivamente, siendo la diferencia de CD34+ significativa entre hombres y mujeres (3.49 x10⁶/kg vs. 2.85 x10⁶/kg, p=0.009). El 75% de las donaciones no requirió procesamiento del producto, en un 9,4% se realizó depleción eritrocitaria, en un 10,4% plasmática y en un 5,2% de los casos ambas. En 3 de los 97 trasplantes (3.1%) se observó un fallo de implante primario. La gráfica 1 muestra la supervivencia global de los pacientes trasplantados con MO-G-CSF.

En el 97,9% de los casos no se produjeron complicaciones durante la intervención. Solo dos pacientes presentaron complicaciones; uno por un episodio de fibrilación auricular y otro por sangrado. La mediana de descenso de hemoglobina tras la extracción fue de 2,1 g/dl (RIC 1,4-2,6) respecto al ingreso. En el 92% de los donantes se administró la autodonación y un donante requirió una transfusión alogénica adicional.

La mediana de duración del ingreso fue de 2 días. Tras la donación, el 32,5% presentó dolores óseos, el 5% hematoma en la zona de extracción en las dos semanas posteriores y el 20,5% requirió analgesia en algún momento. La mediana de puntuación alcanzada en la evaluación del proceso de la donación fue la máxima en todos los ítems analizados.

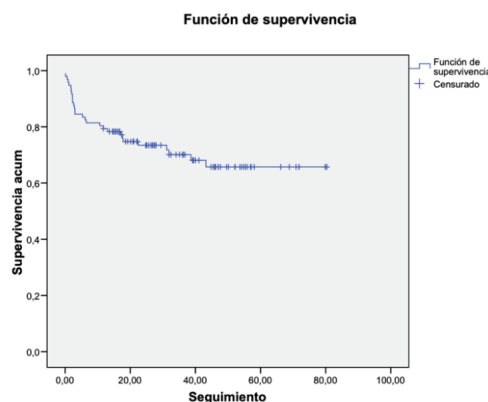
Con una mediana de seguimiento de 48 meses, el 75,3% de los donantes continúan seguimiento sin haberse observado casos de trombosis, segundos tumores o alteraciones psiquiátricas tras la donación.

Conclusiones: En nuestro centro, el uso de MO movilizada con G-CSF es un procedimiento seguro para los donantes de progenitores hematopoyéticos y garantiza una celularidad suficiente para el trasplante.

Tabla 1: Características de los donantes.

Características del donante		Frecuencia (%)
Sexo	Hombre	52,6
	Mujer	47,4
Parentesco	Hermano/a	58,8
	Padre/madre	21,6
	Hijo/a	19,6
Histocompatibilidad	Hermano HLA idéntico	43,4
	HLA no idéntico/Haploidéntico	55,7
	Otros familiares HLA compatibles	1,0
Características del donante		Mediana
Edad (años)		46 (RIC 36,5-54)
Peso (kg)		76 (63,7-88)

Gráfica 1: Supervivencia global de los receptores de aloTPH.



PO-363

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA MOVILIZACIÓN DE MÉDULA ÓSEA CON G-CSF. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Fernández Barge T¹, Vega Suárez PL¹, Ochagavía Sufrategui M¹, Domínguez García JJ¹, M Pello O², Arroyo Rodríguez JL², Amunárriz Águeda C², Yáñez San Segundo L²

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

Introducción: Varios estudios demuestran la viabilidad y beneficio del uso de médula ósea movilizada con G-CSF (MO-G-CSF) como fuente de células progenitoras en el trasplante alogénico por disminuir el tiempo del aloinjerto manteniendo una baja incidencia de enfermedad injerto contra receptor. Sin embargo, pocos han evaluado la eficacia y seguridad del proceso en el propio donante.

Material y métodos: Se evaluaron todos los donantes de MO-G-CSF alogénicos de nuestro centro desde enero/2015 a diciembre/2021. Se incluyeron datos demográficos, del G-CSF, análisis previos y posteriores a la donación, la celularidad obtenida, los efectos secundarios a corto, medio y largo plazo y los cuestionarios de satisfacción.

Resultados: Las características de los 97 donantes se resumen en la Tabla 1.

PO-364

USO DE PLERIXAFOR EN MOVILIZACIÓN Y AFÉRESIS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO (2019-2022)

Tenorio Feixas P¹, De Ramos Suárez J¹, Alberich Díaz MP¹, Figueroa Paternina A¹, Rodríguez Afonso J¹, Hernández Pérez P¹, Busnego Barreto MT¹, Uribe Morales L¹, Hillebrand P¹, Marín Saucedo A¹, Gómez de la Serna Caballero G¹, Herrero Ferrer E¹, González Méndez H¹, Notario McDonnell C¹, Mesa Lorenzo MC¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, Islas Canarias

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una modalidad de tratamiento eficaz en pacientes con linfoma en recaída quimiosensible y mieloma múltiple (MM). La sangre periférica (SP) constituye hoy en día la fuente principal de obtención de progenitores hematopoyéticos para este tipo de trasplante. Así, previamente a su recogida es necesaria la liberación de dichos progenitores del compartimento medular a la SP (movilización), lo que puede lograrse a través de la administración al paciente de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), y en casos de movilización pobre, con plerixafor, un antagonista del receptor de quimiocinas CXCR4.

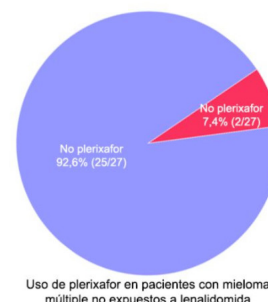
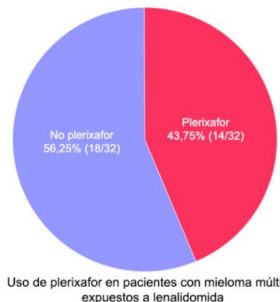
El fracaso en la movilización de progenitores a SP constituye una causa frecuente de retraso de trasplante autólogo, y se ha asociado con diversos factores (tratamiento con lenalidomida, poliquimioterapia, citopenias en el momento de la recolección, edad avanzada y radioterapia previa a la movilización, entre otros), de manera que algunos estudios proponen utilizar de manera anticipada (pre-emptive) el plerixafor ante la presencia de criterios de mala movilización.

Material y métodos: De 2019 a 2022 se han realizado 96 procedimientos de movilización y aféresis de PH en pacientes con mieloma múltiple y linfoma. Se hizo una recogida de datos incluyendo factores predictores de movilización insuficiente, necesidad de hacer trasplante en tándem, cifra de CD34+/mcL pre-aféresis (día +4 de la movilización), cantidad de CD34+/kg peso real tras el procedimiento de aféresis, y necesidad de plerixafor. Se definió el fallo de movilización como una cifra de CD34+/mcL casos entre 10-20 CD34+/mcL y el fallo de aféresis como una cantidad de peso real tras la aféresis (trasplante en tándem).

Resultados: En nuestro centro, la tasa de éxito global en el procedimiento de recolección de progenitores hematopoyéticos fue de un 83,4%. De los 96 pacientes incluidos en el estudio, un 26% precisaron el uso de plerixafor, con una tasa de éxito del 64%.

Dentro del subgrupo de pacientes con mieloma múltiple, un 30,5% de los pacientes precisaron una estrategia de movilización con plerixafor, de los cuales en un 77,8% se obtuvo un producto suficiente para llevar a cabo el TAPH. De manera diferencial, en un 43,75% de los pacientes tratados con lenalidomida fue necesario el uso de plerixafor para conseguir una aféresis efectiva, frente al 7,4% de pacientes no expuestos a lenalidomida. Mientras tanto, dentro del subgrupo de pacientes con linfoma candidatos a TAPH, tan sólo un 16,2% necesitaron plerixafor, con una tasa de éxito de un 33%.

Conclusión: En los últimos años, el uso de plerixafor se ha convertido en una alternativa muy eficaz en el rescate de pacientes con criterios de mala movilización en estudios pre-aféresis, por lo que es esencial identificar precozmente dichos factores de riesgo para plantear su uso de manera anticipada. Los datos analizados muestran una tasa de uso de plerixafor y de éxito global similares a los descritos en la literatura. Asimismo, el estudio del subgrupo de pacientes con mieloma múltiple en nuestro centro corrobora que la exposición a lenalidomida es un factor predictor de movilización insuficiente que habitualmente puede superarse con el uso de este esquema de movilización. No obstante, a pesar de que los resultados obtenidos son prácticamente similares a los descritos en la literatura, consideramos esencial seguir optimizando los procedimientos de movilización y aféresis para conseguir el objetivo planteado en todos los casos.



PO-365

IMPACTO DE LA LENALIDOMIDA EN LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Tolosa C¹, Villalobos MT¹, Santaliestra M¹, Canet M¹, López de la Fuente M¹, Jaramillo A², Soler A³, Rámila E³, Piernas S³, García Pintos M⁴, Muntañola A¹, Martí JM¹, Castillo N⁵

¹Hospital Universitari Mútua de Terrassa; ²Banc de Sang i Teixits; ³Corporació Santarià Parc Taulí; ⁴Consorci Sanitari de Terrassa; ⁵Banc de Sant i Teixits

Introducción: Se ha reportado que la introducción de la lenalidomida en los esquemas de inducción para los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) podría tener un impacto negativo en la movilización por su mielotoxicidad, dando lugar a un mayor uso de plerixafor y a un encarecimiento del proceso.

El objetivo principal de este estudio fue comparar el uso de plerixafor entre los pacientes con MM que recibieron esquemas de inducción con lenalidomida o sin ella. El objetivo secundario fue comparar el número de días de aféresis requeridos por cada grupo para conseguir el número óptimo de células CD34+/Kg.

Métodos: Se incluyeron de forma retrospectiva todos los pacientes con MM candidatos a TAPH procedentes de 3 centros hospitalarios entre enero de 2014 y diciembre de 2021. Se dividieron en dos grupos según el tratamiento de inducción recibido: esquemas de inducción libres de lenalidomida (sin-LENA) y con lenalidomida (con-LENA). La aféresis de PH se realizó tras el 4º ciclo de lenalidomida en todos los casos. Se excluyeron de ambos grupos los pacientes que presentaban algún factor añadido de mala movilización. Se comparó el uso de plerixafor entre los dos grupos, así como el número de procedimientos de aféresis para la obtención de CD34+ suficientes para realizar dos TAPH (= 4x10⁹ CD34+/Kg).

Resultados: De un total de 90 pacientes trasplantados (39 en el grupo con-LENA y 51 en el grupo sin-LENA) se excluyeron aquellos que presentaban algún factor de mala movilización añadido, 11 pacientes en el grupo con-LENA (2 pacientes con radioterapia (RDT) previa, 4 pacientes con trombopenia, 1 paciente con RDT y trombopenia, 2 pacientes con >1 línea de tratamiento y 2 pacientes con trombopenia y >1 de tratamiento) y 14 del grupo sin-LENA (2 pacientes con tratamiento con alquilantes, 1 paciente >1 línea de tratamiento, 1 paciente uso de alquilantes y >1 línea de tratamiento, 2 pacientes con trombopenia, 7 pacientes con RDT previa y 1 paciente con RDT y trombopenia). En la Tabla 1 se muestran los datos demográficos de los dos grupos. No hubo diferencias significativas en la composición de los grupos en cuanto a sexo, edad y peso.

Cinco pacientes (17,85%) del grupo con-LENA requirieron tratamiento con plerixafor, mientras que en el grupo sin-LENA solo se administró en un paciente (2,7%) (p=0,049). Se requirieron 2 procedimientos de aféresis en 6 pacientes (21,42%) del grupo con-LENA y en 3 pacientes (8,1%) del grupo sin-LENA (p=0,12).

Conclusiones: En nuestro estudio se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el uso de plerixafor para la movilización de PH en función del tratamiento con lenalidomida en la inducción. Por otro lado, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los procedimientos de aféresis. Sin embargo, sí que se observó una mayor tendencia en la necesidad de realizar más procedimientos de aféresis en el grupo con-LENA. Probablemente se requieran estudios con mayor número de pacientes para confirmar esta tendencia. Tras analizar nuestros resultados y revisar la literatura, en nuestro centro actualmente se realizan las aféresis tras el 3º ciclo de lenalidomida.

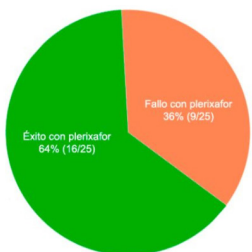
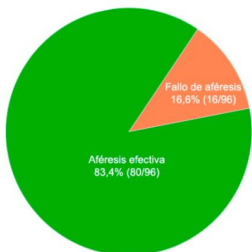


Tabla 1. Características de los pacientes

	Grupo con-LENA	Grupo sin-LENA
Población n (%)	39 (43)	51 (57)
Población tras exclusión de factores de mala movilización n (%)	28 (43)	37 (57)
Sexo: mujeres n (%)	13 (46)	21 (56)
Edad (media, RIQ 25-75)	58 (53-60)	61 (56-62)
Tratamientos previos n (%):		
• VRD	27 (96,4)	0
• KRd	1 (3,6)	0
• VTD	0	33 (89,18)
• VD	0	2 (5,4)
• Otros*	0	2 (5,4)

*CyBorDex

RIQ: rango intercuartílico; VRD: bortezomib, lenalidomida y dexametasona; KRd: carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; VTD: bortezomib, talidomida y dexametasona; VD: bortezomib y dexametasona

PO-366

QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA EN LA ERA MODERNA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

García Fasanella Marta¹, Regalado Artamendi Isabel¹, Martino Bofarull Rodrigo; Briones Meijide Javier¹, Caballero Ana Carolina; Sierra Jordi¹, Novelli Canales Silvana¹

¹Hospital de la Santa creu i Sant Pau

Introducción: La quimioterapia sigue siendo la primera línea de tratamiento en pacientes con linfomas agresivos e indolentes. Sin embargo, a pesar de la introducción de anticuerpos monoclonales y terapias celulares prometedoras, la quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Auto-TPH) sigue siendo una opción de tratamiento plausible para la mayoría de pacientes con linfoma en situación de recaída ya que se consiguen altas tasas de remisión con supervivencia libre de progresión prolongada y baja mortalidad relacionada al trasplante (MRT). Por lo tanto, nuestro objetivo es describir la eficacia y los resultados del Auto-TPH realizado en los últimos 10 años en nuestro centro en pacientes con linfoma.

Métodos: En este estudio unicéntrico retrospectivo se utilizaron datos hospitalarios para examinar a pacientes con linfoma sometidos a Auto-TPH desde enero de 2010 a diciembre de 2020. Se calcularon descriptivos y frecuencias. El análisis de supervivencia se realizó utilizando Kaplan-Meier y las diferencias se determinaron mediante el test de log-rank (p<0.05). El análisis uni y multivariado para evaluar el riesgo de muerte o progresión se realizó mediante regresión de Cox. El análisis se realizó con el software IBM SPSS v26 y R studio v3.6.

Resultados: Las características previas al Auto-TPH de la población a estudio se resumen en la **Tabla 1**.

Doscientos veintiséis pacientes se sometieron a un Auto-TPH. La histología más frecuente fue el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en un 30.5%, seguida del linfoma de Hodgkin (LH) 24.8% y linfoma folicular (13.7%). El sesenta y nueve por ciento, el 27%, el 2.2% y el 1.8% alcanzaron una respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable y progresión respectivamente.

En 106 pacientes (46.9%) se realizó el Auto-TPH por recidiva de la enfermedad, mientras que en el 27.4% se realizó por enfermedad primaria refractaria. El 20.4% de los pacientes se sometieron al Auto-TPH como consolidación tras primera respuesta completa.

Las características del Auto-TPH y las toxicidades hematológicas se resumen en la **Tabla 2**.

La mortalidad relacionada al trasplante fue del 0.6%. La mediana de seguimiento fue de 42 meses (IQR 20-75 meses). La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años fue del 74.6% (IC 95%, 67%-81%) y del 59% (IC95%, 52%-66%) respectivamente. En el análisis uni y multivariado los predictores independientes de SG incluyeron diabetes mellitus (p=0.013, HR 2.43, IC95% 1.2-4.9) y respuesta pretrasplante (p=0.013, HR 3.70, IC95% 1.3-10.4).

Tabla 1. Características de los pacientes

Sexo (n, %)	61.1% masculino / 38.9% femenino
Edad (media, IQR)	54 (42-61)
Comorbilidades (n, %)	
Enfermedad renal crónica	18 (8%)
Insuficiencia cardíaca crónica	3 (1.3%)
Enfermedad hepática	3 (1.3%)
Diabetes Mellitus	23 (10.2%)
Dislipemia	55 (24.3%)
Hipertensión arterial	49 (21.7%)
Cardiopatía isquémica	10 (4.4%)
Accidente vascular cerebral	2 (0.9%)
ICTH (media, IQR)	1 (0-2)
Grupo sanguíneo (n, %)	
O+	89 (39.4%)
O-	13 (5.8%)
A+	84 (37.2%)
A-	13 (5.8%)
B+	18 (8%)
B-	1 (0.4%)
AB+	5 (2.2%)
AB-	3 (1.3%)
Diagnósticos (n, %)	
LDCGB	69 (30.5%)
LH	56 (24.8%)
Linfoma folicular	31 (13.7%)
LNH-T	26 (11.5%)
Linfoma del manto	25 (11.1%)
Linfoma primario del SNC	8 (3.5%)
Linfoma plasmablastico	4 (1.8%)
Linfoma primario mediastínico	4 (1.8%)
Otros	3 (1.3%)
Estadío al diagnóstico (n, %)	
I	11/214 (5.1%)
II	27/214 (11.9%)
III	47/214 (20.8%)
IV	129/214 (27.1%)
Infiltración de médula ósea (n, %)	
Infiltrada	70 (31%)
No infiltrada	102 (45.1%)
No disponible	54 (23.9%)
Síntomas B (n, %)	94 (41.6%)
Número de líneas previas (n, %)	
1	49 (21.7%)
2	140 (61.9%)
≥3	37 (16.4%)
Reevaluación pretrasplante (n, %)	
Enfermedad quimiosensible (RC+RP)	217 (96%)
Enfermedad refractaria (enfermedad estable + progresión)	9 (4%)

IQR: rango intercuartílico; ICTH: Índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético; LDCGB: Linfoma difuso de células grande B. LNH-T: Linfoma no Hodgkin-T; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

En el análisis univariado los predictores independientes de SLP mostraron que la hipertensión arterial y la respuesta pretrasplante fueron estadísticamente significativas, sin embargo, al realizar el análisis multivariado únicamente la situación pretrasplante fue significativa (p=0.010, HR 2.77, IC95% 1.2-6).

Conclusiones: La quimioterapia a altas dosis seguida de Auto-TPH para linfomas se asocia a una baja mortalidad relacionada al trasplante y a buenos resultados. La respuesta previa al trasplante es un predictor importante de SG y SLP. La diabetes mellitus parece aumentar el riesgo de muerte en estos pacientes.

Tabla 2. Características del Auto-TPH

Acondicionamiento (n, %)	
BEAM	162 (71.7%)
CVB	54 (23.9%)
TBC	9 (4%)
Be-EAM	1 (0.4%)
Movilización (n, %)	
G-CSF ± quimioterapia	178 (78.8%)
Plerixafor	48 (21.2%)
Dosis de CD34+ infundidas (x10 ⁶ /kg)	
Media (IQR)	3.65 (2.57-5.65)
<4x10 ⁶ /kg (n, %)	125 (55.3%)
≥4x10 ⁶ /kg (n, %)	101 (44.7%)
Día de prendimiento (media, IQR)	
Prendimiento de plaquetas	13 (11-17)
Prendimiento de neutrófilos	11 (10-12)
Respuesta a día +100 (PET-TAC)	
Respuesta completa	156 (69%)
Respuesta parcial	6(3%)
Enfermedad estable	22 (10%)
Enfermedad en progresión	24(11%)
No disponible	15 (7%)

Auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; BEAM: carmustina, citarabina, etoposido, melfalan; CVB: ciclofosfamida, carmustina, etoposido; TBC: tiotepa, busulfan, ciclofosfamida; Be-EAM: bendamustina, citarabina, etoposido, melfalan; G-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos

PO-367

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD TRAS TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Dorado López Andrea¹, Sar Fuentes Paula¹, García-Bordallo Collado Daniel¹, Lavilla Rubira Esperanza¹, Calviño Suárez Michael¹, López González Lucía¹, Varela Pérez Mercedes¹, Sánchez Sánchez María José¹, Arias Sampedro Jesús¹

¹HULA

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es parte esencial del tratamiento de múltiples neoplasias hematológicas, con una mortalidad precoz del 2-3% y cada vez más largos supervivientes. La recaída continúa siendo la primera causa de mortalidad y las complicaciones tardías un motivo de preocupación creciente con una incidencia 20-40% a 15 años.

Métodos y materiales: Estudio retrospectivo de la mortalidad de 269 TAPH realizados en 242 pacientes entre 1995-2019 con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2021. Se ha clasificado la mortalidad como precoz (30 primeros días o previo al alta hospitalaria), tardía (diferenciando infecciosa, segundas neoplasias y otras), no relacionada con el trasplante y desconocida. El análisis estadístico se realizó con IBMSPSS-Statistic-2019.

Resultados: De todas las variables recogida cabe mencionar: mediana edad 56 (17-739), mujeres (52.5%), diagnóstico [MM (35.5%), SLP (50.4%), LA (8.7%) y otros (9.6%)], > 1 línea QMT (44.2%), radioterapia (15.3%) y segundo trasplante (14.9%). La mortalidad global (MG) a 2, 5 y 10 años fue de 21.5, 29.3 y 38% respectivamente, y la mortalidad no relacionada con la recaída a 2, 5 y 10 años fue de 10.3, 13.6 y 16.7%. En el momento del análisis, 105 pacientes (43.5%) habían fallecido con una mediana de tiempo hasta el éxitus de 22 meses (0.1-170). Mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 84 meses (24-288).

La recaída es la principal causa de fallecimiento. La mediana de tiempo hasta la recaída es de 19.3 meses (1-119) y desde esta hasta el fallecimiento 4 meses (0.1-58). El 17% de los fallecimientos (18/105) corresponden a mortalidad precoz (mediana días de ingreso: 21; 3-56). Cabe destacar complicaciones infecciosas en 8 pacientes y SOS hepático en 5.

Las complicaciones tardías infecciosas/no infecciosas son la tercera y cuarta causa con una mediana de tiempo de aparición de 73 meses (2-134) mientras que el diagnóstico de una segunda neoplasia primaria [tiempo de latencia 8 años (3-13)] es responsable de 8 muertes, acaecidas a los 3 meses (1-48) tras su diagnóstico (Tabla1). La causa del fallecimiento varía según el tiempo de supervivencia: la recaída se mantiene

Tabla 1. Causas de fallecimiento

Fallecidos	105 (43.4)
Recaída	52 (49.5)
Complicación precoz post-TASPE (CP)	18 (17.1)
Shock séptico	5
Toxicidad cardiaca	1
Infección pulmonar	3
SOS hepático	5
Hemorragia cerebral	2
Otras	2
Complicación infecciosa tardía (CIT)	12 (11.4)
Infección GI	3
Infección pulmonar	6
Otras	3
Complicación no infecciosa tardía (CNIT)	7 (6.7)
ACV isquémico	3
Bloqueo AV completo	1
Colitis isquémica	1
EICH	1
Hemorragia cerebral	1
Neoplasia secundaria (NS)	7 (6.7)
Desconocida (D)	8 (7.6)
No relacionado (NR)	1 (1)

Causas de mortalidad acumulada según periodos

Meses tras TASPE	0-6	0-24	0-60	0-120	0-240
Fallecidos	26 (10.7)	52 (21.5)	71 (29.3)	93 (38)	105 (43.4)
R	5	27	38	52	53
CP	18	18	18	18	18
CIT	2	6	9	11	12
CNIT	1	1	2	6	7
NS	0	0	3	4	7
D/NR	0	0	1	2	9

Valores expresados en casos absolutos/(porcentajes)

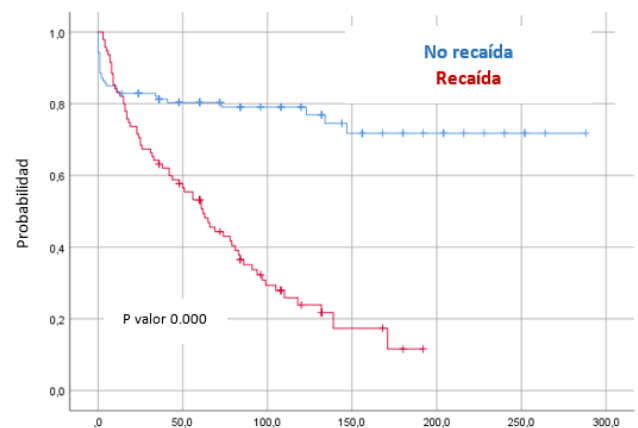


Figura 1. Curva de supervivencia global (meses desde TAPH) recaída vs no recaída

como principal causa de muerte a los 2 y 5 años seguida por las complicaciones tardías no neoplásicas. Sin embargo; el diagnóstico de segunda neoplasia primaria ocupa el primer lugar a los 10 años de seguimiento.

En el análisis comparativo univariante se identificó la edad avanzada > 50 años (p=0.035) y la no respuesta completa pre-TAPH (p=0.010) como factores de riesgo para la recaída; que, a su vez, aumenta el riesgo de MG (p=0.000) (Fig1).

Existen diferencias en la SG por periodo cronológico del TAPH (Fig2). La mejoría en la última década está influida por la enfermedad de base, la evolución en su tratamiento (pe MM) y mejor selección de candi-

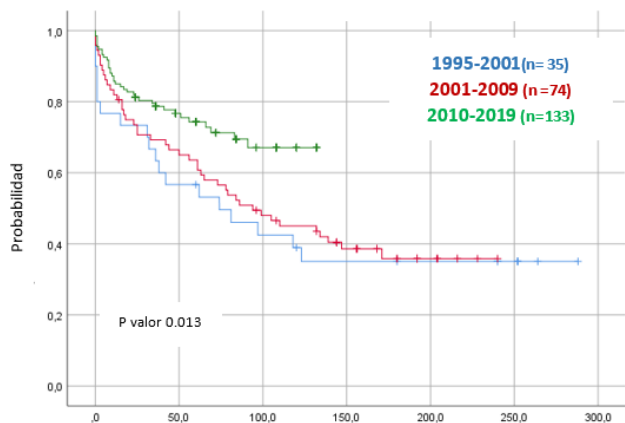


Figura 2. Curva de supervivencia global (meses desde TAPH) recaída vs no recaída

datos, con importante reducción de la mortalidad precoz a pesar del aumento de pacientes mayores (13.5% > 65 años en la última década).

Conclusiones: El TAPH es un procedimiento no exento de riesgos del que cada vez hay más largos supervivientes. Es necesario realizar una adecuada selección de pacientes, identificar los factores de riesgo y conocer el manejo para ofrecer los mejores resultados. Nuestro estudio evidencia la necesidad de seguimiento exhaustivo y sistemático de estos pacientes para detectar complicaciones tardías potencialmente fatales.

PO-368

UNA DOSIS MAYOR DE LINFOCITOS DEL INJERTO AUTÓLOGO PREDICE UNA MEJOR RECUPERACIÓN DE LINFOCITOS Y PREDICE UNA MEJOR SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE AUTÓLOGO HEMATOPOYÉTICO DE SANGRE PERIFÉRICA

Castillo Flores N¹, Tolosa Ridao C², Jaramillo Rodriguez A¹, Vall. llobera Calmet F², Palafox Camps C¹, Fuste Nebot E¹, Cortadellas Colet R¹, Claret Roset R¹, Calle Jimenez B¹, Santalieustra Tomas M², Marti Tutusaus JM², Garcia Garcia M², Vidal Martinez J³, Valdivia Garcia E¹, Fernandez-Sojo J¹, Querol Giner S¹

¹Banc de Sang i Teixits; ²Hospital Mutua Terrassa; ³CatLab

Introducción: El trasplante autólogo de sangre periférica (TASP) es el tratamiento estándar de pacientes con mieloma múltiple (MM) y linfomas. Estudios previos sugieren que la recuperación linfocitaria es un predictor de supervivencia, pero los factores que favorecen su recuperación no están claros en receptores de TASP.

Métodos: Entre enero 2015 y diciembre 2020, los pacientes consecutivos diagnosticados de múltiple MM y linfoma no Hodgkin (LNH) que recibieron un primer TASP en el Hospital Universitari Mutua Terrassa se incluyeron en nuestro estudio retrospectivamente. Los productos celulares se procesaron en el laboratorio de terapia celular del Banc de Sang i Teixits. La mediana (rango) de seguimiento para la cohorte fue de 35 (0-81) meses. Se utilizó el test de regresión logística binaria para estimar la asociación de los factores predictivos de un mayor recuento absoluto de linfocitos en el día +15 (RAL-15) y además, estudiamos su impacto en los resultados post-TASP.

Resultados: 142 pacientes recibieron un TASP durante el período de estudio. La mediana (rango) de edad fue 60 años (23-71) y 86 (61%) pacientes eran hombres. Los pacientes tenían MM (n= 81, 57%), linfoma difuso de células grandes B (n=32, 23%), linfoma primario del sistema nervioso central (n=7, 5%), linfoma folicular (n=9, 6%) y linfoma de células del manto (n=13, 9%). Un total de 75 pacientes (53%) alcanzaron una respuesta completa (RC) y 67 pacientes (43%) alcanzaron una respuesta parcial (RP) previamente al TASP. La mediana (rango) del injerto de neutrófilos y plaquetas fue 13 días (rango 8-27) y 18 días (rango 8-57). La mediana (rango) del recuento absoluto de linfocitos (RAL) post-TASP fue de 0.55 x10⁹/L (rango 0-2.7). En un modelo de regresión logística multivariado, factores que predijeron un mayor RAL-15 fueron: dosis celular de CD34+ infundidas (odds ratio [OR], 2.1; IC95%, 1.2-4.3; P = .03), remisión completa antes del trasplante (OR, 2.2;

1.3-4.6; P = .01) y recuento mayor RAL del inóculo (RAL-I) (OR, 3.3; IC95%, 1.4-5.1; P = .007). El análisis univariado de supervivencia a los 80 meses post-TASP mostró que el estado de enfermedad (RC frente a RP) previo al trasplante [SG 72% frente a 60%; (P = .04) y SLE 73% frente a 48%; (P = .05)], la dosis celular de CD34+ infundida (≥ 3 x 10⁶/kg frente a < 3 x 10⁶/kg) [SG 79% frente a 62%, (P = .01) y SLE 69% frente a 58%, (P = .02)], injerto de neutrófilos (≥ 500 células/μL frente a < 500 células/μL), [SG 79% frente a 67%, (P = .02) y SLE 72% frente a 61%, (P = .015)] y RAL-15 (≥ 500 células/μL frente a < 500 células/μL) [SG 73% frente a 56%, (P < .001) y SLE 65% frente a 36%, (P < .001), fueron predictores de SG y SLE mayores (Figura 1). El análisis multivariado, un RAL-15 mayor asoció con una mejor SLE (HR, 2.23; IC95%, 1.33-3.22, P < .001) y SG (HR, 2.54; IC95%, 1.37-3.62; P < .001).

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la infusión de una mayor cantidad linfocitaria del inóculo mejora su recuperación post-TASP y un mayor RAL-15 se asocia con una mejor SLE y SG. Estos datos sugieren que un número umbral de RAL-I es un parámetro que debe considerarse para una recolección de células adecuada ya que influye en la supervivencia post-TASP.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

LNH indica linfoma No Hodgkin; MM, mieloma múltiple; LDCGB, linfoma difuso de células grandes B; SNC, sistema nervioso central; LCM, linfoma de células de manto; LF, linfoma folicular; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; TASP, trasplante autólogo de sangre periférica; BEAM, BCNU, etopósido, Ara-C, melfalan; TT-BCNU, tiotepa, carmustina; MEL200, melfalan; RAL-I, recuento absoluto de linfocitos del inóculo; RAL-15, recuento absoluto de linfocitos.

Tabla 1. Características Basales de los Pacientes Diagnosticados de LNH y MM (N = 142)

Características	N (%)
Edad, mediana (rango)	60 (23-71)
Sexo	
Hombre	86 (61)
Mujer	56 (39)
Tipo de enfermedad	
LDCGB	32 (23)
LDCGB primario de SNC	7 (5)
LCM	13 (9)
LF	9 (6)
Mieloma Múltiple	81 (57)
Estatus de la enfermedad previo al trasplante	
RC	75 (53)
RP	67 (47)
G-CSF post-TASP	
Sí	70 (49)
No	72 (51)
Protocolo de movilización	
G-CSF	101 (71)
G-CSF + quimioterapia	32 (23)
G-CSF + plerixafor	7 (5)
G-CSF + quimioterapia + plerixafor	2 (1)
Acondicionamiento	
BEAM	55 (39)
TT-BCNU	6 (4)
MEL200	81 (57)
Células CD34+ x 10 ⁶ /kg infundidas, mediana (rango)	4.75 (1.9-21.4)
RAL-I x 10 ⁹ /kg, mediana (rango)	51 (.02-1.42)
Injerto de neutrófilos (días), mediana (rango)	13 (8-27)
Injerto de plaquetas (días), mediana (rango)	18 (8-57)
RAL(x 10 ⁹ /L) post-TASP, mediana (rango)	.55 (0-2.7)

Tabla 2. Análisis Multivariado de los Factores de Riesgo Asociados con la Recuperación Linfocitaria post-TASP de Acuerdo a las Características de los Pacientes e Inóculo

Característica	OR (IC95%)	P-valor
Dosis celular de CD34+ infundida < 3 x 10 ⁶ /kg*		
≤ 3 x 10 ⁶ /kg	2.1 (1.2-4.3)	.03
Estatus de la enfermedad previo al TASP		
CR	2.2 (1.3-4.6)	.01
PR*		
RAL-I		
< 0.5 x 10 ⁹ /kg*		
≤ 0.5 x 10 ⁹ /kg	3.3 (1.4 to 5.1)	.007

OR indica Odds Ratio; TASP, trasplante autólogo de sangre periférica; RC, remisión completa; RP, respuesta parcial; RAL-I, recuento absoluto linfocitos del inóculo. *Categoría de referencia.

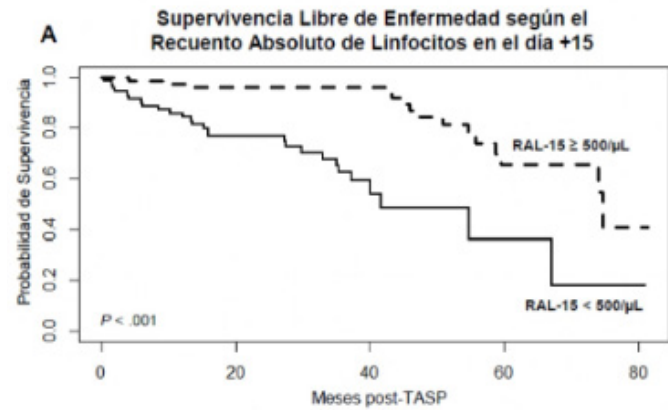


Figura 1A. SLE de los pacientes con RAL-15 ≥ 500/μL versus pacientes con un RAL-15 < 500/μL. La mediana de SLE fue 42 meses en el grupo de pacientes con un RAL-15 ≥ 500/μL y fue de 25 meses en el grupo de pacientes con un RAL-15 < 500/μL (P < .001).

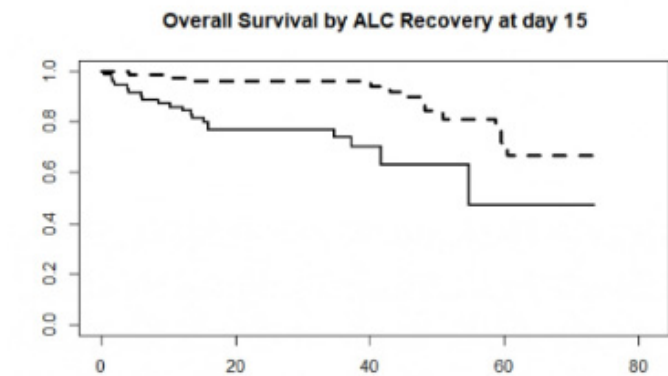


Figure 2B. SG de los pacientes con RAL-15 ≥ 500/μL versus pacientes con un RAL-15 < 500/μL. La mediana de SG de 45 meses en el grupo de pacientes con RAL-15 ≥ 500 cells/μL y fue de 27 meses en el grupo de pacientes con RAL-15 < 500 cells/μL (P < .001).

PO-369

ENJUAGUES CON ECTOÍNA MÁS CRIOTERAPIA: ¿EL NUEVO ESTÁNDAR EN LA PROFILAXIS ANTIMUCOSITIS EN EL PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE AUTÓLOGO?

Rodríguez Barquero Pedro Antonio¹, López de Hontanar Torres Guzmán¹, García Ramírez Patricia¹, Callejas Charavía Marta¹, Castilla García Lucía¹, Arguello Marina María¹, Aspa Cilleruelo José María¹, Marínez Vázquez Celia¹, Gili Herreros Paula¹, Motornaya Morozova Galina¹, Sánchez Prieto Irene¹, García Suárez Julio¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: la mucositis oral es una complicación común en el paciente receptor de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El dolor es uno de sus síntomas más incapacitantes, precisando nutrición parenteral (NP) o alargando la estancia hospitalaria. La crioterapia ha demostrado mejorar el dolor en los pacientes que reciben acondicionamiento con melfalán, pero no redujo la estancia hospitalaria. Su uso junto a enjuagues bucales con ectoína sí podría acortar la estancia. Objetivos: evaluar el efecto de los enjuagues con ectoína más crioterapia sobre la mucositis en el receptor de TAPH. Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de pacientes sometidos a TAPH comparando un grupo que recibió profilaxis antimucositis con enjuagues bucales con ectoína 3 veces al día tras las comidas desde el inicio del acondicionamiento y crioterapia previa, durante y tras la infusión de melfalán; con una cohorte histórica previa a 2021. Se analizaron datos demográficos, acondicionamiento, estancia hospitalaria, grado de mucositis y uso de NP. Se usaron el test Chi2 y el test exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas y el test U de Mann Whitney para variables cuantitativas de distribución no paramétrica. Resultados: 19 pacientes en el grupo que recibió profilaxis y 26 en el grupo control. Las características basales en ambos grupos están bien balanceadas, con edad, regímenes de acondicionamiento, diagnósticos y líneas de tratamiento previas similares (Tabla 1). Se observó

Tabla 1. Características basales de ambos grupos

Características	Sin profilaxis n=26(%)	Con profilaxis n=19(%)
Sexo		
Hombre	n=15 (57,7%)	n=16 (84,2%)
Mujer	n=11 (42,3%)	n=3 (15,8%)
Edad (años)	Mediana 57 (51,2- 63)	58,1 (50,5- 64,5)
RIQ (p25- p75)		
Diagnóstico		
Gammapatía monoclonal	n=14 (53,8%)	n=15 (79,0%)
Linfoma	n=12 (46,2%)	n=4 (21,1%)
Línea de tratamiento		
Primera	n=13 (50,0%)	n=12 (63,2%)
Segunda	n=9 (34,6%)	n=6 (31,6%)
Tercera	n=4 (15,4%)	n=1 (5,3%)
Acondicionamiento		
BEAM	n=12 (46,2%)	n=4 (21,1%)
Melfalán	n=14 (53,8%)	n=15 (79,0%)
Tiempo de injerto (días)	Mediana 9 (9- 10)	10 (10- 10)
RIQ (p25- p75)		
Tiempo de ingreso desde la infusión (días)	Mediana 16 (15- 20)	12 (11- 13)
RIQ (p25- p75)		
Ingreso en UCI		
Sí	n=1 (3,8%)	n=2 (10,5%)
No	n=25 (96,2%)	n=17 (89,5%)
No mucositis	n=5 (19,2%)	n=15 (79,0%)
Grado 1	n=1 (3,8%)	n=2 (10,5%)
Mucositis oral (grado)		
Grado 2	n=3 (11,5%)	n=0 (0%)
Grado 3	n=12 (46,2%)	n=2 (10,5%)
Grado 4	n=5 (19,2%)	n=0 (0%)
Mucositis intestinal		
Sí	n=19 (73,1%)	n=14 (73,7%)
No	n=7 (26,9%)	n=5 (26,3%)
Oral	n=2 (7,7%)	n=2 (10,5%)
Suplementación	n=2 (7,7%)	n=10 (52,6)
Nutrición		
NE por SNG	n=0 (0%)	n=4 (21,1%)
NP	n=22 (84,6%)	n=3 (15,8%)

RIQ: rango intercuartílico, NE: nutrición enteral, SNG: sonda nasogástrica, NP: nutrición parenteral.

Tabla 2. Análisis estadístico

Variables		Sin profilaxis	Con profilaxis	P valor
Tiempo de ingreso desde la infusión (días)	Mediana	16	12	p=0,00002
	RIQ (p25- p75)	15-20	11- 13	
Ingreso en UCI	Sí	n=1 (3,8%)	n=2 (10,5%)	p=0,777
	No	n=25 (96,2%)	n=17 (89,5%)	
Mucositis oral (cualquier grado)	No mucositis	n=5 (19,2%)	n=15 (79,0%)	p=0,0002
	Sí mucositis	n=21 (80,8%)	n=4 (21,1%)	
Mucositis oral (grados 3 y 4)	Grados 3 y 4	n=12 (46,2%)	n=2 (10,5%)	p=0,0007
	No mucositis o grados 1 y 2	n=5 (19,2%)	n=17 (89,5%)	
Mucositis intestinal	Sí	n=19 (73,1%)	n=14 (73,7%)	p=1
	No	n=7 (26,9%)	n=5 (26,3%)	
Nutrición parenteral	Sí NP	n=22 (84,6%)	n=3 (15,8%)	p=0,049
	No NP	n=4 (15,4)	n=16 (84,2%)	

RIQ: rango intercuartílico, NP: nutrición parenteral.

de 12 días frente a 15 días del grupo control ($p < 0,05$) (Figura 1). No hubo diferencias significativas en la aparición de mucositis intestinal entre ambos grupos (73,3% vs 73,1%) o ingresos en UCI (10,8% vs 3,5%) (Tabla 2). Ni el sexo ni el régimen de acondicionamiento ni las líneas de tratamiento previas influyeron de forma significativa en las variables estudiadas. Conclusiones: incorporar enjuagues bucales con ectoína a la ya estandarizada crioterapia reduce la aparición de mucositis en el receptor de TAPH, lo que conlleva un acortamiento de la estancia hospitalaria y un menor uso de NP, por lo que su empleo es una buena opción a considerar en estos pacientes.

PO-370

EFICACIA Y CUANTIFICACIÓN DE LA CRIOTERAPIA ORAL CON HIELO PICADO COMO PROFILAXIS DE LA MUCOSITIS SEVERA EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Coll Jorda, Rosa¹, Masó Masso Neus¹, Salvadó Viella Núria¹, Grabalosa Valderas Montse¹, Roura Marti Pere¹, Riera Pico Sílvia¹, Auger Alberti Ester¹

¹Servicio de Hematología. ICO Girona. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona.

Introducción: La mucositis oral severa (grado III-IV) es la complicación más frecuente en los pacientes sometidos a un trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica (TAPH) con una incidencia del 76% aumentando hasta un 95% si el esquema de acondicionamiento incluye melfalán a dosis altas endovenoso. La presencia de mucositis severa aumenta el riesgo de septicemias graves por translocación bacteriana o de sobreinfecciones fúngicas que en el estado de neutropenia severa de los pacientes post TAPH multiplica por cuatro el riesgo de muerte. No existe ningún principio activo que haya demostrado superioridad por la profilaxis de la mucositis oral.

Objetivo: Valorar la eficacia del efecto vasoconstrictor local del hielo picado, como profilaxis de la mucositis severa durante el TAPH en esquema con melfalán e identificar el volumen mínimo de hielo picado a administrar.

Métodos: Desde noviembre de 2009 hasta diciembre del 2021, en todos los pacientes sometidos a un TAPH en el Hospital Josep Trueta (ICO-Girona) que recibían melfalán a altas dosis dentro de su esquema de acondicionamiento, se administró hielo picado en vasos de unos 150ml. Se administraba en forma de enjuagues. Se iniciaba 30 minutos antes de la infusión del citostático, los 90 minutos del tratamiento y hasta 30 minutos después de la finalización del fármaco. No estableciendo un mínimo de volumen de hielo, sino según la tolerancia individual.

Resultados: Se registraron 203 pacientes sometidos a TAPH, de estos 186 (93%) recibieron esquemas de acondicionamiento con melfalán: 65% mieloma múltiple, 19% linfoma difuso célula grande, 11% linfoma y 5% linfoma T. Con una media de edad 58 años [20-69] con un 54% hombres y 46% de mujeres. El 63% de los pacientes habían recibido 1 sola línea de tratamiento antes del TAPH y ninguno de los pacientes había recibido radioterapia sobre la mucosa oral. Los pacientes recibieron una media de 280mg de melfalán [135-465] en una dosis única. Todos los pacientes realizaron los enjuagues de hielo picado sin presentar incidencias ni problemas locales, realizaron una media de 890ml de hielo picado [200-3780]. Se observó que realizaban una media de 5 vasos de hielo picado (750ml) y se decidió analizar a los pacientes que realizaban más de 750ml (52%) de hielo picado en comparación con los que realizaban menos de 750ml de hielo picado (42%), observando en el primer grupo una incidencias de mucositis severa del 35%, uso de N.P.T del 5% y ninguna septicemia grave. Mientras que el grupo de menos de 750ml de hielo picado presenta una incidencia de mucositis grave del 72%, uso de la N.P.T del 65% y registra el 100% de las septicemias grave, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Conclusiones: Con los datos se concluye, que el uso del hielo picado como profilaxis logra disminuir la incidencia de mucositis, de N.P.T y de septicemias graves. Se concluye también que es el volumen igual o superior a 750ml de hielo picado que consigue una mejora de las cifras estadísticamente significativa.

Distribución de días de ingreso

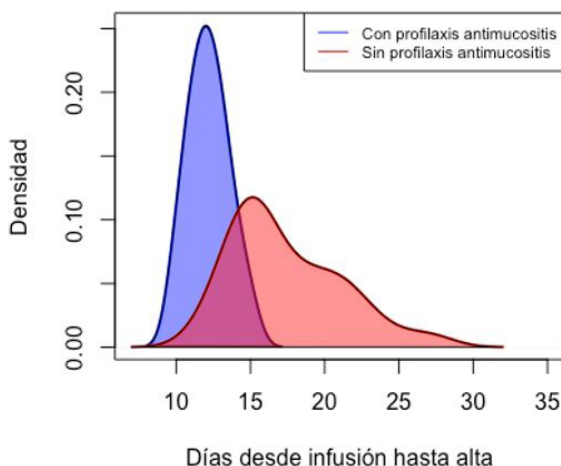


Gráfico de densidad que muestra la distribución de los días de ingreso desde la infusión de los progenitores hematopoyéticos hasta el alta, para el grupo con profilaxis antimucositis en azul y el grupo control en rojo. En el eje de abscisas se representan los días de ingreso, en el de ordenadas la función de densidad de probabilidad.

Figura 1. Días de ingreso

una reducción estadísticamente significativa en la aparición de mucositis en cualquier grado en el grupo que recibió profilaxis frente al grupo control (21% vs 80,7%, $p < 0,05$), así como en grados III y IV (10,5% vs 65,4%, $p < 0,05$). El empleo de NP también se redujo significativamente en el grupo que recibió profilaxis frente al grupo control (15,8% vs 84,6%, $p < 0,05$), al igual que la estancia hospitalaria, con una mediana

PO-371

EXPERIENCIA DE UN PROGRAMA DE DONACIÓN Y TRASPLANTE (TPH) ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE NO EMPARENTADO (DNE) EN CANARIAS. SEGUIMIENTO A 4 AÑOS.

Acosta Fleitas Cynthia¹, González Del Castillo Luz María¹, González Pinedo Leslie¹, Torres Ochando Melissa¹, Sánchez Quintana Ana², Fernández Martín Rosa³, Bienert García Álvaro⁴, Martínez De Saavedra Álvarez María Teresa¹, Borrero Borrego Asunción¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De La Cruz Marcos¹, Arenas Rodríguez Patricia¹, Navarrete Bullón Laura¹, Perera Álvarez María¹, Guerra Domínguez Luisa¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín; ²hospital Nuestra Señora De La Candelaria; ³complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil; ⁴hospital Universitario De Canarias

Introducción: El empleo de DNE crece en ausencia de donantes familiares compatibles. La implantación del programa de TPH DNE en Canarias en 2018 subsana una necesidad no cubierta, que evita el desplazamiento del paciente a otros territorios.

Métodos: Se presenta la revisión retrospectiva de los TPH de DNE realizados en Canarias. Se han solicitado 52 colectas de progenitores hematopoyéticos (CPH) de DNE en 50 pacientes (25 mujeres, 25 varones) procedentes de: Complejo Hospitalario Insular - Materno Infantil: 15; Hospital Doctor Negrín: 13; Hospital Nuestra Señora de la Candelaria: 13; Hospital Universitario Canarias: 9, entre 2018 y abril 2022. La media de edad de los receptores era 48,5 años (16-69). La distribución por patología se presenta en la **tabla 1**, siendo predominantes leucemias mieloides agudas y síndromes mielodisplásicos.

De 50 pacientes propuestos para TPH, se trasplantaron de DNE 36 (32: 10/10, 4: 9/10) (**tabla 2**). El 52,7% (19/36) en situación de remisión completa pre-PTH, mientras 33% (12/36) eran refractarios o presentaban progresión. La fuente CPH fue sangre periférica movilizada en 34/36. 2/3 pacientes recibieron acondicionamiento mieloablatoivo.

Los 52 DNE (38 varones, 14 mujeres) procedían de 13 registros, siendo el alemán, español y norteamericano, los que más propuestas seleccionadas proporcionaron (71%). La media de edad de DNE fue 30,9 años (19-57). 65,2% DNE presentaron concordancia serológica CMV y 32,7% fueron isogrupo con su receptor.

Resultados: la mediana de días desde la presentación del caso en comité hasta inicio de búsqueda DNE fue 19 días (2-167), desde activación de la búsqueda DNE hasta aparición de primera propuesta DNE 33 días (13-93), y desde inicio de búsqueda DNE hasta TPH 113 días (43-261). En 50% casos, los centros de colecta no aceptaron nuestra propuesta de fechas, dato que contrasta con nuestra experiencia como centro de donación (DNE), en el que se aceptaron > 95% de las fechas propuestas. En 20/36 se criopreservó el producto CPH (mayoritariamente durante la pandemia SARS-CoV-2, siguiendo recomendaciones nacionales e internacionales). No hubo incidencias durante el transporte. La criopreservación se realizó en un máximo de 72 horas tras el final de la colecta. 35/36 pacientes (92,7%) injertaron, no objetivando diferencias significativas ($p < 0.05$) entre productos infundidos en fresco o criopreservados. La media de días de injerto fue 19,5 (3 - 39). 1 paciente presentó fracaso primario del injerto en probable relación con la calidad del producto recibido tras descartar causas médicas. La recepción se produjo tras 72 horas de finalizada la colecta, con una alta concentración celular (Leu > 600.0 x 10³/uL) y viabilidad CD34 < 70% (7AD). Todas las colectas

Tabla 1 (patologías de base receptores).

Diagnóstico: n (%)	
▪ LMA	▪ 15/50 (30%)
▪ SMD	▪ 15/50 (30%)
▪ LLA-B	▪ 2/50 (4%)
▪ LLA-Phi+	▪ 2/50 (4%)
▪ LNH-B	▪ 3/50 (6%)
▪ LNH-T	▪ 2/50 (4%)
▪ Mícosis Fungoide	▪ 1/50 (2%)
▪ Leucemia células plasmáticas	▪ 1/50 (2%)
▪ Leucemia Prolinfocítica T	▪ 1/50 (2%)
▪ Leucemia bifenotípica	▪ 1/50 (2%)
▪ Mielofibrosis 1 ^a	▪ 2/50 (4%)
▪ Mielofibrosis 2 ^a	▪ 3/50 (6%)
▪ Aplasia Medular Grave	▪ 2/50 (4%)

Tabla 2 (causas por las que no se realizó TPH DNE).

Cancelación búsqueda DNE: n (%)	
▪ Pendiente de colecta e infusión próxima	▪ 1/14 (7,1%)
▪ TPH haploidéntico de donante familiar	▪ 4/14 (28,6%)
▪ No indicación para alo-TPH	▪ 1/14 (7,1%)
▪ Recaida / progresión de la enfermedad	▪ 4/14 (28,6%)
▪ Receptores NO aptos para TPH	▪ 2/14 (14,3%)
▪ Incidencias con DNE	▪ 2/14 (14,3%)

realizadas y recibidas fueron infundidas, salvo 1 producto de linfocitos, por cambios en la situación clínica del paciente.

Durante la pandemia, la opción del DNE fue desplazada a favor del haploidéntico, habiendo realizado 6/36 (16,6%) TPH DNE en 2020.

Conclusiones: el programa de TPH alogénico de DNE en Canarias, aunque logísticamente complejo, es una realidad desde 2018. En 2020, esta alternativa se vio limitada a favor de donantes emparentados alternativos, por restricciones mundiales en la movilidad por la pandemia. El TPH DNE representa el 13,2% alo-TPH en los últimos 4 años (30,4% de los alo-TPH realizados en 2021). A pesar de tener un tiempo de espera adecuado, en un 42,9% se abandona la estrategia inicial de TPH DNE por la urgencia de trasplante o por las incidencias con los DNE seleccionados.

PO-372

VALIDACIÓN DE LAS ESCALAS HCT-CI Y SCI EN EL PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE ALOGÉNICO

Parra Virto E¹, Ramos Moreno G¹, Sáez Marín, A¹, Gil Manso, R¹, Calbacho Robles M¹, Blanco Sánchez, A¹, Colmenares Gil R¹, Gil Alos D¹, Medina de Alba L¹, Mas Babio R¹, Tamayo Soto A¹, Sánchez Pina J¹, López Lázaro P¹, Baumann T¹, Jiménez Übieto A¹, Cubillas García D¹, Martínez López J¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) tiene una alta morbimortalidad por lo que es imprescindible una correcta valoración del paciente. Existen diversas escalas como el Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI), validada como predictor de supervivencia global y mortalidad no asociada a recaída (MNR) que valora un total de 15 comorbilidades, ajustable por la edad. Con el mismo objetivo, pero más simplificado, el Simplified Comorbidity Index (SCI), agrupa las más relacionadas con mortalidad (cardíaca, pulmonar, hepática, renal, edad superior a 60 años) y estratifica a los pacientes según el riesgo.

El objetivo de nuestro estudio, es la validación de ambos índices como predictores de eventos definidos como MNR durante el ingreso hospitalario, el ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el reingreso en el mes siguiente al alta.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico con 84 pacientes sometidos a aloTPH entre enero de 2018 y enero de 2022. Se definieron con cada escala dos grupos, siendo de alto riesgo si = 3 (tanto HCT-CI y SCI) y se analizó si se asociaban a una mayor MNR y necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante el ingreso, y reingreso hospitalario al mes una vez dado de alta. Las características de los pacientes de nuestra cohorte se recogen en la Tabla 1 y 2.

Se realizó el análisis estadístico empleando SPSS, mediante la prueba de X².

Resultados: De los 84 pacientes, 12 presentaron un SCI alto, de los cuales 4 (33%) ingresaron en UCI, 3 (25%) fallecieron durante el ingreso y 4 (44%) reingresaron.

En base al estudio realizado, resulta estadísticamente significativo que un SCI de alto riesgo (definido como SCI >=3) se relaciona con un aumento de MNR durante el ingreso hospitalario (25% vs 6.9% con $p = .049$). Para el resto de variables definidas, impresión que existe una mayor incidencia de eventos adversos en aquellos pacientes con puntuación de SCI más alta, si bien no se alcanza la significancia estadística. No hemos observado que un HCTCI alto se relacione de forma significativa con las variables analizadas, resultando de interés próximos estudios relacionados.

Respecto a los pacientes con SCI bajo, los de alto riesgo presentaban mayor mortalidad durante el ingreso, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (DES), no así para las variables de ingreso en UCI ni reingreso en el mes siguiente.

Tabla 1: Características de los pacientes.

Sexo	n (%)
Hombre	47 (56)
Mujer	37 (44)
Edad en el día 0 del trasplante (años)	Mediana (rango) 53.500 (17-67)
Diagnóstico previo	n (%)
LNH	8 (9.5)
MM	2 (2.4)
LH	9 (10.7)
LMA	31 (36.4)
SMD	10 (11.9)
LLA	11 (13.1)
OTROS	13 (15.5)
Intensidad del acondicionamiento	n(%)
RIC	53 (63%)
MAC	31 (37%)
Status CMV receptor	n (%)
Positivo	71 (84,5%)
Negativo	13 (15.5%)
Status HLA D/R	n (%)
Haploidéntico	48 (57.1%)
MRD	24 (28.6%)
MURD	12 (14.3%)
Admisión a UCI durante el ingreso para trasplante	
No	71 (84.5)
Si	13 (15.5)
Fallecimiento durante el ingreso para trasplante	
No	76 (90.5)
Si	8 (9.5)
Reingreso en el primer mes	
No	53 (69.7)
Si	23 (30.3)
Total	76
Reingreso hasta la fecha actual	
No	30 (39.5%)
Si	46 (60.5)
Total	76

Tabla 2: Distribución de factores pronósticos entre la población estudiada

HCTCI-Age	
Media	Mediana
1.4	1
HCT-CI < 3 (Bajo riesgo)	HCT-CI >=3 (Alto riesgo)
72 (86%)	12 (14%)
SCI	
Media	Mediana
1.19	1
SCI <3 (Bajo riesgo)	SCI >= 3 (Alto Riesgo)
69 (82%)	15 (18%)

Tabla 3. Grupos de riesgo y eventos adversos.

	SCI < 3	SCI >=3	p	HCTCI < 3	HCTCI >= 3	P
Total	72	12		69	15	
Ingreso UCI	9 (12%)	4 (33%)	.065	13 (15.5%)	1 (6.7%)	.29
Muerte durante ingreso	5 (6.9%)	3 (25%)	.049	8 (9.5%)	1 (6.7%)	.67
Altas del ingreso	67	9		61	14	
Reingreso en primer mes	19 (28.4%)	4 (44%)	.324	23 (30%)	6 (42%)	.256

Del total de pacientes, 15 presentaron un HCTCI alto, de los cuales 1 (6.7%) precisó ingreso en UCI, otro paciente falleció durante el ingreso y 6 (42%) reingresaron en el primer mes. No se encontraron DES entre los pacientes con HCT-CI alto y la presencia de los eventos analizados (Tabla 3).

Conclusiones: Una correcta valoración pretrasplante es fundamental para minimizar la morbimortalidad, siendo las escalas una herramienta para identificar pacientes de alto riesgo. Dentro de las limitaciones de un estudio retrospectivo con poca muestra, en nuestra cohorte la escala SCI puede ser útil para definir estos pacientes. Con ello se podrían tomar medidas preventivas entre las distintas partes implicadas para intentar disminuir las complicaciones.

PO-373

ASOCIACIÓN ENTRE LA DISPARIDAD DE LOCI HLA-DPB1 Y EL RESULTADO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH) DE DONANTE HERMANO HLA-IDENTICO

Niño Ramirez Jairo Eduardo¹, Alcoceba Sanchez Miguel¹, Terradillos Sanchez Pilar¹, Jimenez Hernaz Isabel¹, Vicente Parra Ariadna¹, Lopez Corral Lucia¹, Cabero Martinez Almudena¹, Caballero Barrigon Dolores¹, Gonzalez Diaz Marcos¹, Garcia Sanz Ramon¹, Tejeda Velarde Amalia¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), España

Introducción: El alo-TPH de donante familiar HLA compatible es la primera opción curativa para algunos trastornos hematológicos. La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) sigue siendo la principal causa de complicaciones, incluso en parejas de hermanos HLA idénticos 10/10. Sin embargo, la aparición de sobre cruzamiento cromosómico durante la meiosis puede causar disparidades parciales que afectan sobre todo a los locus HLA-A y DPB1. Hasta hace poco, el loci DPB1 no se incluía en los estudios para identificar disparidades donante/receptor (D/R). Por ello, el impacto que las disparidades D/R en DPB1 puedan tener sobre la evolución del alo-TPH se desconoce. En ese sentido, nuestro estudio busca evaluar la frecuencia de disparidades en HLA-DPB1 y su asociación con el resultado del alo-TPH emparentado.

Tabla 1. Características de casos no coincidentes de DPB1 no permisivos

Reg Acond.	Disparidad DPB1	Dirección	EICR Agudo	EICR Crónico	recaída	Muerte	Causa de muerte	Profilaxis
AMA	Único	GVH	I	Extensivo	No	No	-	Tacro-MTX
AIR	Doble	GVH	No	No	SI	SI	Progresión	Tacro-Rapa
AIR	Único	HVG	II	Limitado	SI	SI	Infección	Tacro-MMF
AIR	Único	GVH	II	No	No	No	-	Tacro-Rapa
AIR	Doble	GVH	II	No	SI	SI	Progresión	Tacro-Rapa

Metodología: Tipificación por PCR-SSOP LIFECODES® en parejas D/R de alo-TPH emparentado llevado a cabo en el Hospital Universitario de Salamanca. La permisividad y dirección de las disparidades se determinaron con el algoritmo de epítipo de células T V2.0 IMGT/HLA. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software IBM® SPSS 26.

Resultados: Sobre 131 parejas D/R se observaron 11 disparidades en DPB1 (8,4%) en al menos uno de los dos alelos DPB1 (8 con discrepancia única y 3 con doble disparidad alélica). De ellos, cinco fueron no permisivos (3,8%) y cuatro presentaron discordancia en dirección EICR. En total, 4 parejas presentaron EICR aguda y el único paciente con dirección fallo de implante presentó un fracaso del injerto. La tabla 1 muestra información adicional relacionada a los casos no permisivos encontrados. El análisis de Kaplan-Meier mostró que la disparidad no permisiva tuvo un impacto peyorativo en el desarrollo de EICR aguda [Log-Rank 0,001].

Conclusiones: La frecuencia de disparidad en DPB1 de nuestra serie alo-TPH emparentado con identidad HLA inicial (A, B, C, DRB1 y DQB1) es del 8,4%, ligeramente superior a la que se observa con HLA-A. No obstante, la presencia de casos con discordancias no permisiva es baja (3,8%). La presencia de una discordancia no permisiva parece relacionarse con el desarrollo de EICH aguda, si bien se precisa ampliar la serie para confirmar esos resultados.

PO-374

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON ITK EN DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA PHILADELPHIA POSITIVA

Gonzalez Teomiro Ana Camila¹, Aparicio Pérez Clara², Jimenez-Najar Francisco Jose¹, Olivares Pérez Belen¹, Martín Calvo Carmen¹, Rojas Contreras Rafael¹, Serrano López Josefina¹

¹hospital Universitario Reina Sofía; ²hospital Universitario Reina Sofía

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica Philadelphia positiva (LAL Ph+) es una neoplasia clonal hematológica considerada clásicamente de alto riesgo. La translocación entre los cromosomas 9 y 22 da lugar a un gen de fusión, BCR-ABL, con actividad tirosínkinasa y capacidad de activación de diferentes vías patogénicas que resultan en proliferación celular. Históricamente este subtipo de leucemia ha conllevado una pobre supervivencia que empeoraba conforme aumentaba la edad; sin embargo el pronóstico de la misma ha mejorado desde la incorporación de los inhibidores de tirosínkinasa (ITKs) al arsenal terapéutico.

El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) en pacientes afectados de LAL Ph+ de nuestro centro entre los años 1999-2021.

Material/Pacientes Y Métodos: Se ha evaluado la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda según criterios MAGIC y la crónica según NIH. Se ha utilizado el software IBM-SPSS para el cálculo estadístico, y el método Kaplan-Meier para la estimación de supervivencias.

Se han incluido un total de 34 pacientes con LAL Ph+, la mayoría de ellos adultos (70,6%) y varones (58,8%). En cuanto a los protocolos de quimioterapia, un 70,6% recibió tratamiento con ITK pre-TPH. Previo al TPH, el 76,5% se encontraba en 1ª remisión completa (RC).

En el 55,9% de los pacientes se utilizó sangre periférica como origen de los progenitores; y en el 47,1% se utilizó un donante no emparentado.

De los 34 pacientes, un 64,7% ha presentado EICH aguda grados 2-4, la mayoría de ellos grado 2. En cuanto a EICH crónica, un 32,3% la sufrieron en grado moderado-severo.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

	Total pacientes	N= 34	%
Mediana de edad al diagnóstico		29 (Rango 1 – 64)	
Sexo	Varón	20	58,8
	Mujer	14	41,2
Edad	< 18 años	10	29,4
	≥ 18 años	24	70,6
Protocolo QT	Previo a ITK	10	29,4
	Previo a 2008, con ITK	6	17,6
	2008 o posterior, con ITK	18	52,9
Situación previa a TPH	1ª RC	26	76,5
	≥2ª RC	8	23,5
Origen PH	Sangre periférica	19	55,9
	Médula ósea	13	38,2
	Cordón umbilical	2	5,9
Tipo TPH	No emparentado	16	47,1
	Familiar idéntico	14	41,2
	Haploidéntico	4	11,8
EICH aguda	No	7	20,6
	Grado 1	5	14,7
	Grado 2	19	55,9
	Grado 3	2	5,9
EICH crónica	Grado 4	1	2,9
	No	21	61,8
	Leve	2	5,9
Recaída o Progresión	Moderada	3	8,8
	Severa	8	23,5
	No	31	91,2
Exitus	Sí	3	8,8
	No	23	67,6
Causa exitus	Sí	11	32,4
	Infección	4	11,8
	EICH	2	5,9
	EVOH	2	2,9
	Fallo del injerto	1	5,9
Recaída	2	5,9	

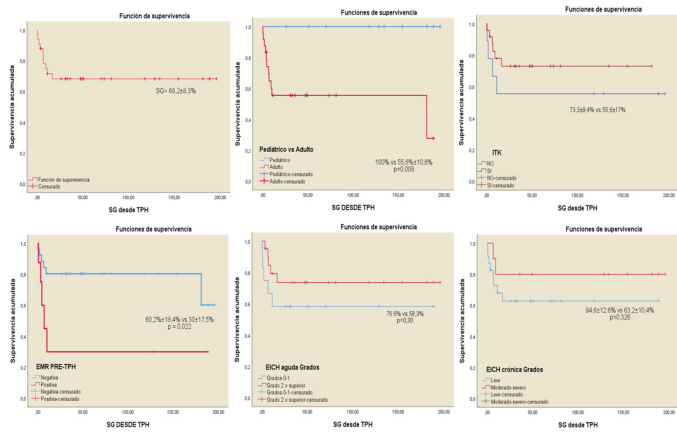


Figura 1. Gráficas de supervivencia global; en función de edad; tratamiento con ITK; situación clínica pre-trasplante y desarrollo de EICH.

Resultados: La mediana de seguimiento de la serie es de 55 meses (rango 10 a 241 meses).

La Supervivencia Global (SG) en nuestra serie fue del 68,2±8,3%, alcanzando plateau a partir de los dos años desde el trasplante. La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) fue del 66,4±8,7%; con una probabilidad de recaída del 11,3%.

La SG en nuestra serie es mayor en pacientes pediátricos (100% vs 55,6%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,008).

La probabilidad de supervivencia aumenta en aquellos pacientes tratados con ITK (73,3% vs 55,6%).

En cuanto a la situación clínica pre-TPH, aquellos pacientes que se sometieron a TPH en 1º RC tienen mayor probabilidad de supervivencia (71,2% vs 58,3%). La probabilidad de SG es mayor en aquellos pacientes con EMR negativa pre-TPH (60,2% vs 30%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,022).

En nuestra serie, la supervivencia es mayor en los pacientes que sufrieron EICH aguda en grados 2-4 (76,6% vs 58,3%). A su vez, la presencia de EICH crónica en grado moderado-severo incrementa la supervivencia al 84,6%, frente al 63,2% en aquellos pacientes que no la presentan (sin alcanzar esta diferencia significación estadística probablemente por el número de pacientes (p=0,326)).

La mortalidad global en nuestra serie es del 32,4%, siendo la principal causa de la misma los cuadros infecciosos. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) en nuestra serie es del 17,6%. Sólo tres pacientes presentaron progresión de la enfermedad post-TPH. 23 pacientes están vivos y sin evidencia de enfermedad.

Conclusiones: El TPH sigue siendo la única estrategia terapéutica que ha demostrado la curación de la LAL Ph+ a largo plazo.

La introducción de los ITK al arsenal terapéutico de la LAL Ph+ ha mejorado significativamente el pronóstico, debido al aumento de la negativización de EMR pre-TPH.

El desarrollo de EICH mejora la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, presumiblemente debido al efecto injerto vs leucemia. Sin embargo, no se debe despreciar la morbimortalidad de la misma.

PO-375

EXPERIENCIA DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO T EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y ADULTA EN DOS CENTROS DE TERCER NIVEL

Avendaño Pita Alejandro¹, Calvo Sánchez José Álvaro², Alejo Alonso Elena¹, Pablos López Alicia¹, Cortés Rodríguez María¹, Alonso Castronuño David¹, Navarro Alonso Jose María¹, Puertas Borja¹, Gómez Úbeda Sandra¹, Hernández Sánchez Alberto¹, Almela Ágata³, Vidal María Jesús³, Torres Tienza Ana⁴, González Teresa¹, Hernández Rivas Jesús María¹, Díez Campelo María¹, Vidriales María Belén¹, Martín López Ana África¹, Pérez López Estefanía¹, Baile Mónica¹, Cabero Almudena¹, Sánchez Guijo Fermin¹, Vázquez Lourdes¹, Caballero Barrigón María Dolores¹, Cabrero Calvo Mónica¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ³Hospital Universitario de León; ⁴Complejo Asistencial de Segovia

Tabla 1. Características clínicas, biológicas y del trasplante de progenitores

	N (%)	Mediana (rango)
Población		
- Pediátrico	15 (34.9%)	
- Adulto	28 (65.1%)	
Edad diagnóstico		27 (0-59)
Periodo diagnóstico		
- Previo 2010	13 (30.2%)	
- Posterior 2010	30 (69.8%)	
Sexo varón	30 (69.8%)	
Hiperleucocitosis	17 (39.5%)	
Leucocitoaféresis	6 (11.6%)	
Coagulopatía	13 (30.2%)	
Clasificación EGIL (
- Pro-T (T-I)	6 (14%)	
- Pre-T (T-II)	14 (32.6%)	
- Tímica cortical (T-III)	8 (18.6%)	
- Tímica madura (T-IV)	4 (9.3%)	
- No disponible	11 (25.6%)	
Alteración citogenética	12 (27.9%)	
Infiltración SNC	14 (32.6%)	
Líneas previas tratamiento		2 (1-6)
Status al trasplante		
- RCEMRneg+ RC/MBRP metabólica	27 (62.8%)	
- RCEMRpos + RC metabólica	15 (34.8%)	
- Enfermedad activa	1 (2.3%)	
Fuente progenitores		
- Sangre periférica (SP)	36 (83.7%)	
- Médula Ósea (MO)	6 (14.0%)	
- Sangre cordón umbilical (SCU)	1 (2.3%)	
Compatibilidad ABO		
- Isogrupo	26 (60.5%)	
- Menor	8 (18.6%)	
- Mayor	8 (18.6%)	
Tipo donante		
- Donante emparentado (DE)	17 (39.5%)	
- Donante no emparentado	22 (51.2%)	
- Haploidéntico	4 (9.3%)	
Acondicionamiento		
- Intensidad reducida (AIR)	1 (2.3%)	
- Mieloablatoivo (AMA)	31 (97.7%)	
Depleción T		
- ATG	14 (32.6%)	
- Ciclofosfamida post trasplante	5 (11.6%)	
Injerto granulocitario	41 (95.3%)	
Mediana injerto granulocitario		14 (8-27)
Injerto plaquetar	36 (83.7%)	
Mediana injerto plaquetar		11 (7-46)
Quimerismo completo médula	37 (86%)	
Enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda		
- Grado I	8 (18.6%)	
- Grado II-IV	24 (55.8%)	
- No evaluable	11 (25.6%)	

Introducción: La leucemia/linfoma agudo linfoblástico T (LAL-T) representa aproximadamente el 20-25% del total de las leucemias linfoblásticas agudas en el adulto. La indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en esta entidad se establece en primera remisión completa (RC1) con características de alto riesgo o bien en segunda RC (RC2).

Objetivos: Realizar un análisis descriptivo de las características al diagnóstico y del trasplante de la cohorte de pacientes identificados como LAL-T en dos centros de referencia de trasplante de progenitores, tanto en población pediátrica como adulta. Identificación de variables con potencial impacto en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLE).

Pacientes Y Métodos: Análisis retrospectivo unicéntrico de los pacientes sometidos a TAPH desde 1996 hasta 2021. El diagnóstico se estableció mediante aspirado o biopsia medular y/o ganglionar y la estirpe se asignó mediante citometría de flujo. El análisis estadístico y de supervivencia se ha realizado mediante SPSS (versión 24) [Computer Software].

Resultados: En la totalidad de nuestra cohorte (n=43) el diagnóstico de la OMS 2016 fue de leucemia/linfoma linfoblástico T en 41 pacientes (95.3%) y en dos casos (4.7%) "early" pre-T. El alto riesgo fue definido como RC2 o RC1 en mayores de 35 años, leucocitos >100.000/uL al diagnóstico, enfermedad residual positiva en día +15 de inducción, infiltración del SNC y citogenética de alto riesgo cumpliendo este requisito 41 pacientes (95.8%). El resto de características clínicas y biológicas al diagnóstico así como del trasplante se especifican en la tabla 1.

Con una mediana de 4 meses (1-115) desde el trasplante, un total de 22 pacientes (51.2%) recayeron siendo el manejo la quimioterapia de rescate en 16 pacientes (37.2%), de los cuales 4 (9.3%) se consolidaron con un segundo trasplante, y en los otros 6 pacientes (13.9%) se optó por un manejo paliativo.

A fecha del último seguimiento, un total de 21 pacientes permanecen vivos (48.8%) resultando los 22 pacientes restantes (51.2%) exitus por distintos motivos: recaída/progresión en 19 (44.2%), infección 2 (4.7%) y hemorragia 1 (2.3%).

Con una mediana de seguimiento de la serie de 15 meses, la SG a 2 y 5 años se sitúa en 53.9% y 41.0% respectivamente.

En cuanto a los factores con influencia en la SG mediante el análisis univariante, el diagnóstico y tratamiento posterior al 2010 (p <0.001), acudir con EMR negativa pre trasplante (p = 0.008), alcanzar RC en el día +100 (p <0.001) y el desarrollo de EICR crónica (p = 0.001) se asocian de forma significativa a mejoría en la supervivencia.

Conclusiones: Pese al carácter retrospectivo de nuestro estudio y la heterogeneidad de la cohorte con la inclusión de pacientes pediátricos y adultos en los últimos 25 años dada la baja incidencia de la LAL-T, el TAPH sigue siendo una opción curativa ofreciendo supervivencias a largo plazo en una proporción no desdeñable de pacientes siendo la recaída la principal causa de fracaso de procedimiento. Los resultados presentados son comparables a los reportados en la bibliografía.

PO-376

ESTUDIO DE RECONSTITUCIÓN DE LINFOCITOS NATURAL KILLER EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE.

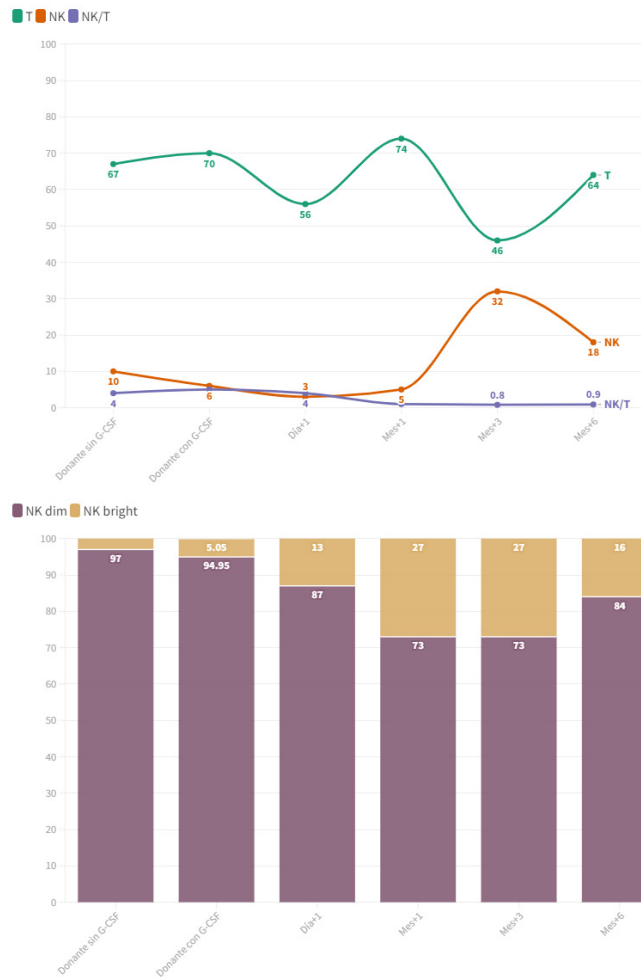
Luna de Abia Alejandro¹, Moreno Jiménez Gemma¹, Martín Moro Fernando¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Pérez Lamas Lucía¹, Ballester González Rubén¹, Sun Cristina², China Rodríguez Anabelle¹, García Gutiérrez Valentin¹, Herrera Puente Pilar¹, Rodríguez Martín Eulalia¹, Roldán Santiago Ernesto¹, López Jiménez Javier¹

¹Hospital Ramón y Cajal; ²Universidad de Alcalá de Henares

Introducción: El empleo de ciclofosfamida post-trasplante (Cy-PT) ha revolucionado el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), reduciendo riesgos de "mismatches" HLA entre donante y receptor, imponiéndose su uso. Este escenario da lugar a un contexto de sinapsis inmunológicas de especial interés en el sistema KIR y los linfocitos NK, siendo el primer linaje en reconstituirse.

Objetivos: describir mediante un protocolo de citometría sencillo, asequible y reproducible la reconstitución NK en TPH con Cy-PT.

Métodos: Se han analizado por citometría de flujo 53 muestras en distintos puntos de TPH con Cy-PT realizados en el año 2021: donante sin G-CSF, donante con G-CSF, receptor en: día+1, mes+1, mes+3 y mes+6. Citometría realizada en BD FACSCanto II con los siguientes



tes monoclonales: CD16-FITC, CD57-PE, CD3-PerCP, CD56-PE-Cy7, NKG2D-APC, CD25-APC-H7, NKG2C-BV421, CD45-V500, KIR2DL1-FITC, KIR2DL2/2DL3/2DS2-PE, KIR3DL1-APC, CD8-APC-H7, NK-G2A-BV421.

Resultados: Las muestras se dividen en 15 procedentes de donantes con o sin G-CSF (9 donantes en total), junto a 38 muestras de pacientes con TPH y Cy-PT (Tabla 1) en distintos puntos evolutivos (17 receptores en total). La mediana de seguimiento clínico de los pacientes trasplantados fue de 11 meses. La supervivencia global a final de seguimiento fue del 76%, con una supervivencia libre de enfermedad del 82%. En subpoblaciones linfocitarias en los 4 puntos de reconstitución (Figura 1) los linfocitos T representaron una mediana de: 56% (día+1) y 74% (mes+1) y 46% (mes+3) y 64% (mes+6) de los linfocitos totales, respectivamente; mientras que los NK evolucionaron: 3% y 5% y 32% y 18%, variando los NK/T un 3.5% y 1.1% y 0.8% y 0.9%. En las poblaciones NK, el subtipo CD56^{dim} disminuyó en mes+1 y mes+3 a favor del subtipo CD56^{bright} (73% vs. 27% en mes+1 y 73 vs. 27% en mes+3, respectivamente). Respecto a marcadores de madurez NK, CD16 fue el receptor que disminuyó más notablemente de día+1 a mes+1 (51% a 25%) con posterior recuperación al 75% en mes+6. CD57 presentó un descenso más precoz desde día+1 (7%) respecto al donante basal (43%), con una recuperación más lenta llegando a 29% a mes+6. Marcadores NKG2 sufrieron cambios madurativos ya conocidos, como un aumento precoz de NKG2A como fenotipo inmaduro siendo progresivamente reemplazado por NKG2C/D en mes+6. En marcadores KIR se observó estabilidad salvo en CD158b (2DL2/2DL3/3DS2) duplicando valores basales en día+1 hasta 57%. En cuanto al marcador CD25, permaneció en niveles muy inferiores en todas las muestras salvo en 4 receptores (24%), que además presentaban en ese momento reactivación de CMV en sangre periférica; el paciente restante con CMV activo no mostraba cambios en CD25. No se hallaron cambios significativos en subpoblaciones T CD8 y NK/T que coexpresaban los marcadores analizados.

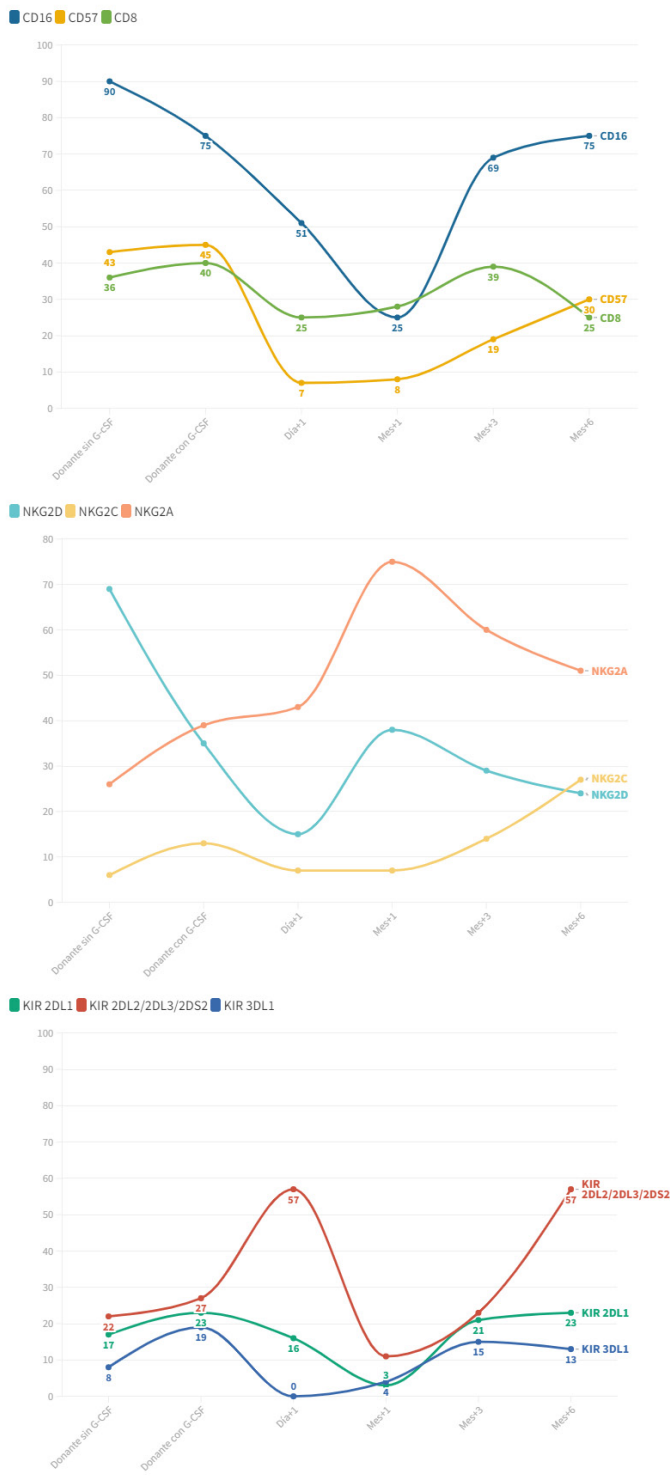


Figura 2. Evolución de marcadores fenotípicos en poblaciones NK postTPH, en porcentaje de expresión.

Conclusiones: un protocolo sencillo de 2 tubos puede valorar el linaje NK postTPH junto a la evolución T y NK/T. El fenotipo NK inicial muestra marcadores de inmadurez como NKG2A, con subpoblaciones citotóxicas como CD56^{dim} portadoras de CD16 y CD57 desarrollándose posteriormente. Marcadores como CD25 parecen altamente específicos en reactivación de CMV, con escaso aumento en otras situaciones. En el mes+3 se produce un “switch” inmunológico en las poblaciones T y NK, con un aumento de estos últimos a sus valores más elevados, posiblemente adquiriendo el rol de mayor importancia postTPH para luego prevalecer el linaje T. Profundizar en el estudio de ese ambiente inmunológico podría potenciar estrategias en terapia celular postTPH precoz a favor del linaje NK.

PO-377

CARACTERÍSTICAS Y FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Jiménez Chillón Carlos¹, Núñez-Torrón Stock Claudia², Luna de Abia Alejandro¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Bolea Jarreta Lucia¹, Perez Lamas Lucia¹, China Rodríguez Anabelle¹, García Gutierrez Valentin¹, Moreno Jiménez Gemma¹, López Jiménez Javier¹, Herrera Puente Pilar¹
¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Infanta Sofía

Introducción: Determinados pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) bien sea debido a su ontogenia, la citogenética y la carga de enfermedad pretrasplante, suponen un subgrupo con una elevada incidencia de recaída a pesar del trasplante alogénico. Por ello, es necesario conocer las características asociadas a la recaída y los factores predictores, de cara a optimizar intervenciones posttrasplante dirigidas a retrasar o disminuir la incidencia de recaída. El objetivo de nuestro estudio es describir las características basales, así como el manejo de la inmunosupresión, la incidencia de EICR y características asociadas en función de la recaída posttrasplante en este grupo de alto riesgo.

Tabla 1. Características en función de la recaída.

	No recaída (n=33)	Recaída TPH (n=20)	p.
Edad, mediana (RIC)	55 (49-64)	54 (51-61)	ns
Sexo, hombre, n(%)	25 (75.8)	8 (40)	<0.01
LMA secundaria, n(%)	15 (45.5)	9 (45)	ns
Riesgo adverso ELN, n(%)	7 (21.2)	6 (30)	ns
Enfermedad activa, n(%)	3 (9.1)	7 (36.8)	0.02
>1 RC, n(%)	8 (24.2)	2 (10)	ns
EMR≥0.1%, n(%)	15 (45.5)	6 (30)	ns
Cariotipo monosómico, n(%)	1 (3.2)	2 (10)	ns
Donante			
Haploidéntico, n(%)	16 (48.5)	8 (40)	ns
DE HLA idéntico, n(%)	8 (24.2)	7 (35)	ns
DNE, n(%)	9 (27)	5 (25)	ns
Acondicionamiento mieloablatoivo, n(%)	12 (42.2)	8 (40)	ns
Acondicionamiento RIC secuencial, n(%)	3 (9.1)	4 (20)	ns
CD34 (x106/Kg), media±DE	6.1±1.3	6±1	ns
CD3 (x108/Kg), media±DE	2.5±1.7	2.1±0.8	ns
Fin de micofenolato, meses, mediana (RIC)	1.8 (1.4-2.7)	1.5 (1.4-2.1)	ns
Fin de ciclosporina, meses, mediana (RIC)	6.9 (4.7-9.9)	6 (3.7-8.4)	ns
Inicio descenso de ciclosporina, meses, mediana (RIC)	4.3 (3-5)	2.9 (1.9-3.9)	<0.01
Inicio descenso de ciclosporina previo a recaída, n (%)		12 (60)	
Fin de IS previo a la recaída, n(%)		8 (40)	
Tiempo hasta recaída, meses, mediana (RIC)		4.1 (2.1-9.8)	
EICR agudo (II-IV) a los 120 días, n(%)	34±9.1	17±8.4	ns
Meses seguimiento, mediana (RIC)	12.1 (5.5-43.4)	9.4 (5.7-17.5)	ns

Imagen 1. Pacientes en función de características basales, recaída y éxitus.

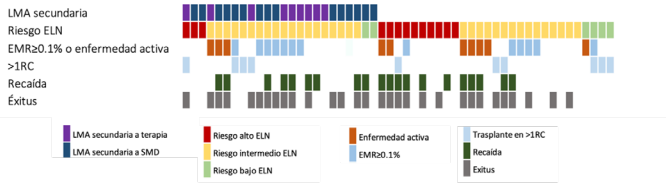
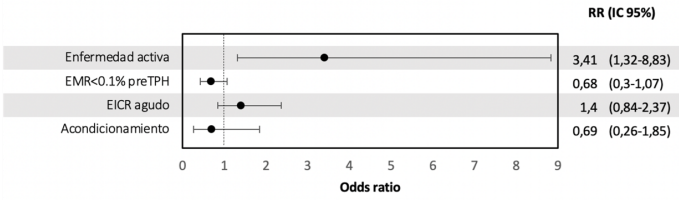


Imagen 2. Odds ratio (OR) de recaída post-trasplante.



Métodos: De los 74 pacientes trasplantado en nuestro centro entre 2016 y 2021, se estudiaron los 53 pacientes con características de LMA con uno o más factores de pronóstico adverso: LMA secundaria, riesgo alto por la *European Leukemia Net* (ELN), con EMR=0,1% pretrasplante, enfermedad activa o trasplantados en >1RC. Estos pacientes fueron manejados de acuerdo a las guías clínicas. Analizamos la incidencia de recaída postrasplante así como estado pretrasplante, acondicionamiento y manejo de la inmunosupresión (IS).

Resultados: De los 53 pacientes estudiados, 20 (38,4%) presentaron recaída postrasplante. Con una mediana de seguimiento en la cohorte global de 10 meses (10-52.7), la SG a 2 años fue del 42%, la SLE-2 años del 34.4% y la incidencia de recaída a 2 años del 50%. La mediana de meses hasta recaída fue de 4.1 (2.1-9.8). En la tabla 1 e imagen 1 se describen las características basales y manejo de la IS en el grupo que recayó comparado con aquellos que no. En la cohorte global, 20 pacientes (37%) asociaban más de una característica de alto riesgo. La mediana hasta inicio de descenso de la ciclosporina fue de 4.2 meses (3-5.4). 12 de los pacientes (60%) recayeron previo al descenso de la ciclosporina y 8 (40%) estaban libres de IS. En el análisis univariante, la presencia de enfermedad activa pretrasplante fue el factor con mayor influencia en la recaída (OR IC95% 3,41 (1,32-8,83)), sin encontrar diferencias en cuanto a la intensidad del acondicionamiento, EMR o presencia de EICR agudo (p=ns).

Conclusiones: En estos pacientes con características de alto riesgo, un 37% asocian más de una variable de mal pronóstico. En el análisis univariante, el factor que presentó mayor riesgo de recaída fue la enfermedad activa. El alto porcentaje de recaídas precoces de nuestra serie previo al descenso y suspensión de la IS apoyan la implementación en este subgrupo concreto de pacientes de estrategias postrasplante precoces de cara a disminuir la incidencia de recaídas.

Tabla 1. Características de los pacientes recaídos tras TPH

CARACTERÍSTICAS PACIENTES RECAIDOS	VALOR
Sexo	
Mujer	9 (56%)
Hombre	7 (44%)
Diagnostico	
LMA	13 (81%)
SMD	3 (19%)
Diagnostico FAB	
M0	1 (6%)
M1	3 (19%)
M2	1 (6%)
M4	3 (19%)
AREB	4 (25%)
No datos	4 (25%)
Diagnostico WHO	
LMA sin maduración	2 (13%)
LMA con maduración	1 (6%)
LMA con cambios relacionados con displasia	3 (19%)
Minimamente diferenciada	1 (6%)
Leucemia mielomonocítica aguda	1 (6%)
Cambios citogenéticas recurrentes	2 (13%)
Neoplasia mieloides relacionada con terapia	1 (6%)
Panmielosis	1 (6%)
AREB-I	2 (13%)
AREB-II	2 (13%)
Enfermedad extramedular al diagnostico	0
Expresión de CD56 al diagnostico	2/16 (11%)
Índice comorbilidad HTC-CI (Sorrór)	
>4	3 (19%)
<4	13 (81%)
Índice comorbilidad EBMT	
0	1 (6%)
2	5 (31%)
3	5 (31%)
4	5 (31%)
Índice comorbilidad DRI	
Bajo	3 (19%)
Intermedio	4 (25%)
Alto	8 (50%)
Muy alto	1 (6%)
Tipo TPH (según donante)	
HLAi	8 (50%)
DNE	3 (19%)
HAPLO	5 (31%)
Tipo acondicionamiento	
Mieloablatoivo	15 (94%)
Intensidad reducida	1 (6%)
Estado enfermedad pre TPH	
1 RC	10 (63%)
2 RC o >	2 (22%)
PE/RR	4 (25%)

Tabla 2. Características de los pacientes con SM al momento de la recaída tras alo-TPH

Paciente	Recaída Medular	Recaída Extramedular	Localización	Tiempo hasta la recaída en meses	Alteraciones citogenéticas a la recaída en MO	Quilimerismo en sangre periférica al momento de la recaída	Tratamiento de rescate	Respuesta	Supervivencia Global en meses	Falito
1	Si	Si	Mama	15	46,XX,t(4;14)(p11.2;p11.2)	Mixto ascendente	Gilteritínb	PE	5,6	No
2	No	Si	Mama	44	46,XY	Completo	FLAG-ida	RP	4,4	Si
3	No	Si	Piel, Partes blandas	55	46,XY	Completo	FLAG-ida y Sorfenib	RC	6,1	No
4	Si	Si	Corazón	27	46,XY	Mixto ascendente	FLAT+RD	RP	1,7	Si
5	Si	Si	Piel, Senos paranasales	15	46,XY	Completo	FLAG-ida	RC	4,1	No

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo unicéntrico de una cohorte de pacientes afectados de Leucemia Mieloides Aguda (LMA) y Síndrome mielodisplásico (SMD), sometidos a alo-TPH con recaída extramedular entre 2018 hasta junio de 2021. Se realiza un análisis de datos del grupo que presentaron una recaída EM. El objetivo es conocer la frecuencia y características de la recaída EM post-Trasplante, así como las características de la enfermedad como Sarcoma Mieloides (SM), tanto a nivel clínico como en cuanto a posibles factores de riesgo.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes, 62 afectados de LMA y 27 de SMD. 16 pacientes recayeron tras el alo-TPH (17.9 %), de los cuales 5 lo hicieron en forma de recaída extramedular (5,6%). La mediana de edad de los pacientes recaídos fue de 40 años (rango 19-63 años). Ninguno tenía historia anterior de SM. Se realizaron 8 alo-TPH de hermanos HLA idénticos (50%), 3 de DNE (19%) y 5 haploidenticos (31%). Uno

PO-378

ESTUDIO DE LA RECAIDA EXTRAMEDULAR POST-TRASPLANTE ALOGENICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA Y SINDROME MIELODISPLASICO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

López Rodríguez Juan Francisco¹, Perera Álvarez María del Mar¹, Torres Ochando Melissa Karina¹, González Pinedo Leslie¹, Rodríguez Medina Carlos², Rodríguez García Laura¹, Bilbao Sieyro Cristina³, Fiallo Suárez Dolly Viviana¹, Lemes Castellano Maria Angelina¹, Rivero Vera José Carlos¹, Florido Ortega Yanira¹, Santana Santana Guillermo¹, Borrero Borrego Asunción¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De la Cruz, Marcos¹, Arenas Rodríguez Patricia¹, Navarrete Bullón Laura¹, Vidal Ballester Violeta¹, Barbero Sánchez Juan Miguel¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹hospital Universitario De Gran Canaria Dr. Negrín; ²estudio De La Recaída Extramedular Post-Trasplante Alogenico En Pacientes Con Leucemia Mieloblastica Aguda Y Síndrome Mielodisplásico: Experiencia De Un Centro; ³ulpgc

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) representa la opción curativa en pacientes afectados de leucemias agudas, siendo la recaída la principal causa de fallo del tratamiento y de mortalidad. La enfermedad extramedular (EM) ha sido considerada como una forma poco común de recaída con gran impacto en el pronóstico.

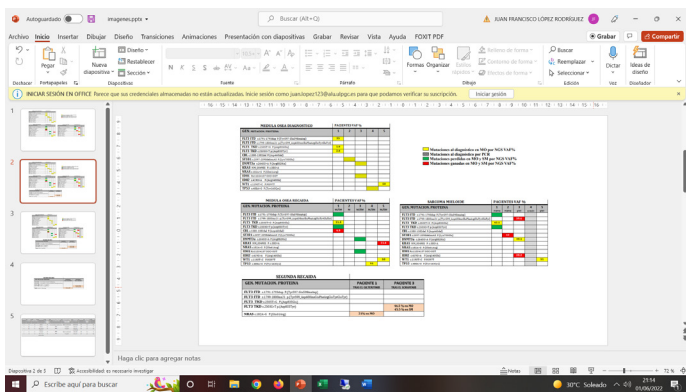


Gráfico 1. Características moleculares: Perfil de mutaciones al momento del diagnóstico, en la recaída en MO y en SM y Perfil de mutaciones de FLT3 en segunda recaída en pacientes 1 y 3

4 pacientes estudiados en el SM el 100% presentó mutaciones, estando presente en todos los pacientes mutaciones demostradas al diagnóstico. 2/3 pacientes con recaída medular concomitante presentaron nuevas alteraciones medulares diferentes que al diagnóstico, a diferencia de en 1/4 de las muestras de SM.

Uno de los pacientes seleccionó en la recaída una clona FLT3-TKD minoritaria presente al diagnóstico, demostrándola tanto EM como en MO. Posteriormente en una segunda recaída tras tratamiento con gilteritinib, dicho paciente gana una mutación resistente al tratamiento en NRAS. Otro paciente, negativo para FLT3 previamente, tras ser tratado con sorafenib de mantenimiento por presentar FLT3- ITD en el SM, presentó mutación FLT-TKD en la segunda recaída medular tras el tratamiento.

Conclusión: A pesar del escaso tamaño muestral de nuestro trabajo hemos podido constatar que la presencia de EICR crónica no protege del desarrollo de recaída EM. En nuestros resultados podemos observar que la incorporación de las técnicas avanzadas de diagnóstico genético como la NGS podrían ser utilizadas para identificar la selección de clonas minoritarias responsables de resistencias en futuras recaídas.

PO-379

REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD PRECOZ CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE Y ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO CON IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

Redondo Sara¹, García-Cadenas Irene; Vila Antonio², Esquirol Albert; Portos José Manuel; Novelli Silvana; Saavedra Silvana; Moreno Carol; Garrido Ana; Oñate Guadalupe; López-Pardo Jordi³, Caballero Ana Carolina³, Miqueleiz Sara³, Argüello Miguel³, Briones Javier³, Sierra Jorji³, Sancho Gemma², Martino Rodrigo³

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB-Sant Pau y Fundación José Carreras. Universidad Autónoma de Barcelona.; ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB-Sant Pau y Fundación José Carreras. Universidad Autónoma de Barcelona.; ³Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IIB-Sant Pau y Fundación José Carreras. Universidad Autónoma de Barcelona; ⁴Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Introducción: La irradiación corporal total (ICT) a dosis altas es uno de los pilares históricos en los esquemas de acondicionamiento mieloablativos (MAC).

La incorporación de la ciclofosfamida post-TPH (CyPT) como profilaxis de la EICR, ha permitido estudiar una nueva forma de aplicar la ICT. Con el objetivo de reducir la MRT precoz, en 2016 introdujimos en nuestro centro Flu-ICT+CyPT en sustitución de Cy-ICT+CsA+MTX convencional.

El objetivo del trabajo es describir los resultados preliminares de 2 cohortes consecutivas acondicionadas con ICT.

Métodos: Estudio icéntrico retrospectivo, llevado a cabo en un hospital universitario terciario incluyendo los pacientes con LA que recibieron de forma consecutiva un Alo-MAC con ICT a dosis altas entre 2009 y 2021.

TABLA 1 Características basales y relacionadas con el procedimiento, n=92

	Flu-ICT, n=29		Cy-ICT, n=63		p
Edad, mediana, rango	43 (19-56)		38 (18-52)		.001
Sexo, varón, n (%)	16 (55%)		27 (43%)		
Enfermedad de base, n (%)	LMA	13 (45%)	LMA	42 (67%)	.03
	LLA	16 (55%)	LLA	21(33%)	
Estado de la enfermedad previo al TPH, n (%)	RC	27 (93%)	RC	50 (79%)	.01
	RP	2 (7%)	RP	13 (21%)	
Fuente sangre periférica, n (%)	29 (100%)		63 (100%)		
Donante, n (%)	HLA idéntico	15 (52%)	HLA idéntico	37 (59%)	
	DNE	14 (48%)	DNE	26 (41%)	
Dosis total de ICT, Gy	13.5 Gy	17 (59%)	13.5 Gy, n=63		NA
	8.8 Gy	12 (41%)			
Profilaxis EICR, n (%)	CyPT+Tacrolimus 29(100%)		Inh.Calcineurina+Mtx 63 (100%)		NA

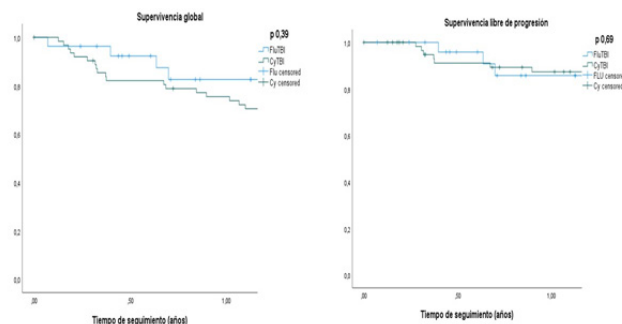


Figura 1: Supervivencia global y libre de progresión a 1 año de seguimiento

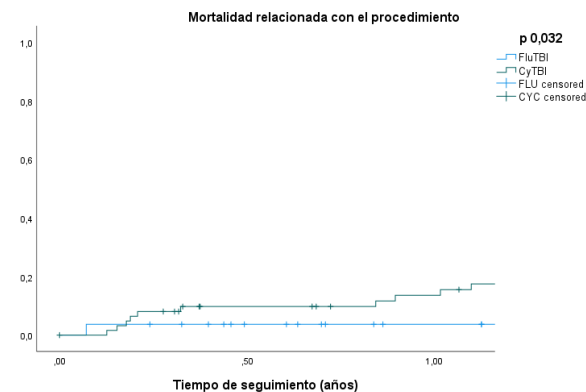


Figura 2: Mortalidad relacionada con el TPH a 1 año de seguimiento

La plataforma MAC utilizada hasta diciembre de 2015 para >50 años incluía: Ciclofosfamida 60 mg/kg IV (del -6 al -5) e ICT (Cy-ICT), dosis total de 13.5 Gy (del -3 al -1). Profilaxis de EICR con ciclosporina 1.5 mg/kg/12h IV (desde el -1) y metotrexate 15 mg/m² IV (+1), y 10mg/m²

iv (+3, y +6), añadiendo ATG de conejo 2 mg/kg IV (del -3 a -1) en caso de DNE con una discrepancia HLA.

Con la introducción de CyPT, modificamos la plataforma, añadiendo fludarabina 40 mg/m² VO (del -6 al -4) antes de la ICT, usando 2 dosis totales de ICT según edad: 1) dosis total de 13.5 Gy (del -3 al -1) para

Resultados: Se analizan 92 pacientes con LA, de los cuales el 68% recibieron Cy-ICT (n = 63) y el 32% recibió Flu-ICT (n = 29) (Tabla 1).

Con una mediana de seguimiento para los pacientes vivos de 1.1 año (rango: 0.33-3.3 años) en el grupo de Flu-ICT y de 6 años en Cy-ICT (r: 0.83-12.6 años), la supervivencia global (SG) a 1 año fue del 79% (IC 95%: 70-88%). En el análisis por subgrupos, la SG y libre de progresión (SLP) a 1 año fueron del 83% y del 86% para Flu-ICT, y del 77% y 85% para Cy-ICT, (p 0.39 y p 0.69) (Figura 1).

A pesar de una mediana de edad 5 años inferior (38 vs. 43 años), la mortalidad relacionada con el TPH (MRT) a 100 días y 1 año fue significativamente superior en el grupo de Cy-ICT [15% (13% debido a EICR y 2% a infecciones) (IC 95%: 6-24%)], en comparación con Flu-ICT+CyPT [4% (1 muerte por infección a día +100) (IC 95%: 0-11%) (p 0.032) (Figura 2)]. En el análisis multivariante el uso de Flu-ICT muestra una tendencia a una menor MRT [HR 0.26; p 0.08].

No hubo diferencias en la recaída a 1 año, que fue del 13% (n=8) en el grupo de Cy-ICT, y del 11% (n=3) en el grupo Flu-ICT+CyPT (p 0.57).

Conclusiones: El cambio de Cy-ICT por Flu-ICT+CyPT en pacientes con LA en fase no avanzada condujo a una reducción de la MRT en el 1º año postrasplante, como consecuencia de una menor muerte por EICR grave (13% vs. 0%). El escaso número de pacientes no permite analizar aún el impacto sobre la recaída, SLP ni SG.

PO-380

EFICACIA DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMAS NO HODGKIN T: ANÁLISIS UNICÉNTRICO

Morales Curbelo Alejandro¹, Perera Alvarez María del Mar¹, Torres Ochando Melissa Karina¹, Gonzalez Pinedo Leslie¹, Veiga Vaz Alvaro¹, Cabezas de la Cruz Marcos Antonio¹, Luzardo Henriquez Hugo¹, Suarez Cabrera Alexia¹, De la Nuez Melían Haridian¹, López Rodriguez Juan Francisco¹, Borrero Borrero Asunción¹, Navarrete Bullón Laura¹, Arenas Rodriguez Patricia¹, Vidal Ballester, Violeta¹, Barbero Sanchez Juan Miguel¹, García-Talavera Hernandez Raquel¹, Ruiz Martín, Amagoia¹, Sanchez Chamizo Concepción¹, Guerra Dominguez Luisa¹, Gomez Casares Maria Teresa¹

¹Hugdm

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se ha utilizado como una modalidad de tratamiento potencialmente curativo en pacientes con Linfoma No Hodgkin T (LNH-T) refractario o recaído y como una opción de tratamiento como consolidación de la terapia inicial en los de alto riesgo. A pesar de ello y ante la ausencia de ensayos clínicos comparativos con otras terapias o el trasplante autólogo, no existen datos solidos de resultados en la literatura publicada, que se limita principalmente a estudios retrospectivos.

Métodos: Se recogieron los datos de los pacientes afectos de LNH-T sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) entre 2015 y 2021, principalmente situación previa al TPH, tipo de TPH y profilaxis de EICR con la intención de valorar la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP).

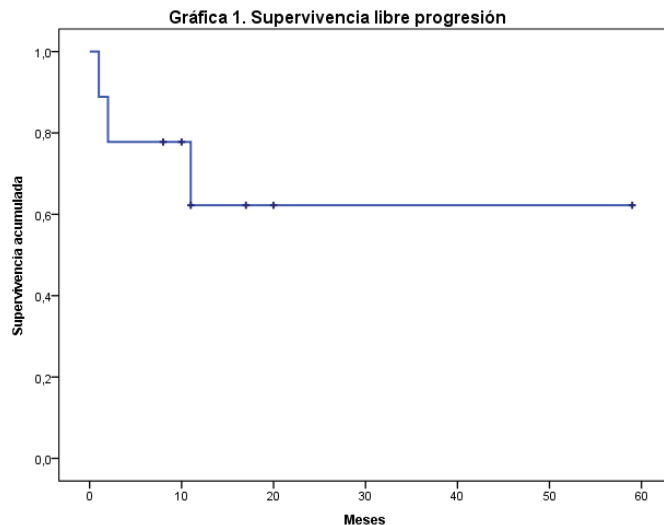
Resultados: Un total de 9 pacientes con LNH-T recibieron alo-TPH, 6 HLA idénticos (4 emparentados y 2 DNE) y 3 haploidénticos. Subtipos: 1 LNH-T asociado a enteropatía (11.1%), 2 LNH-T angio inmu-noblásticos (22.2%), 3 LNH-T anaplásicos (33.3%), 1 LNH NK/T ex-tranasal (11.1%) y 2 LNH-T cutáneos (22.2%). La mediana de edad fue de 52 años (17 - 59), 55.6% varones. Mas de la mitad de los pacientes persistía con enfermedad previa al TPH. La mayoría (88%) recibió acondicionamiento de intensidad reducida (TBF). Ver tabla 1 (Características alo-TPH).

Se observó una SG de la serie a los 2 años del 67%, con una tasa de recaídas de 44.4% (4 pacientes), todos durante el primer año post-TPH (Gráfica 1). Del 44.4% de pacientes que fallecieron la mitad fue por recaída, 1 por EICR crónico y 1 por infección. Del total de los pacientes que recayeron tras el trasplante el 50% (2) ha conseguido algún tipo de respuesta con terapias alternativas, 1 con Retirada de IS, Corticoides e ILD y 1 con Brentuximab.

Conclusiones: A pesar de que el alo-TPH ofrece una opción curativa en pacientes afectos de LNH-T refractarios o con RP pre-TPH, la recaída representa la causa más importante de muerte postrasplante. Los datos

Tabla 1. Características de los pacientes

Tipo De Donante	
Donante no emparentado	2 (22.2%)
Donante emparentado	7 (77.8%)
HLA-idéntico	4 (44.4%)
Haploidéntico	3 (33.3%)
Regimen De Acondicionamiento	
No mieloablativo	8 (88.9%)
Mieloablativo	1 (11.1%)
Estado Enfermedad Pre-Tph	
1ª Remisión Completa	2 (22.2%)
2ª Remisión Completa	2 (22.2%)
Respuesta Parcial	4 (44.4%)
Enfermedad activa	1 (11.1%)
PROFILAXIS EICH	
Ciclosporina + Micofenolato (hasta 12/2020)	6 (66.7%)
Tacrolimus + Micofenolato (desde 01/2021)	3 (33.3%)
Sin Ciclofosfamida postTPH (hasta 2018)	1 (11.1%)
Con Ciclofosfamida postTPH (desde 2018)	8 (88.9%)
EICHa	
Cutaneo	G ² 2-4: 1 (11.1%)
No EICHa	8 (66.7%)
EICHc	
Si	3 (33%)
No	6 (66.7%)



de nuestra serie son comparables con los publicados en la literatura hasta el momento, consiguiendo unas tasas de SG a los 2 años por encima de lo esperado. Estos datos respaldan el potencial curativo del TPH en un grupo de pacientes con una supervivencia deficiente y no restan opciones de tratamiento posterior que alargan la supervivencia tras la recaída al trasplante.

PO-381

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN RECAÍDA/REFRACTARIOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Pardo Vela AM¹, Tocino López M¹, Hernández Mohedo F¹, González Sierra PA¹, López Fernández E¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: El linfoma de Hodgkin clásico (LHc) es una enfermedad curable en más del 80% de los pacientes, que alcanzan una remisión completa (RC) duradera con tratamiento de primera línea. Sin embargo, los pacientes que recaen o son refractarios a la segunda línea y consolidación con trasplante autólogo presentan un pronóstico sombrío. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es una terapia en discusión pero con creciente interés, que parte del beneficio de la inducción de una respuesta inmunomediada de injerto contra tumor, con reducción de las recaídas postrasplante en los pacientes que desarrollan enfermedad injerto contra huésped (EICH). Por otro lado, la llegada de estrategias terapéuticas dirigidas, como el anti-CD30 brentuximab y los inhibidores del check-point, han aumentado las opciones terapéuticas con buenos resultados, aunque su uso previo al trasplante también es motivo de discusión.

	TASPE	
	Si	No
	41 (75.9%)	13 (24.1%)
FASE ENFERMEDAD		
RC	33 (63.5%)	
RP	18 (34.6%)	
Progresión	1 (1.9%)	
EICH		
Aguda		
Si	33 (61.1%)	
No	20 (37%)	
Cronica		
Si	33 (61.1%)	
No	19 (35.2%)	
IDENTIDAD HLA		
10/10	36 (66.7%)	
9/10	8 (14.8%)	
Haploidéntico	8 (14.8%)	
ACONDICIONAMIENTO		
Mieloablatoivo	6 (11.1%)	
No mieloablatoivo (AIR)	33 (61.1%)	
MicroAlo	13 (24.1%)	
DONANTE		
DE	37 (68.5%)	
DNE	17 (31.5%)	
BRENTUXIMAB		
Si	16 (29.6%)	
No	38 (70.4%)	
EICH post-brentuximab	12 (75%)	
ANTIPD1		
Si (Nivolumab)	3 (5.6%)	
No	51 (94.4%)	
EICH post-nivolumab	1 (33.3%)	
RECAIDA		
Si	16 (29.6%)	
No	37 (68.5%)	
ESTADO ACTUAL		
Vivo en RC	21 (38.9%)	
Exitus	28 (51.9%)	
Pérdida seguimiento	5 (9.3%)	
CAUSA EXITUS		
Relacionadas con el trasplante	18 (33.3%)	
Infecciones	8 (14.9%)	
Progresión	3 (5.6%)	
Muertes por recaída	9 (16.7%)	

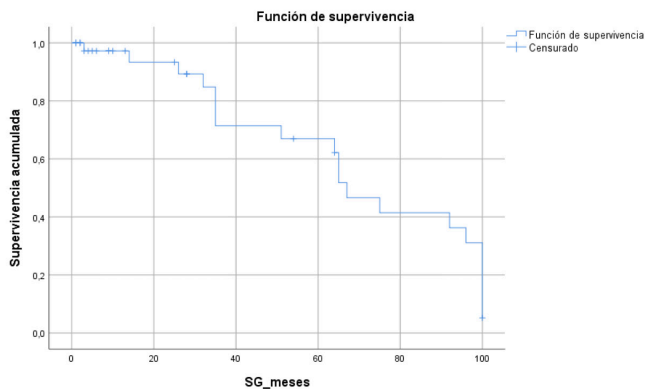
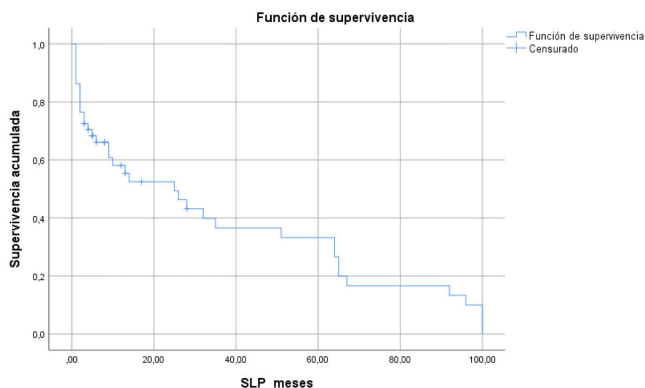


Figura 1. Características de los pacientes.



Figuras 2 y 3. SLP y SG en meses.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico sobre pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario que reciben trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos entre el año 2000 y 2020.

Resultados: Se incluyeron 54 pacientes con una mediana de edad de 37 años (26-63). Previo al trasplante, el 63.5% se encontraban en RC y el 34.6% en respuesta parcial (RP). 16 pacientes recibieron brentuximab y 3 nivolumab como puente al alotrasplante, todos alcanzaron RC y 13 (81%) desarrollaron EICH aguda o crónica leve-moderada. En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de 50 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 25 meses, y la de supervivencia global (SG) 67 meses, siendo mayor en los pacientes en RC. El 61% presentaron EICH aguda o crónica, el 29.6% recaída de la enfermedad y un 51.9% falleció, la mayoría en el primer año postrasplante, siendo las causas más frecuentes las relacionadas con el trasplante (33.3%), de origen infeccioso (14.9%), y por recaída o progresión (27.3%).

Conclusiones: Los hallazgos son consistentes con la mayoría de estudios, en los que los pacientes en RC previamente al trasplante presentan mayor SLP y SG, siendo esta variable la más asociada a los resultados de supervivencia. El trasplante alogénico es una opción de tratamiento en pacientes con LHc en recaída/refractarios, que ofrece buenas posibilidades en términos de supervivencia y de recaída en pacientes quimiorresistentes frente a las estrategias terapéuticas convencionales. Por otro lado, el uso de las nuevas terapias dirigidas puede ayudar a los pacientes a alcanzar RC previa al trasplante, sin embargo, para conocer sus efectos a largo plazo se necesita un mayor tiempo de seguimiento y estudios prospectivos.

PO-382

FALLO DEL INJETO PRIMARIO Y SECUNDARIO DESPUÉS DEL TRASPLANTE ALOGENICO DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS - LA EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Marques Bárbara¹, Vasconcelos Francisca¹, Rochate Dina¹, Couto Maria Eduarda¹, Leite Luís¹, Branca Ferreira Rosa¹, Pinho Vaz Carlos¹, Roncon Susana², Campos António¹

¹Serviço de Transplantação de Medula Óssea, Instituto Português de Oncologia do Porto; ²Serviço de Terapia Celular, Instituto Português de Oncologia do Porto

Introducción: El fallo de injerto (FI) es una complicación rara y grave del trasplante alogénico de progenitores (alo-TPH) que se asocia a una elevada tasa de morbimortalidad. La etiología es compleja y muchas veces multifactorial. Las medidas de prevención y la identificación precoz de las potenciales causas son aspectos clave para el tratamiento.

Métodos: Estudio retrospectivo del alo-TPH realizados en nuestro centro desde 1990 a 2021. El FI primario fue definido como la incapacidad de alcanzar el recuento de neutrófilos $>500/\mu\text{L}$ al D+28 y el FI secundario fue definido como el recuento absoluto de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ tras el injerto inicial, no relacionado con recaída, infección o toxicidad farmacológica ni tampoco por pérdida de quimerismo del dador $<5\%$.

Resultados: Mil cuatrocientos cuarenta y nueve pacientes realizaron tratamiento con alo-TPH y se identificaron 50 pacientes con FI. La incidencia fue de 3,5%, con predominio del sexo masculino (n=30,60%) y la mediana de edad fue de 34 (1-64) años. Los diagnósticos más frecuentes fueron: las neoplasias mieloproliferativas (n=10,20%), la LMA (n=10,20%) y la anemia aplásica/insuficiencia medular (n=7,14%). De los 50 pacientes, 30 (60%) tuvieron FI primario. La mediana de tiempo hasta el FI secundario fue de 5,5 (3,3-7,6) meses. En el FI primario, 26 (86,7%) pacientes se sometieron a un 2º alo-TPH, con o sin régimen de acondicionamiento y en el FI secundario, 16 (94,1%). Siete pacientes volvieron a presentar fallo del injerto, con una mediana de tiempo de 1,6 (1,0-6,3) meses. De los pacientes con FI, la mortalidad total relacionada con el alo-TPH fue de 52% (n = 26) y la mediana de supervivencia global (SG) fue de 23,8 (1-52,8) meses. Los pacientes con FI primario tenían SG inferior al FI secundario, 4,1 (1,1-15,1) meses vs. NA; HR 3,4(1,5-7,7), P=0,001, que se mantuvo en las décadas de 1990-99 y 2000-09, pero no entre 2010-22. El análisis multivariado mostró que el alo-TPH haploidéntico y el FI primario fueron los únicos factores asociados con la mortalidad.

Conclusiones: La incidencia de FI, aunque es inferior al 5%, tiene una alta tasa de mortalidad, en particular en pacientes con FI primario y haploidénticos. Aunque, este estudio presenta la limitación de ser un estudio retrospectivo, estos hallazgos están en consonancia con lo descrito en la literatura médica. Dada la gravedad de esta complicación relacionada con el trasplante, se necesitan estudios prospectivos que permitan valorar un mejor enfoque del tratamiento.

PO-383

SCREENING DE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ¿TRATAMOS O SOBRETATAMOS?

Puchol Crespo Ana¹, Mayor Bastida Carlota¹, Estévez López Jose M¹, Figuera Álvarez Ángela¹, Alegre Amor Adrián¹, Cardeñoso Domingo Laura¹, Aguado Bueno Beatriz¹

¹Hospital La Princesa

Introducción: En la última década se han extendido a nivel mundial los microorganismos resistentes a carbapenémicos, constituyendo una causa emergente de muerte en pacientes receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). La neutropenia prolongada, inmunosupresión y destrucción de la mucosa gastrointestinal son factores de riesgo que favorecen la colonización y las bacteriemias, alcanzando tasas de mortalidad asociadas de hasta el 60%¹⁻⁴. El diagnóstico e inicio precoz de terapias dirigidas son críticos en el manejo de estos pacientes, donde pueden jugar un papel importante las estrategias de screening.

Métodos: Se analizan retrospectivamente 158 pacientes receptores de Alo-TPH en nuestro centro entre 2017 y 2022, a los que se les realizó screening semanal de colonización por microorganismos multirresistentes (MMR). Se analiza el tipo de MMR, complicaciones infecciosas y shock séptico, aislamiento en otros cultivos y mortalidad asociada.

Resultados: Características basales y del trasplante descritas en Tabla 1. De los 158 pacientes analizados 73 (46%) presentaron colonización por MMR. De ellos el 49% (n=36) fueron identificados en el primer screening y el 51% (n=37) en screenings posteriores.

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *K. pneumoniae* (26%, n=19) y *E. coli* (21%, n=15), seguidos de *K. oxytoca* (12%,

Tabla 1

Mediana de edad (rango)	53 (19 – 72)
Sexo: Varón/ Mujer	80 (51%) / 78 (49%)
Enfermedad de base:- LMA / LLA / SMD / MM - LNH / LH / Otros	74 (47%) / 25 (16%) / 26 (16%) / 1 (0,6%) 10 (6%) / 9 (6%) / 14 (9%)
Tipo de donante alogénico:	
Hermano idéntico / No emparentado / Haploidéntico	53 (33%) / 68 (37%) / 37 (15%)

n=9), *E. cloacae* (10%, n=7), *C. freundii* (8%, n=6), *S. maltophilia* (8%, n=6), *E. faecium* (5%, n=4) y *Pseudomonas* de diversas especies (10%, n=7). Muchos de estos microorganismos eran productores de carbapenemasas (36%, n=26), las más frecuentes VIM (36%, 9/26) y OXA-48 (12%, 3/26); seguidos por aquellos productores de BLEE (27%, n=20).

Prácticamente todos los pacientes (96%, n=152) presentaron neutropenia febril durante el ingreso. En aquellos con screening positivo se cubrió el MMR en el 84% de los casos (n=61), dejándose sin cubrir en los que se aisló a posteriori.

De todos los pacientes con screening positivo en el 26% (n=19) se documentó el MMR en otros cultivos: 55% (n=12) en hemocultivos, 32% (n=7) en urocultivo, 9% (n=2) en coprocultivo, 5% (n=1) en esputo y en 3 pacientes (14%) en varios cultivos simultáneos.

Del total, un 5% (n=8) presentaron shock séptico, el 63% (5/8) tenían screening positivo. Todos ellos requirieron ingreso en UCI. De los pacientes que precisaron ingreso en UCI el 60% (n=3) tuvieron cultivos positivos para el MMR.

5 pacientes (3%) fallecieron a causa del shock séptico, de los cuales 2 tenían screening positivo. En ambos casos, se cubrió adecuadamente el MMR y se aisló posteriormente en otros cultivos (hemocultivos y esputo). La mortalidad global en los primeros 30 días en nuestra serie fue del 4,4%, descendiendo al 2,7% entre aquellos con screening positivo que se trataron precozmente.

Conclusiones: Los MMR son una amenaza en evolución para los pacientes inmunocomprometidos, en particular los receptores de Alo-TPH. El screening regular de colonizaciones permite la detección y tratamiento precoz de estos microorganismos, pudiendo reducir su extensión a otros tejidos y mejorar la mortalidad y el pronóstico en estos pacientes, aunque su impacto real está por confirmarse en series más largas y estudios prospectivos.

PO-384

ESTUDIO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA CON MEROPENEM VS RIFAXIMINA EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pastor García Beatriz¹, Poveda García Andrea², Blanquer Blanquer, Miguel³, Español Morales, José Ignacio³, Sánchez Salinas Andrés³, Torchia Esteban Marcos², Heredia Cano Ángela², Serrano Jara Claudia², Sánchez Villalobos, María², Moraleda Jiménez José María³

¹Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria. Universidad de Murcia.

Introducción: La principal causa de morbi-mortalidad en el procedimiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo la constituyen las infecciones durante el periodo de aplasia post-trasplante, en especial las bacterianas. En este sentido, es crucial establecer una estrategia profiláctica adecuada que controle las infecciones a la vez que respete la flora microbiana para evitar la creación de nuevas resistencias. La Rifaximina es un antibiótico que contribuye a mantener la microbiota fecal, y por tanto, la homeostasis del sistema inmune. El objetivo de este trabajo consiste en comparar la eficacia del Meropenem con respecto a la Rifaximina como profilaxis antibacteriana en el TPH autólogo, un cambio de estrategia realizado en 2017 en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Métodos: análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes adultos que se sometieron a TPH autólogo y que recibieron profilaxis con Meropenem entre los años 2015-2016 o con Rifaximina durante los años 2018-2019. Se ha analizado la incidencia de fiebre neutropénica, número y duración de los procesos febriles, aislamientos microbiológicos, criterios de gravedad y mortalidad debida a procesos infecciosos.

Además, se ha estudiado la incidencia y severidad de mucositis oral y la necesidad de nutrición parenteral en ambos grupos.

Resultados: se ha estudiado una muestra de 115 pacientes, 64 tratados con Meropenem y 51 con Rifaximina. No se han observado diferencias significativas en la incidencia de fiebre neutropénica (58.82% vs 49.18%, p=0.268), número de procesos febriles (mediana de 1 en ambos grupos, p=0.245), duración (mediana de 2 en ambos grupos, p=0.853) ni en la latencia desde la infusión hasta la aparición de fiebre (media 6.46 vs 6.03, p=0.191 IC 95% [0.43-2.10]). Tampoco hubo diferencias significativas en los criterios de gravedad de las infecciones o su mortalidad. En los pacientes tratados con Rifaximina hubo un mayor aislamiento de bacterias gram negativas (p=0.021). Se observó una menor incidencia de mucositis oral en los pacientes tratados con Rifaximina que resultó significativa (61.54% vs 38.46%, p<0.001). Este hallazgo no respondía a diferencias en los acondicionamientos utilizados en ambos grupos (p=0.517). Un posible factor confusor podría ser una mayor insistencia en la crioterapia en nuestro centro desde 2018.

Conclusiones: los resultados permiten concluir que la eficacia de la Rifaximina es equiparable al Meropenem por lo que, teniendo en cuenta los potenciales beneficios asociados a la misma, podría recomendarse su uso como estrategia profiláctica en TPH autólogo.

PO-385

INCIDENCIA E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pardo Gambarte L¹, Sánchez de la Fuente M¹, Solán Blanco L¹, Ramos Cillán S¹, Caballero Hernández JC¹, López Lorenzo JL¹, López García A¹, Llamas Sillero P¹, Cornago Navascués J¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

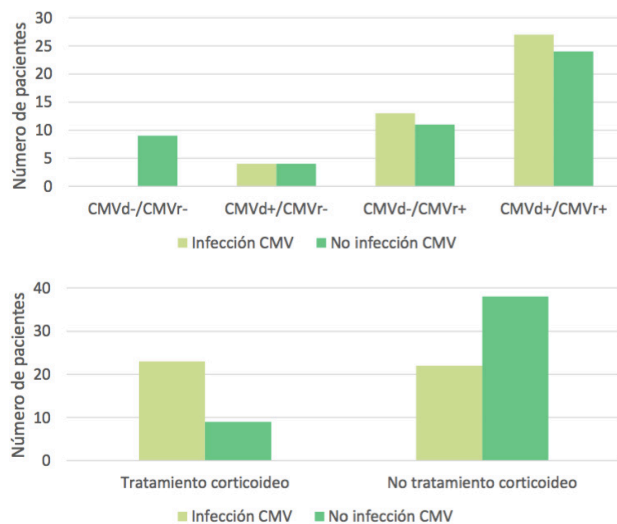
Introducción: La infección por citomegalovirus (CMV) es frecuente en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La reactivación temprana del virus se asocia con mayor morbilidad. El desarrollo de una estrategia profiláctica ha cambiado el paradigma de su tratamiento; sin embargo, es necesario llevar a cabo una medicina sostenible basada en la estratificación del riesgo.

Material y Métodos: Es un estudio observacional, descriptivo y unicéntrico realizado en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Se incluyeron 92 pacientes, mayores de 16 años, sometidos a aloTPH entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2021. Se recogieron variables relacionadas con el paciente (edad, sexo, enfermedad de base y situación de ésta al momento del TPH) y el trasplante (acondicionamiento, profilaxis EICR, EVOH, cistitis hemorrágica, mucositis grado III/IV y EICR aguda). Además, se documentó la serología CMV, tanto del receptor como del donante, y si existió reactivación del CMV en los pacientes tras el trasplante. En estos casos, se realizó un estudio de las características de la infección. Para la realización del análisis estadístico, se realizó la prueba de chi-cuadrado. Se estableció un valor de significación estadística de p<0.05 y se realizó con el programa IBM SPSS versión 25.0. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del centro.

Resultados: 44 pacientes (47,8%) reactivaron CMV con una mediana de 35 días. La serología fue positiva tanto en el donante como en el receptor en 51 (55,4%) trasplantes. Los pacientes CMV+ previos al aloTPH, independientemente de la serología del donante, presentan una mayor reactivación por CMV (p=0,027).

De los 92 pacientes, 22 (23,9%) presentaron EICR aguda, iniciando tratamiento con corticoides. Además de éstos, otros 10 comenzaron tratamiento esteroideo durante los 100 primeros días por otras causas. Se observa una relación estadísticamente significativa (p=0,01) entre el desarrollo de EICR aguda y la reactivación de CMV, así como entre el empleo de corticoides y la reactivación de CMV (p=0,001). No se pudo establecer esta correlación con otras complicaciones como EVOH, cistitis hemorrágica y mucositis grado III/IV (p=0,499, p=0,421 y p=0,51, respectivamente) ni con la intensidad del acondicionamiento.

En la infección clínicamente significativa por CMV (n=44), la mediana de tiempo desde la primera determinación hasta la negativización fue de 27 días. 63,6% de los pacientes recibieron Valganciclovir como tratamiento anticipado, siguiéndole Foscarnet (20,5%) y Ganciclovir (15,9%). 12 (27,3%) pacientes requirieron una segunda línea de tratamiento. De los 44 pacientes que iniciaron tratamiento anticipado, existió la necesidad de administrar G-CSF en 8 (18,2%), 7 (15,9%) precisaron ingreso hospitalario específico por CMV y 5 (11,4%) desarrollaron



	Total	CMV positivo	CMV negativo	P**
Total (%)	92 (100)	44 (47,8)	48 (52,2)	
EVOH				0,499
Sí (%)	49 (53,3)	3 (6,7)	5 (10,6)	
No (%)	43 (46,7)	42 (93,3)	42 (89,4)	
Cistitis hemorrágica				0,421
Sí (%)	8 (8,7)	5 (11,1)	3 (6,4)	
No (%)	84 (91,3)	40 (88,9)	44 (93,6)	
Mucositis grado III/IV				0,51
Sí (%)	40 (43,5)	18 (40)	22 (46,8)	
No (%)	52 (56,5)	27 (60)	25 (53,2)	
EICR aguda				0,01
Sí (%)	22 (23,9)	16 (35,6)	6 (12,8)	
No (%)	70 (76,1)	29 (64,4)	41 (87,2)	

enfermedad citomegálica. 8 (18,2%) tuvieron un segundo episodio de reactivación. No se ha podido establecer relación entre el número de copias de CMV en sangre con la necesidad de una segunda línea de tratamiento. Tampoco entre el número de copias de CMV y la posibilidad de presentar una segunda reactivación por CMV.

Conclusiones: La seropositividad para CMV en el paciente, la EICR aguda y el empleo de corticoides sistémicos son factores de riesgo para la infección por CMV. La profilaxis en estos pacientes de alto riesgo no solo evitaría la reactivación, sino que permitiría disminuir los efectos indirectos vinculados a la infección por CMV activa y, por lo tanto, la gravedad de otras complicaciones y, en último término, la mortalidad.

PO-386

INCIDENCE OF REFRACTORY CMV INFECTION WITH OR WITHOUT MUTATIONS IN HSCT IN SPAIN: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Navarro David¹, De Castro-Orós Isabel², Yébenes María³, Aguado José María⁴

¹Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia, Spain; ²Takeda Farmacéutica Española, Madrid, Spain.; ³Pharmacoeconomics & Outcomes-Research-Iberia (PORIB), Madrid, España.; ⁴Unidad de enfermedades infecciosas. Hospital Universitario12 de Octubre (i+12), Madrid, España

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common complications in patients post hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). A current challenge is that patients with CMV infection can fail to respond to treatment (refractory) independently of mutations associated with resistance to such treatment. The purpose of this systematic literature review was to describe the incidence of refractory (with or without resistances) CMV infection in HSCT in Spain.

Methods: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDES and a manual search of abstracts communicated in relevant congresses, were searched systematically for relevant articles. We included studies that referred to humans, were written in English and published during the period from January 1990 – June 2021. The

Table 1. PICO strategy search descriptors.

Population	Transplanted patient with CMV infection
Intervention	Epidemiology
Comparison	Not applicable
Outcomes	Incidence, prevalence, mortality, comorbidity, risk factors, persistent infection, resistant infection, refractory infection, antiviral resistances, failure, responders, non-responders

search was structured by formulating a question using the modified PICO strategy (Table 1). References identified were assessed by two reviewers. Among these citations, refractory infection was considered if there was: persistent or increased viremia during a variable number of days on antivirals, resistance suspicious or failure to first line treatment.

Results: From 212 records screened, 196 were unique and 124 were read completely. Ten citations were selected according to the PICO strategy. Refractory CMV infection rate ranged from 4.63% to 25%^{1,2}. The 25% value was published in 2019 with the most recent definition and considering not only refractory infection but also “probably refractory”³. Resistant CMV infection rate ranged from 0 to 21.43%. This variability was due to the population selected for genotyping. The lowest value was 0 because resistance was considered as the persistence of viral load after 4 weeks of treatment and no mutations were found,⁴ while the highest was due to the screened population presenting refractory infection.⁵ Excluding these extreme values, the rate of resistance in HSCT recipients would be between 6.25 and 7.69%.

Conclusions: There was a range of 4.63-25% of refractory CMV infection rate in Spain because the definition is used with flexible criteria and discordant factors. This definition may be conditioned by current treatments limitations. Future studies with clear definitions are needed to know the real incidence of CMV refractory infection with or without mutations with the consideration of the new therapeutic options.

This study has been funded by Takeda Farmacéutica España.

PO-387

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT) POST TRASPLANTE ALOGÉNICO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Flores García José Antonio¹, Cabero Martínez Almudena¹, Cortés María¹, Baile González Mónica¹, Avendaño Pita Alejandro¹, Martín López Ana África¹, Cabrero Mónica¹, Pérez Estefanía¹, López Corral Lucía¹, Caballero Barrigón Dolores¹

¹Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: La MAT post trasplante se caracteriza por el daño endotelial, que desencadena una agregación plaquetaria masiva con depósitos de fibrina. Consecuentemente, se desarrolla una anemia hemolítica microangiopática con oclusión de vasos de pequeño calibre, pudiendo derivar en fallo multiorgánico.

Se trata de una complicación poco frecuente, pero que condiciona una elevada morbi-mortalidad asociada al trasplante alogénico.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo observacional, incluyendo un total de 96 pacientes que recibieron un trasplante alogénico (alo-TPH) entre los años 2005 y 2021 en el Hospital Universitario de Salamanca (HUS), de los cuales 48 desarrollaron MAT (grupo de casos) y la otra mitad no presentaron dicha complicación (grupo control). Los casos control fueron seleccionados mediante la técnica Propensity Score, en base a la similitud con los casos en cuanto a las características basales.

Se analizó la incidencia de MAT y su impacto en la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP), así como los potenciales factores de riesgo que aumentaron la incidencia o disminuyeron la supervivencia en pacientes con MAT.

Resultados: En el periodo comprendido entre 2005 y 2021 en el HUS se documentaron 48 episodios de MAT asociada a alo-TPH, habiéndose realizado en ese periodo un total de 1985 trasplantes alogénicos, con lo que se estima una incidencia de 2.4% en 16 años.

La mediana de edad en el grupo control fue de 53 años (rango 20-70) y hubo un discreto predominio de pacientes varones (59,4%). Las características de los pacientes y el trasplante se muestran en la *tabla 1*. Los principales acondicionamientos y profilaxis de EICH usados se muestran en la *figura 1*.

Tabla 1. Características de los pacientes y el trasplante. LAM: Leucemia Aguda Mieloblástica; SMD: síndrome mielodisplásico; LNH: linfoma no Hodgkin; LLA: leucemia linfoblástica aguda. RC: remisión completa; RP: remisión parcial. SP: sangre periférica.

Características	n=96 (48 casos, 48 controles)
Edad	52,9 (rango 19,9-69,9)
Sexo	59,4% varones; 40,6% mujeres
Enfermedad de base	LAM: 35,4% SMD: 15,6% LNH: 15,6% LLA: 14,6% Otras: 18,8%
Status enfermedad	RC: 61,5% RP: 14,6% Enfermedad activa: 24%
ECOG	0-1: 59% 2-4: 41%
HLA	10/10: 53,1% 8-9/10: 15,6% 5/10 (haploidéntico): 31,3%
Fuente celular	SP: 94,8% Cordón umbilical: 5,2%

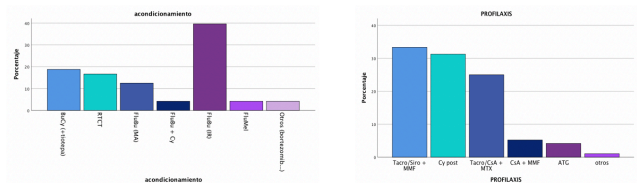


Figura 1. Principales acondicionamientos y profilaxis de EICH utilizados. Los pacientes que recibieron Cy post (haplo) se analizaron por separado, pese a haber recibido conjuntamente otros inmunosupresores. Bu: Busulfan; Cy: Ciclofosfamida; RTCT: radioterapia corporal total; Flu: Fludarabina; Mel: Melfalan. MA: mieloablative; IR: intensidad reducida. Tacro: Tacrolimus; Siro: Sirolimus; Cy post: Ciclofosfamida post trasplante; CsA: Ciclosporina; MTX: Metotrexato; MMF: Micofenolato de mofetilo.

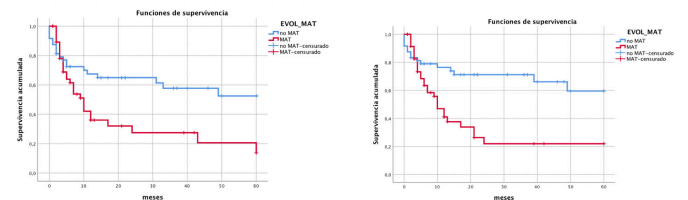


Figura 2. Gráficas de SLP y SG de los pacientes del grupo control (azul) y del grupo de casos (rojo)

Como factores de riesgo pre-trasplante, exclusivamente el ECOG mostró aumentar el riesgo de MAT (p=0,04), con un incremento del riesgo de 2,54 (IC95% 1,11-5,78). Respecto a los factores post-trasplante que aumentaron el riesgo de MAT destaca la EICH aguda grados II-IV (p=0,01), con una OR de 3,37 (IC95% 1,34-8,7).

Con una mediana de seguimiento de 10 meses en el grupo de casos, la supervivencia global (SG) a 5 años fue del 60% en el grupo control frente al 22% en el grupo de estudio (p=0,001). La supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años fue del 56% en el grupo control frente al 18% en el grupo de estudio (p=0,009). Estos datos se muestran en la *figura 2*.

Como potenciales factores de riesgo que disminuyeron la SG en el grupo de casos se identificaron la EICH aguda (p=0,04, HR 3,32 IC95% 1,5-3,78), el acondicionamiento mieloablativo (p=0,02) y el uso de Ciclofosfamida como parte del acondicionamiento (p=0,02).

La principal causa de muerte en los pacientes que desarrollaron MAT fue la progresión de la enfermedad (20%), seguido del EICH agudo (16,7%) y la etiología infecciosa (13,4%). Cabe destacar que ningún paciente falleció a consecuencia de EICH agudo en el grupo control.

Conclusión: La MAT es una complicación grave en relación al trasplante alogénico cuya incidencia se estima en un 2,4% en nuestra se-

rie. Tanto el ECOG pre-trasplante como el desarrollo de EICH grave post-trasplante incrementaron el riesgo de desarrollar dicha complicación, la cual disminuyó significativamente la SG y SLP.

PO-388

TRATAMIENTO CON CIDOFOVIR EN CISTITIS HEMORRÁGICA POR VIRUS BK TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Mena Santano Ana María¹, DIAZ AIZPUN CAROLA¹, MARTIN TELLEZ SANDRA¹, SANCHEZ BAZAN IRENE¹, CUESTA CASAS MARIA ANGELES¹

¹HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) corresponde a una opción curativa para pacientes con hemopatías malignas, entre otras afecciones, pero no podemos olvidar que debido a la inmunosupresión secundaria, las infecciones son una causa importante de morbi-mortalidad. Dentro de las víricas, cabe destacar la cistitis hemorrágica causada por el virus BK (BKV-HC). Como factores predisponentes tenemos: trasplante haploideéntico o donante no

emparentado, sangre periférica, acondicionamiento mieloablativo y el empleo de ciclofosfamida por daño directo al endotelio. Su tratamiento farmacológico se basa en cidofovir. Su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad en un 25-33% de los pacientes con una eficacia clínica y virológica entre un 66 y 86%.

Material Y Métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico. Se han incluido pacientes sometidos a aloTPH que hayan recibido hayan recibido al menos una dosis de cidofovir intravenoso o intravesical para el tratamiento de BKV-HC, entre los años 2017 a 2021. El tiempo de seguimiento mínimo fue de 6 meses desde la fecha de trasplante.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes, con una mediana de edad al trasplante de 46 años (rango 18-68), y 18 (58.1%) eran hombres. La leucemia aguda (n= 13, 41.9%) fue la principal indicación de TPH, el 58.1% (18) de los trasplantes fueron haploideénticos y un 74.2% (23) recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida. El 93% (29) de los pacientes recibió ciclofosfamida post- trasplante como profilaxis de enfermedad injerto contra receptor (EICR), y la combinación más frecuente fue con tacrolimus y micofenolato (n= 15, 48.4%). A pesar de esto, 14 pacientes (48.3%) desarrollaron EICR de cualquier grado. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1.

La mediana de tiempo para la aparición de los primeros síntomas de cistitis fue de 29 días (rango 3-85) tras la realización del aloTPH. El síntoma más frecuente de inicio fue disuria en un 55% (16) de los pacientes, y la mediana de grado de severidad fue de 2. Antes del tratamiento la mediana de carga viral de virus BK en orina fue de 190.036.000 copias/ml y 10 (32%) pacientes presentan >660.000.000.

Los pacientes recibieron una mediana de 1.5 dosis (rango 1-4) de cidofovir intravesical de 4mg/Kg, y 2 dosis (rango 1-7) de intravenoso con una mediana de dosis de 3mg/Kg (rango 1-5). 20 pacientes (74%) alcanzaron respuesta completa y la mediana de días desde el inicio del tratamiento a respuesta fue de 8 (rango 1-36) para los pacientes que recibieron cidofovir intravenoso, y 16 (rango 9-21) para cidofovir intravesical. Se detectó toxicidad renal de cualquier grado en un 24% (7) de los pacientes.

Conclusiones: - Nuestro estudio parece apoyar los principales factores de riesgo conocidos para el desarrollo de BKV-HC

- No existe un protocolo de tratamiento estándar y aprobado para BKV-HC. En nuestro estudio el uso de cidofovir aparece como una opción de tratamiento con tasas de eficacia y toxicidad comparable a lo reportado en la literatura.

- Se requieren estudios prospectivos aleatorizados para describir las estrategias de tratamiento óptimas de esta patología

PO-389

VALOR PREDICTIVO DE LA APARICIÓN DE MONOCITOSIS POSTRASPLANTE PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA

García Canale Silvia¹, Marrero Cepeda Cristina¹, Espigado Tocino Ildelfonso¹, Blázquez Goñi Cristina¹, Rodríguez Torres Nancy¹, Parody Porras Rocio¹, Delgado Serrano Javier¹, Reguera Ortega Juan Luis¹, Caballero Vazquez Teresa¹, Pérez-Simón Jose Antonio¹

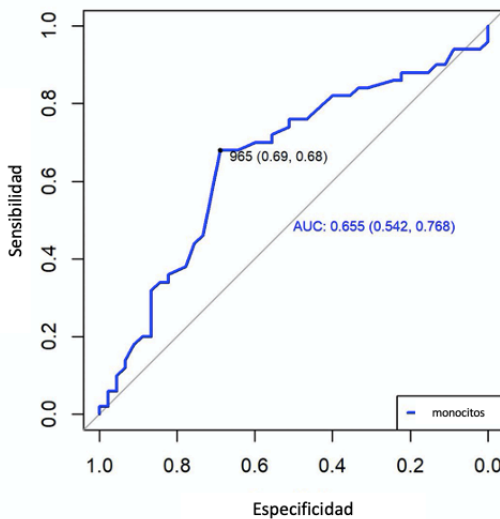
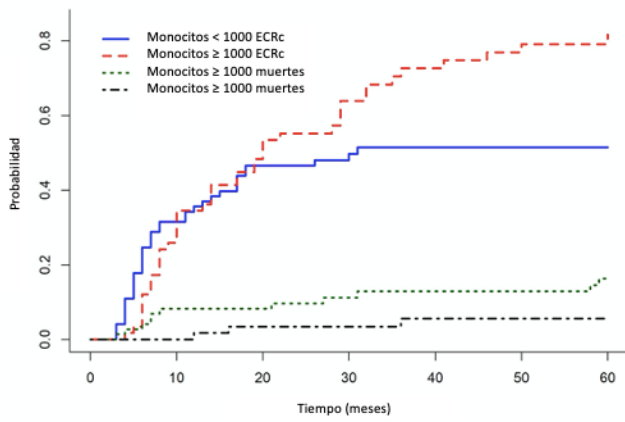
¹Huvr

Introducción: La base fisiopatológica de la enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) es la disregulación del sistema inmune que conduce a un proceso de activación linfocitaria T y B. Estos linfocitos B generan auto-anticuerpos y factores de crecimiento como CSF-1 que al interactuar con su receptor, localizado en los monocitos, provoca su activación y migración a tejidos, contribuyendo a la disregulación del sistema monocito-macrófago que, a su vez induce la activación de fibroblastos, depósito de colágeno y finamente fibrosis.^{1,2,3,4} Mientras que en la EICR aguda algunos se han identificado algunos biomarcadores útiles por su valor predictivo e incluso pronóstico, en la EICR crónica no ha sido posible identificar ninguno hasta la actualidad.⁴ En este estudio pretendemos demostrar el valor predictivo de la monocitosis postrasplante para el desarrollo de EICRc.⁵

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron características demográficas y clínicas, desarrollo de EICR y valores analíticos de monocitos, en un total de 201 sujetos con una mediana de seguimiento de 798 días. La cifra de monocitos se recogió a los 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 meses postrasplante así como el valor máximo de los intervalos de tiempo comprendidos entre ellos. Para la consideración de monocitosis se consideró una cifra de >1000x10⁶/μL.

Características Demográficas Y Clínicas

Edad (años), mediana (rango)	46 (18-68)
Género, n (%)	
Hombres	18 (58)
HCT-Cl, n (%)	
0	5 (16)
1	13 (42)
2	4 (13)
3	2 (6)
4	4 (13)
5	3 (10)
CMV D/R, n (%)	
POS/POS	25 (81)
POS/NEG	2 (6)
NEG/POS	3 (10)
NEG/NEG	1 (3)
Indicación TPH, n (%)	
LMA / LLA	13 (42)
SMD	5 (16)
LNH	6 (19)
EH	3 (10)
Otros	4 (13)
Tipo de donante, n (%)	
Haploideéntico	18 (58)
Emparentado idéntico	9 (29)
No emparentado	4 (13)
Fuente progenitores, n (%)	
Médula	12 (41)
Sangre periférica	17 (59)
Acondicionamiento, n (%)	
Mioloablativo	8 (26)
Intensidad reducida	23 (74)
Ciclofosfamida post-TPH, n (%)	29 (93)
Profilaxis EICR, n (%)	
Tacrolimus	10 (32)
Tacrolimus + MMF	15 (48)
Ciclosporina	6 (19)
Sirolimus	10 (32)
ATG	3 (10)
EICR, n (%)	81 (40.7)
EVOH, n (%)	3 (10)
Exitus, n (%)	15 (54)
MRT	5 (36)
Infecciosa	6 (43)
Recaída	2 (14)
Otros	1 (7)



Resultados: La incidencia acumulada de EICRc fue de 58% a 36 meses. La mediana de aparición de la EICRc fue de 286 días postrasplante. Para el análisis estadístico se consideró la recaída como riesgo competidor. La incidencia acumulada de EICRc entre los pacientes que habían desarrollado monocitosis fue de 51% frente a 72% entre aquellos que no la desarrollaron ($p < 0.0001$). El análisis ROC mostró una sensibilidad y especificidad de 0.542 y 0.768, respectivamente, para la monocitosis; siguiendo el modelo Fine-Gray, se demostró que la aparición de monocitosis al 8º mes postrasplante se relaciona con un incremento del riesgo de EICR crónica en 2,65 veces (95% CI 1,45-4,82, $p < 0,0015$).

Conclusiones: El desarrollo de monocitosis es un factor predictivo de EICRc a partir de los 8 meses postrasplante. Su aparición confiere 2,65 más riesgo de desarrollo de EICRc.

PO-390

“FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA: EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR REFRACTARIA A CORTICOESTEROIDES”

Martín Domínguez F¹, Prior Carmona A¹, Chiclana Rodríguez B¹, Blázquez Goñi C¹, Mingot-Castellano, ME¹, Andrades Molina CA¹, Escamilla Gómez V¹, Rodríguez Torres N¹, Pérez Ortega L¹, Pérez-Simón JA¹

¹UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

Introducción: La fotoquimioterapia o fotoféresis extracorpórea (FEC) se ha empleado en la enfermedad injerto contra receptor (EICR), tanto aguda (EICRa) como crónica (EICRc), describiéndose sistemas abiertos o cerrados, que pueden ofrecer un perfil diferente de costes y/o eficacia.

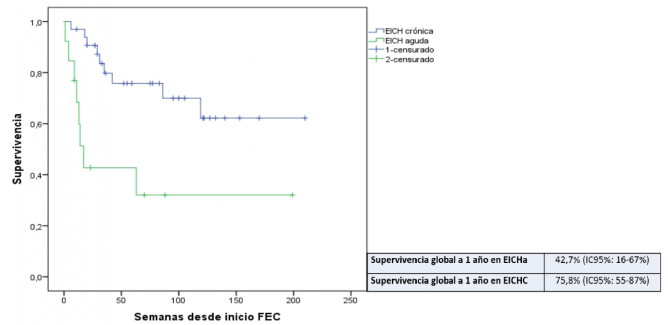


Figura 1: Curvas de supervivencia en EICR crónica y aguda (Log Rank test $p = 0,002$)

Métodos: Se analizan de forma retrospectiva los datos de 48 pacientes con EICRa o crónica sometidos a FEC en nuestro centro, entre julio de 2014 y mayo de 2022. El sistema de FEC empleado es Spectra Optia® (Terumo BCT®), con sistema de fotoactivación UVA PIT system® (MedTech solutions®). Se consignaron datos demográficos, clínicos y eventos adversos. El análisis estadístico se ha realizado empleando los paquetes estadísticos SPSS (versión 24.0).

Resultados: De los 48 pacientes con EICR, 15 tenían EICRa y 33 crónica; la mediana de edad fue de 42,5 años; el 67% de los pacientes eran hombres, un 49% tenían LMA y SMD; el 47,1% fueron sometidos a acondicionamientos mieloablativos y en el 100% se emplearon progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. El volumen procesado fue de 97,1 ml (rango 39-182), debiendo emplear venopunción periférica en un 29,1% de las ocasiones.

En cuanto a la EICRa, un 61,5% de pacientes tenían grado 4. La respuesta global fue del 51,5%, de los cuáles el 30,8% alcanzaron remisión completa (50% para formas cutáneas); ello permitió una reducción de las dosis de corticosteroides en el 38,5% de todos los pacientes.

En cuanto a la EICRc, un 36,5% correspondía a grados severos. La respuesta global fue del 51,3% (un 50% de respuestas en caso de afectación cutánea); ello permitió una reducción en las dosis de corticosteroides en el 45,4% de los casos.

En EICR aguda, fallecieron el 61,5%; la supervivencia global a 1 año fue de 42,7% con una mediana de 17 semanas de seguimiento. En EICR crónica, fallecieron el 27,3%; siendo la supervivencia global a 1 año del 75,8% y una mediana de 151 semanas de seguimiento (figura 1).

Conclusiones: La FEC puede considerarse una alternativa segura como tratamiento en EICR aguda y crónica refractaria a corticosteroides y ruxolitinib. Teniendo en cuenta su perfil de eficacia y toxicidad, podría ser una opción válida en pacientes con afectación exclusivamente cutánea.

PO-391

ANÁLISIS RESTROSPECTIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE RUXOLITINIB EN ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Domínguez Muñiz Óscar¹, Torrado Chedas Tamara¹, Nieto Vázquez Agustín¹, Winsnes Espen Arnesen¹, González Rodríguez Lucía¹, Rodríguez Esteban Carmen¹, Albo López Carmen¹

¹Hospital Álvaro Cunqueiro

Introducción: La enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICR) es la principal causa de morbilidad post-trasplante. El tratamiento de primera línea son los corticoides, aunque el 50% no alcanzan una respuesta adecuada. No existe un estándar de tratamiento en segunda línea y posteriores, siendo el ruxolitinib uno de los fármacos más utilizados en caso de escasa respuesta a corticoides.

Objetivos: evaluar la eficacia y seguridad de ruxolitinib en el tratamiento de EICRc.

Métodos: análisis retrospectivo de los pacientes que han recibido ruxolitinib como tratamiento de rescate para EICRc en nuestro centro entre enero de 2017 y junio de 2021. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS Statistics. La gradación de EICR se basó en la escala de severidad del National Institutes of Health (NIH). Los efectos adversos se gradaron según la Common Terminology Criteria (CTCAE) version 5.0

Resultados: fueron analizados un total de 14 pacientes, con una mediana de edad de 54 años, siendo la mayoría de ellos (78.6%) varones. La enfermedad subyacente más frecuente fue síndrome mielodisplásico (65.7%). El 78.6% de los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. La media de aparición de la EICRc fue de 21 meses tras el trasplante, y el tiempo medio de inicio de ruxolitinib fue de 44 meses post-trasplante. Prácticamente todos los pacientes tenían EICRc moderada (71.4%) o grave (21.4%). El órgano afectado con mayor frecuencia fue la piel en 64.3%. Los pacientes recibieron una media de 3 líneas de tratamiento previas al inicio de ruxolitinib, siendo los tratamientos más frecuentes prednisona (62.9%), tacrolimus (60%), sirolimus (60%) y fotoaféresis (65.7%). El 57.1% de los pacientes redujeron (n=2) o suspendieron los corticoides (n=4) o bien suspendieron otro inmunosupresor (n=2) gracias a la introducción de tratamiento con ruxolitinib. Las respuestas globales a 6 meses fueron del 64.3%, con respuestas completas (RC) en 42.9% y respuesta parcial (RP) en 28.6%. A los 12 meses, la respuesta global fue de 42.9%, con RC de 35.7% y RP 7.1%. Al año de tratamiento, se observó fallo del mismo en 35.7% de los pacientes. Las causas del fracaso del tratamiento fueron progresión de EICRc (n=4) y exitus (n=1). Los efectos adversos más frecuentes fueron las citopenias, afectando al 71.4% de los pacientes, aunque solo el 21.4% fueron de grado 3-4. La citopenia más frecuente fue la anemia en 42.9%, seguido de la neutropenia (65.7%) y la trombopenia (12.2%). El 42.9% de los pacientes padecieron un total de 9 procesos infecciosos que requirieron ingreso hospitalario, siendo la neumonía la más frecuente. Estas complicaciones infecciosas causaron el fallecimiento en 2 pacientes. Otros eventos adversos fueron: infección del tracto urinario que no requirió ingreso 2, reactivación de citomegalovirus 1, reactivación de virus herpes simple 1, trombosis venosa profunda 1, diarrea 1, atrofia cutánea 2 y folliculitis 2. Ninguno de estos efectos adversos obligaron a la suspensión del fármaco.

Conclusión: en nuestro análisis la tasa de respuesta obtenida con ruxolitinib es mayor del 50%, y se mantiene al año del tratamiento. Además de su efectividad, el ruxolitinib permite la reducción de dosis o incluso la retirada de medicación inmunosupresora. Ruxolitinib es un fármaco con un buen perfil de seguridad. Globalmente, solo 2 pacientes (14.3) fallecieron de complicaciones, lo cual es una mortalidad baja en una población de pacientes muy frágil e intensamente tratada.

PO-392

TRASPLANTE PULMONAR TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA. CASO CLÍNICO.

García Herce Cristina¹, Feijóo Monroy Samantha¹, Alonso Cabrero Alejandro¹, Figuera Álvarez Ángela¹

¹Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: La bronquiolitis obliterante (BO) es una complicación tardía del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH) con elevada morbi-mortalidad. Está considerada como parte del espectro de enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) afectando a aproximadamente 5% de los receptores de alo-TPH. El tratamiento de primera línea es la inmunosupresión, siendo el trasplante pulmonar la única opción terapéutica curativa para pacientes refractarios.

Métodos: Presentamos un caso clínico con trasplante pulmonar por BO tras alo-TPH.

Caso clínico: Mujer de 29 años diagnosticada de leucemia aguda mieloide (LAM) secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD) receptora de alo-TPH de hermano HLA-idéntico. Acondicionado con Ciclofosfamida (60mg/kg/día) y Bulsufán (3,2 mg/kg), infusión de sangre periférica el 16/11/2017. Profilaxis de la EICH con pauta de Metotrexato corto y Ciclosporina desde el día -1.

El período posttrasplante inmediato transcurrió sin incidencias, con buen injerto, quimerismo completo y sin presencia de EICH. Transcurridos 100 días posttrasplante, ante bajada de ciclosporina, presentó un cuadro subagudo de insuficiencia respiratoria y tos. Fue diagnosticada de tromboembolismo pulmonar (TEP). Además, en la espirometría mostraba predominio de patrón obstructivo con diagnóstico de BO. Recibió tratamiento anticoagulante y corticoterapia a dosis altas en pauta descendente. A los tres meses, la paciente requirió oxigenoterapia domiciliar. Posteriormente, ingresó en agosto por neumomediastino y en septiembre por infección respiratoria. Ante empeoramiento del cuadro respiratorio se aumentó inmunosupresión con prednisona, ciclosporina y fotoaféresis quincenal. El 18 de septiembre se suspendió ciclosporina por neurotoxicidad. Ante la falta de mejoría con corticoides y fotoaféresis y la imposibilidad de utilizar ciclosporina, se decidió iniciar Ruxolitinib el 15 de noviembre. En enero de 2019 acudió a urgencias en tres ocasiones por cuadro de tos y disnea, con aislamiento Influenza

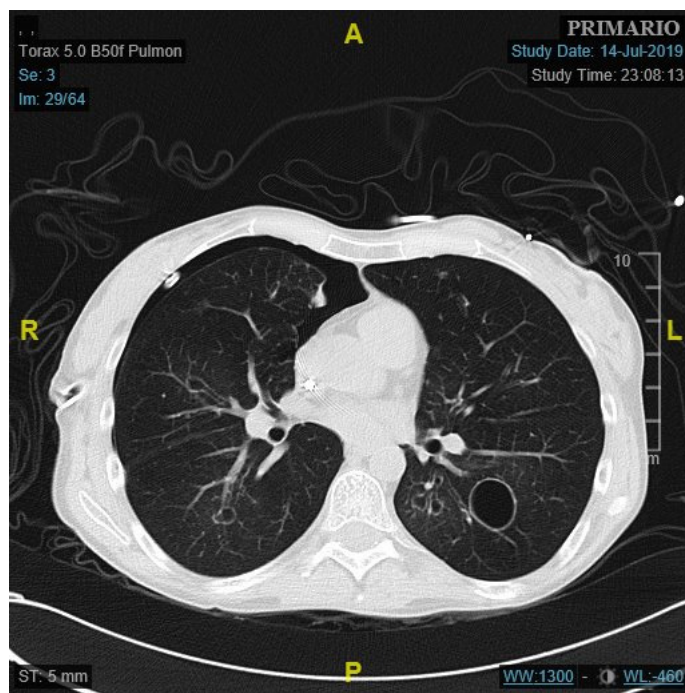


Imagen 1. TACAR antes del trasplante pulmonar.

A, sobreinfección por Coronavirus y colonización de la vía aérea por *Pseudomonas* sp. Se incrementó prednisona. En febrero ingresó por tos y fiebre presentando infección por *Aspergillus*. Se decidió suspender Ruxolitinib por efecto inmunosupresor. Ingresó en abril de 2019 por una recidiva de neumotórax masivo derecho con insuficiencia respiratoria y enfisema subcutáneo, con necesidad de intubación y colocación de tubo de tórax pleural. Fue aceptada como candidata a TPH pulmonar el 11/06/2019. En la última espirometría mostraba capacidad vital forzada (FVC) 62.8%, y volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) 18.2%. En tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) se objetivaba bronquiectasias cilíndricas y quísticas, y patrón en mosaico de predominio derecho (imagen 1).

El 30/08/2019 se realiza el trasplante pulmonar bilateral. Espirometría inmediatamente posterior FVC 60% y FEV1 64%, con mejoría progresiva. Tratamiento inmunosupresor con Tacrolimus y prednisona. Actualmente, tras 2 años y 9 meses se mantiene en respuesta completa hematológica, con saturación de oxígeno basal al 95%, sin requerimiento de terapia broncodilatadora y con una vida basal activa.

Conclusiones: En la actualidad, las indicaciones para trasplante pulmonar en pacientes con trasplante de médula ósea previo son restrictivas. Se establecen plazos de remisión continuada posttrasplante de las neoplasias hematológicas largas (>5años), y ausencia de colonización pulmonar por infecciones resistentes. Este tipo de pacientes de forma generalizada desarrollan insuficiencia respiratoria terminal en un plazo muy corto de tiempo, siendo el trasplante pulmonar la única arma terapéutica eficaz.

De este modo, según nuestra experiencia, este tipo de pacientes jóvenes con leucemias de muy alto riesgo y una terapia inmunosupresora posttrasplante ya establecida, podrían ser candidatos óptimos a trasplante pulmonar.

PO-393

DETECCIÓN DE LA CARGA MUTACIONAL DEL GEN U2AF1 MEDIANTE PCR CUANTITATIVA EN NEOPLASIAS MIELOIDES.

Collado Gisbert Noelia¹, Villamón Ribate Eva¹, Calabuig Muñoz Marisa¹, Tormo Díaz Mar¹, Ferrer Lores Blanca¹, Amat Martínez Paula¹, Hernández-Boluda Juan Carlos¹, Piñana Sánchez Jose Luis¹, García García Francisca¹, Pérez Martínez Ariadna¹, Hernani Morales Rafael¹, Solano Vercet Carlos¹, Martín Castillo Iván¹

¹Hospital Clínico Universitario Valencia

Introducción: El gen U2AF1 codifica un factor de splicing del ARN crítico en la regulación del ciclo celular. Las mutaciones de U2AF1 se lo-

Tabla 1. Cebadores y sondas TaqMan empleadas en cada ASO-qPCR.

Cebador	Secuencia (5'-3')	Tª Annealing (°C)
U2AF1_S34F	F: TGATAGTGTATGTCATGCTGCTG Rwt: CGGTTTATTGTGCAACCGAG Rmut: CGGTTTATTGTGCAACCCAA Sonda: 6FAM-CCATGTGTTTATGATATCTTC-CCAGC-TAMRA	60
U2AF1_Q157P	F: GTGAAGAAGATGCGGAAAAG Rwt: CTCACCTACCCCATCTCATAC Rmut: CACTCACCCCATCTCATTGC Sonda: 6FAM-TTTAATGGACAGCCGATC-CACG-TAMRA	67
U2AF1_Q157R	F: GTGAAGAAGATGCGGAAAAG Rwt: CTCACCTACCCCATCTCATAC Rmut: CACTCACCCCATCTCATTGC Sonda: 6FAM-TTTAATGGACAGCCGATC-CACG-TAMRA	60

Tabla 2. Características clínicas y moleculares de los siete pacientes analizados.

Patología	Cariotipo	Edad	U2AF1 (VAF)	Otras mut.	Tratamiento	Acond. pre-TPH	Tipo TPH
P1 SMD-EB-2	46,XY,add(4)(pter)	61	S34F (>44%)	-	FLAG-Ida	NM RCm	Fam. HLA idéntico
P2 MFS	46,XY,del(20)(q13)	62	S34F (29,9%)	JAK2, ASXL1	-	NM RCm	Fam. HLA idéntico
P3 LMA	46,XY	53	S34F (>44%)	RUNX1	CETLAM <70 años	NM RC (EMR-)	No fam. HLA idéntico
P4 MFP	No metafases	61	Q157P (>41%)	JAK2, ASXL1	-	NM	Fase precoz Fam. haploidéntico
P5 SMD-EB-2	46,XY	68	Q157R (>43%)	ASXL1	Azacitidina	NM RP	Fam. haploidéntico
P6 MFP	46,XX,del(20)(q12)	63	Q157R (>43%)	JAK2, EZH2	Ruxolitinib	NM	Fase crónica No fam. HLA idéntico
P7 LMA	46,XX,del(7)(q31)	45	Q157R (>43%)	CBL	CETLAM <70 años	M RC (EMR+)	No fam. HLA idéntico

SMD-EB-2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; MFS: mielofibrosis secundaria; LMA: leucemia mieloide aguda; MFP: mielofibrosis primaria; LMA: LMA secundaria a terapia; VAF: variant allele frequency; mut.: mutaciones; FLAG-Ida: fludarabina-clarabina; Acond.: acondicionamiento; NM: no mieloblastivo; M: mieloblastivo; RC: respuesta completa; RCm: RC morfológica; RP: respuesta parcial; EMR: enfermedad mínima residual; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos; Fam.: familiar; HLA: antígeno leucocitario humano.

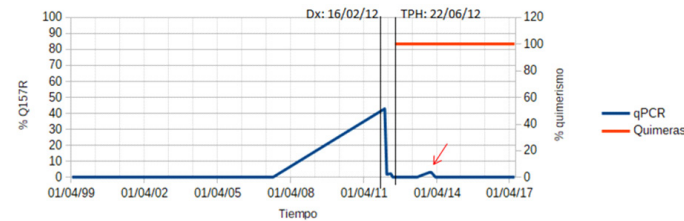


Figura 1. Variación en el tiempo de la carga de la mutación Q157R y del porcentaje de quimerismo de células del donante. Se observa la máxima carga mutacional al momento del diagnóstico (Dx), su reducción previa al trasplante (TPH), así como su detección post-TPH durante un corto período de tiempo.

calizan en los hotspots S34 y Q157 y son frecuentes en neoplasias mieloides (5-10%). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento curativo en estas neoplasias, sin embargo, es necesaria la monitorización post-TPH para la detección precoz de recaídas. El análisis de microsatélites Short Tandem Repeats (STR) es el gold standard actual para el estudio del quimerismo post-TPH, no obstante la PCR cuantitativa (qPCR) es más sensible y puede adelantar la detección de una recaída. **OBJETIVO:** Desarrollar un método nuevo y eficaz de qPCR para el seguimiento pre- y post-TPH de neoplasias mieloides con U2AF1 mutado. **MÉTODOS:** Se diseñaron tres PCR alelo-específicas cuantitativas (ASO-qPCR) para detectar las mutaciones de U2AF1 S34F, Q157P y Q157R. Los cebadores y sondas TaqMan diseñadas junto a las temperaturas de annealing empleadas se muestran en la Tabla 1. Los ensayos se realizaron en un LightCycler® 480 (Roche Diagnostics) y cada reacción contenía 300 nM de cada cebador, 200 nM de la sonda, 1x del LightCycler® 480 Probes Master (Roche Diagnostics) y 20 ng de ADN genómico. El programa de qPCR empleado fue: 10 minutos a 95°C, seguido de 50 ciclos de 95°C por 15 segundos, 60/67°C por

60 segundos y 72°C por 1 segundo. Todas las muestras se analizaron por triplicado junto a tres controles sin mutación. Se analizó también el quimerismo post-TPH mediante STR con el kit Mentye® Chimerica® PCR Amplification Kit (Biotype). **RESULTADOS:** A partir de 3 muestras de ADN con U2AF1 mutado a frecuencia alélica (variant allele frequency, VAF) conocida (S34F: 44%; Q157P: 41%; Q157R: 43%) se realizaron diluciones seriadas y se obtuvo una curva patrón para cada mutación, determinándose además la sensibilidad de cada ASO-qPCR: S34F, =0,70%; Q157P, =0,15%; Q157R, =1,30%. Posteriormente, se analizaron las muestras disponibles (pre y post-TPH) de 7 pacientes con neoplasias mieloides y U2AF1 mutado (Tabla 2). Al diagnóstico, todos los pacientes presentaron una VAF superior al 25%. Después de los tratamientos y/o acondicionamientos pre-TPH se confirmó la reducción de la VAF en todos los casos. A excepción de los pacientes 5 y 6 que presentaron mortalidad asociada al TPH, el resto mostraron post-TPH un quimerismo completo de células del donante y no recayeron en la enfermedad. El paciente 7 presentó en tres muestras post-TPH enfermedad mínima residual positiva por citometría (>0,1%), con el mismo fenotipo que en el momento del diagnóstico (CD45+, CD34+, CD13+, CD11b-, CD33+, CD117+ y HLA-DR++), muestras en las que también se detectó por qPCR la mutación Q157R a baja VAF (1,5-3%; Figura 1). **CONCLUSIÓN:** En el presente trabajo desarrollamos un método rápido, específico y sensible para la detección de las mutaciones más frecuentes de U2AF1 que resultaría útil en la monitorización de la carga mutacional después del tratamiento, así como en el seguimiento post-TPH para una detección precoz de recaídas.

SEHH - TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

PO-394

INMUNOFENOTIPO Y ESTUDIO DE LAS CELULAS B REGULADORAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CITOPENIAS INMUNES

González-Forster E¹, Luo Y^{2*}, Deya A³, García A³, Vlaga A⁴, Ruiz-Llobet A⁵, Solsona M¹, Mesegué M¹, Berruero R¹, Alsina L¹

¹Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España. Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (IRP-HSJD), Barcelona, Spain.; ²Allergy and Clinical Immunology Department, Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona, Spain. Clinical Immunology Unit, Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, Barcelona, Spain. Study Group for Immune Dysfunction Diseases in Children (GEMDIP), Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona, Spain.; ³Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu. Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (IRP-HSJD), Barcelona, Spain.; ⁴Immunology Department, Centre of Biomedical Diagnosis, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.; ⁵Unidad Integrada de Inmunología Clínica Sant Joan de deu-Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: Las células B reguladoras (Breg), definidas como CD19+CD24hiCD38hi son importantes en la homeostasis inmunitaria y la tolerancia a los antígenos propios. Estudios recientes refieren que un descenso de las Breg puede ser determinante en el desarrollo de enfermedades inmunomediadas. Sin embargo, no existen valores de referencia de las Breg en la población pediátrica y no han sido estudiadas en el contexto de citopenia inmunitaria en niños. Además, un subgrupo específico de pacientes con citopenias inmunes puede presentar una inmunodeficiencia primaria (IDP) subyacente, que podría detectarse por un inmunofenotipo patológico al debut.

Objetivo: Realizar un análisis retrospectivo de los parámetros inmunitarios y clínicos, en pacientes pediátricos que presentan citopenias inmunes crónicas, que puedan sugerir una IDP subyacente, con especial énfasis en la población de Breg. Seleccionamos pacientes con: Síndrome de Evans (SE), anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y trombocitopenia inmune (PTI) crónicas.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional de pacientes <18 años con diagnóstico de SE, AHAI y PTI crónica en el Hospital Sant Joan de Déu entre Julio 2008 y Julio 2021 con estudio inmunológico completo (subpoblaciones T y B, incluyendo Breg, dosificación de inmunoglobulinas). Asimismo, se analizó una cohorte de 73 sujetos sanos <18 años

con el fin de obtener valores de normalidad de linfocitos Breg. Se realizó análisis estadístico mediante SPSS.

Resultados: Se incluyeron un total de 21 pacientes: 7 SE, 2 AHAI y 12 PTI crónica. Tiempo medio de seguimiento fue de 53.9 meses (DS 40.7 meses). La media de edad al diagnóstico era de 8 años (DS 4.36) y 12 eran niñas. Presentaban antecedentes familiares de enfermedad inmunodeficiencia común variable IDCV y uno de lupus eritematoso sistémico LES. En el estudio basal se observó linfopenia en 4/21 pacientes, subpoblaciones linfocitarias alteradas en 6/21 pacientes e hipogammaglobulinemia en 5/21 pacientes. Se observaron alteraciones en las subpoblaciones linfocitarias T en 5/21 pacientes y en las subpoblaciones linfocitarias B en 10/21 pacientes. Dichas alteraciones llevaron al diagnóstico de IDP en 2 pacientes. Se observaron linfocitos Breg bajos (<p5 de la población sana analizada) en 3 pacientes; una paciente con PTI crónica con IDCV tipo IKAROS y una paciente con SE, ambas en tratamiento con micofenolato, y una paciente con PTI crónica que respondió a análogos de la trombopoyetina. Observamos valores elevados de linfocitos Breg (>p95 en población sana) en 6 pacientes. Presentaron resolución 13/21 pacientes a los 35.3 meses desde el debut (DS 34.6). De éstos, 7 habían sido tratados con inmunosupresores (micofenolato, rituximab y/o inmunoglobulinas ev) y solo uno actualmente presenta resolución mantenida tras la retirada del tratamiento.

Conclusiones: En nuestra serie los antecedentes familiares, la hipogammaglobulinemia (en especial el déficit de IgA) y las alteraciones de las subpoblaciones linfocitarias se observan en casi 1/3 de los pacientes, si bien <10% fueron diagnosticados de IDP. Con los datos disponibles no podemos concluir que las poblaciones Breg se encuentren disminuidas de forma predominante en este grupo de pacientes; llama la atención un subgrupo de pacientes con linfocitos Breg elevados. La realización de estudios prospectivos que evalúen el perfil inmunológico de los pacientes con citopenias inmunes crónicas ayudará a definir patrones sugestivos de IDP y el impacto de las Breg en la evolución de las citopenias inmunes.

PO-395

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA REFRACTARIA

Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Moles Guerrero María del Mar¹, Murillo Cortés, Victoria Minerva¹, Martínez Lázaro, Beatriz¹, Moreno Chulilla, Jose Antonio¹, Palomera Bernal Luis¹

¹HCU Lozano Blesa

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una microangiopatía trombótica secundaria a la disminución de los niveles de ADAMTS13, se debe a la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13. El tratamiento de la PTTa consiste en la realización de intercambios plasmáticos (RP), corticoides y, en los casos necesarios, caplacizumab y Rituximab. Existe una proporción de pacientes refractarios a tratamiento habitual, esto puede ocurrir por ausencia de recuperación de cifras de plaquetas, LDH elevada, ausencia de respuesta clínica o biológica (en los que se mantienen niveles bajos de ADAMTS13), esto ocurre entre el 5 y 10% de los casos; el nivel bajo de ADAMTS13 es un factor predictor de recurrencia de PTTa, de modo que el reconocimiento e intensificación del tratamiento en estos pacientes es crucial. El Rituximab puede administrarse en pacientes en remisión clínica, pero con disminución de la actividad de ADAMTS13 pudiendo inducir la normalización de los niveles y evitar la recaída. El caplacizumab es un nanoanticuerpo bivalente humanizado que inhibe la adhesión plaquetaria mediada por los multímeros de FvV, está indicado como tratamiento de primera línea, pero también se postula como una posibilidad en pacientes con niveles bajos de ADAMTS13 tras finalizar caplacizumab, de modo que se recomienda intensificar el tratamiento y continuar con dicho fármaco hasta restablecer la actividad de ADAMTS13. El tratamiento de 2ª línea de la PTTa refractaria no está bien definido; se propone el uso de vincristina o bortezomib. Actualmente existen estudios que examinan ADAMTS13 recombinante humano; se está evaluando su papel en la profilaxis y tratamiento de PTT congénita; aunque existen datos que sugieren eficacia en PTTa ya que anularía los autoanticuerpos anti-ADAMTS13.

Método: Se presenta el caso de una paciente con múltiples recaídas de PTTa y ADAMTS13 persistentemente bajo.

Resultados: Mujer de 16 años, sin antecedentes de interés. Presenta episodio de trombocitopenia, anemia y hematomas sin otros datos analíticos o clínicos, se diagnostica inicialmente de PTI y se trata con

corticoides objetivándose recuperación completa; se solicita la dosificación de ADAMTS13 cuyo resultado llega a posteriori: 3.9% y anticuerpos anti-ADAMTS13 negativos. Tres meses después presenta nuevo episodio, ADAMTS13 <0.5% y anticuerpos >99U/B, diagnosticándose PTTa; se instaura tratamiento con RP y corticoides, resolviéndose completamente el cuadro. Presentó un tercer, 4º y 5º episodios que fueron tratados de la misma forma, asociando en el último Rituximab. En 2021 sufre nueva recaída, ADAMTS13 <0.5% con anticuerpos indetectables debido al efecto prozona, se inicia tratamiento con corticoides, RP, caplacizumab y nuevo ciclo de Rituximab x4 dosis semanales. Se produjo resolución clínica completa y recuperación analítica. Los niveles de ADAMTS13 fueron seriados semanalmente, tras finalizar caplacizumab continuaba con ADAMTS13 0% y Ac-antiADAMTS13 119 UB. Se instauró tratamiento preventivo con plasma fresco congelado semanal al inicio, quincenal, y finalmente fue retirado. Actualmente se encuentra en régimen de tratamiento con Rituximab bimensual y 7 meses después de la resolución del cuadro, se realiza seguimiento regular de ADAMTS13 (siempre <0.5%) y de Ac que permanecen persistentemente positivos >100U/B.

Conclusiones: El uso de Rituximab preventivo tiene un papel establecido en el tratamiento de la PTTa refractaria, sin embargo, siguen existiendo casos refractarios a este. El uso de terapias sucesivas no está bien definido, y depende de la experiencia del centro por lo que sería importante continuar investigando; además, la aparición de nuevas terapias como ADAMTS13 recombinante podría mejorar el pronóstico de estos pacientes.

PO-396

USO Y DISCONTINUACIÓN DE AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN PACIENTES CON PTI EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Martinez Vázquez Celia¹, Villafuerte Gutiérrez, Paola¹, Motornaya Galina², Gil Fernández, Juan Jose¹, Barbaño Acevedo Gómez María³

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares; ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.; ³Universidad de Sevilla

Introducción: El uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA, romiplostim y eltrombopag) ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la trombopenia inmune primaria (PTI). Su administración como terapia de mantenimiento de segunda línea se ha extendido en los últimos años con un mejor perfil de seguridad respecto a la esplenectomía manteniendo altas tasas de respuestas. Existe un interés creciente por el estudio de la discontinuación de estos fármacos, no hay evidencia suficiente para estandarizar su suspensión. Realizamos un análisis del uso de romiplostin y eltrombopag, así como una evaluación de la respuesta y de la discontinuación tras los mismos.

Material Y Metodos: Estudio descriptivo retrospectivo, unicéntrico de pacientes diagnosticados de PTI en nuestro centro entre 2010 y 2022 que recibieron tratamiento con TPO-RA. Se analizaron: datos demográficos, las tasas de respuesta y su discontinuación. Se definió respuesta como un aumento de plaquetas de más de 30x10⁹/L con duplicación de la cifra basal; respuesta completa cifras de más de 100x10⁹/L en cualquier momento de la evaluación y respuesta completa sostenida más de 100x10⁹/L a los 12 meses. Se evaluó la discontinuación con una revisión

Tabla 1: Análisis Demográfico

	Romiplostin n=35	Eltrombopag n=61	Total n=96
Sexo	Mujeres (21/35):60%	(35/61):57,3%	(56/96):58,3%
	Hombres (14/35):40%	(26/61):42,7%	(40/96): 41,7%
Edad al dx (mediana, años)	48 (32-63)	55 (35-72)	52 (34-69)
Tiempo desde dx hasta inicio de tto (mediana, meses)	22 (1-76)	11,5 (1-70)	15 (1-72)
Tiempo de tto (mediana, meses)	20 (3-32)	9 (1-28)	11 (2-31)

Ttos pre- vivos	Corti- coides	(34/35):97,1%	(61/61): 100%	(95/96):99%
	Inmu- noglob- ulinas	(24/35):68,6%	(28/61): 45,9%	(52/96):54,2%
	Romi- plostin	(3/35):8,6%	(4/61):6,6%	(7/96): 7,3%
	Eltrom- bopag	(15/35):42,9%	(4/61):6,6%	(19/96):19,8%
	Ritux- imab	(7/35):20%	(1/61):1,6%	(8/96):8,3%
	Vincris- tina	(1/35):2,9%	(2/61):3,3%	(3/96):3,1%
	Oset- almivir	(0/35):0%	(0/61):0%	(0/96):0%
	Ciclo- sporina	(2/35):5,7%	(1/61):1,6%	(3/96):0%
	Dapso- na	(5/35) 14,3%	(0/61):0%	(5/96):5,2%
	Azatio- prina	(1/35):2,9%	(2/61):3,3%	(3/96):3,1%
	Mi- cofeno- lato	(1/35):2,9%	(0/61):0%	(1/96):1%
	Da- nazol	(5/35):14,3%	(5/61):8,2%	(10/96):10,4%
	Esple- nec- tomía	(10/35):28,6%	(5/61): 8,2%	(15/96):15,6%
	Ttos posteriores	Corti- coides	(11/35):31,4%	(17/61): 27,9%
Inmu- noglob- ulinas		(12/35):34,3%	(20/61):32,8%	(32/96):33,3%
Romi- plostin		(3/35):8,6%	(14/61):23,0%	(17/96):17,7%
Eltrom- bopag		(5/35):14,3%	(2/61)3,3%	(7/96):7,3%
Ritux- imab		(2/35):5,7%	(3/61):4,9%	(5/96):5,2%
Vincris- tina		(2/35):5,7%	(1/61):1,6%	(3/96):3,1%
Oset- almivir		(1/35):2,9%	(1/61):1,6%	(2/96):2,1%
Ciclo- sporina		(2/35)5,7%	(0/61):0%	(2/96):2,1%
Dapso- na		(1/35):2,9%	(0/61):0%	(1/96):1%
Azatio- prina		(0/35):0%	(0/61):0%	(0/96):0%
Mi- cofeno- lato		(0/35):0%	(0/61):0%	(0/96):0%
Da- nazol		(0/35):0%	(4/61):6,6%	(4/96):4,2%
Esple- nec- tomía		(9/35): 25,7%	(11/61):18,0%	(20/96):20,8%

TABLA 2: EVALUACIÓN DE RESPUESTA

	Respuesta	Respuesta 2 meses	Respuesta completa	Respuesta sostenida
Romiplos- tin	(34/35): 97,1%	(31/34): 91,1%	(30/35):85,7%	(18/28):64,3%
Eltrom- bopag	(48/54): 88,9%	(38/46): 82,6%	(43/53): 81,1%	(33/47):70,2%
P=	(0,350)	(0,717)	(0,794)	(0,686)

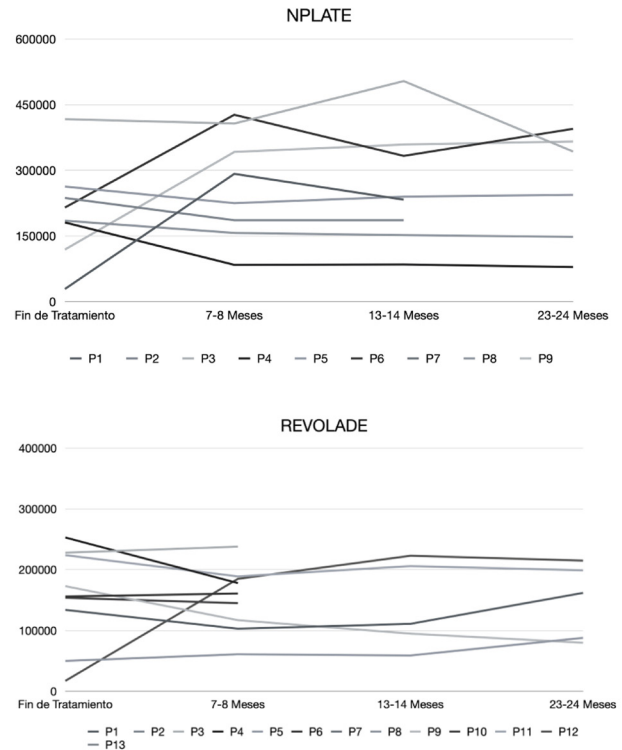


IMAGEN1: Grafica de las cifras de plaquetas (en mm3) tras la suspensión de Romiplostin (N-plate) y Eltrombopag (Revolade).

Resultados: Se analizaron 96 pacientes, 35 en el subgrupo de romiplostin y 61 en el de eltrombopag, las características demográficas, edad al diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de tratamiento y duración del mismo se muestran en Tabla 1. Se pautó como terapia de mantenimiento en un 88,57% en el grupo de romiplostin; 93,44% en el grupo de eltrombopag mientras que en un 11,43% y en un 6,55% se indicaron previo a una intervención quirúrgica respectivamente.

En un 97,1% y en un 100% se administró romiplostin y eltrombopag como tratamiento de segunda línea, en un 28,6%, en un 8,2% respectivamente tras esplenectomía. En el subgrupo de romiplostin y el trombopag un 45,7% y un 39,3% recibieron más líneas de tratamiento (Tabla 1). Las tasas de respuesta se muestran en Tabla 2, no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos.

Se discontinuó el tratamiento en un 25,7% y en un 21,3% en la cohorte de romiplostin y eltrombopag respectivamente sin diferencias significativas entre ambos fármacos (p=0,668), manteniendo cifras de plaquetas estables de más de $50 \times 10^9/L$ durante la monitorización de dos años (Imagen 1).

Conclusiones: Los TPO-RA son fármacos con altas tasas de respuesta. La discontinuación puede ser una estrategia segura.

PO-397

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA Y TRATAMIENTO CON AR-TPO MEDIANTE UNA INTERVENCIÓN INTEGRAL EN EL PROCESO ASISTENCIAL

de cifras de plaquetas durante los 2 años posteriores a la suspensión. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete IBM SPSS Statistics v. 26.0. Las variables cuantitativas se expresan con mediana y rango intercuartílico y proporciones mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Astibia Mahillo Beatriz¹, Parro Martín M Ángeles¹, Moreno Jiménez Gemma¹, Montero Llorente Beatriz¹, Jiménez Martín Ana¹, Lario Arribas Ana¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Vallés Carboneras Ana¹, Tenorio Núñez María Concepción¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Pérez Lamas Lucía¹, Álvarez Díaz Ana¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes como se ha puesto de manifiesto mediante diversas herramientas de medición de calidad de vida, genéricas y específicamente desarrolladas en el ámbito de la PTI. La necesidad de visitas sucesivas al hospital en los pacientes en fase persistente y crónica en tratamiento con análogos del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) pueden suponer una merma adicional. Por este motivo, los servicios de Farmacia Hospitalaria y Hematología en nuestro centro pusieron en marcha una estrategia de intervención en el proceso asistencial integrando la dispensación domiciliar de la medicación y coordinando el seguimiento y atención por ambos facultativos con soporte de telemedicina. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto en los pacientes con PTI manejados mediante este modelo asistencial frente al habitual.

Métodos: Estudio observacional en el que se incluyeron todos los pacientes con PTI en fase persistente o crónica, en tratamiento con eltrombopag y romiplostim a 1 de marzo de 2022. Para la evaluación de la calidad de vida, se completó telefónicamente el cuestionario SF36 validado al español. Se realizó asimismo una encuesta de satisfacción sobre el programa de dispensación domiciliar y las consultas de telemedicina (5. Muy bueno – 0. Muy malo, puntuación positiva = 4).

Resultados: Se incluyeron un total de 27 pacientes en los cuales se pudo completar el registro de datos (N=27/32, no se pudo realizar el

cuestionario a 5 pacientes por imposibilidad de contacto). La mediana de edad fue de 65 años (21-89), siendo el 55% de ellos varones. En la cohorte global analizada, el dominio mejor valorado del SF36 fue el rol emocional (promedio 85.1%), seguido de la función social (79.6%) y el rol físico (75%). El peor valorado fue la salud general (54%), seguida de la transición de salud y la vitalidad (58.3% y 64.2%, respectivamente). La mayor diferencia en cuanto al sexo se objetivó en el rol emocional, con peor puntuación promedio en hombres (77.7% vs 94.4%, $p=0.1$). Los pacientes tratados con eltrombopag tendieron a presentar mejores puntuaciones en función física que aquellos con romiplostim (78.2% vs 60%), si bien esta diferencia no fue significativa. Con respecto al resto de la cohorte, el grupo de pacientes que recibe la medicación a domicilio (n=15) presentó peores puntuaciones en función física (93.7% vs 56%, $p=0.001$) y dolor (80.2% vs 58.3%, $p=0.03$). El 100% de los encuestados que recibe la medicación a domicilio valoró positivamente este servicio. El 87.5% de los pacientes consideró que la disponibilidad de consultas médicas telefónicas presenta un impacto positivo en su calidad de vida.

Conclusiones: La evaluación de la calidad de vida en nuestra serie de pacientes con PTI confirma el deterioro que presentan en distintas dimensiones, particularmente en las áreas de salud general, transición de salud y vitalidad. La distribución de medicación a domicilio se postula como una iniciativa de mejora asistencial en pacientes con PTI que presenten peor perfil en función física y dolor. La telemedicina representa otra herramienta, con alto grado de satisfacción, que permite optimizar y garantizar la continuidad asistencial en estos pacientes. Las herramientas de medición de calidad de vida pueden ser de utilidad para seleccionar a los pacientes que se benefician en mayor medida de estos modelos asistenciales.

LXIV CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

38th WORLD CONGRESS OF THE ISH

Barcelona, 6-8 de octubre, 2022

SEHH - BANCO DE SANGRE Y PRÁCTICAL TRANSFUSIONAL

PB-001

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CON TEST DE COOMBS DIRECTO NEGATIVO EN PACIENTE CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

Gradim Mariana¹ Loureiro Ana¹ Alves José¹ Soares Diogo¹ Rosales Maria¹ Moreira Cláudia¹ Mariz José¹ Santos Luísa¹

¹Instituto Português de Oncologia do Porto

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) se caracteriza por la destrucción de eritrocitos, con la consiguiente disminución del valor de hemoglobina (Hb), mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria. Cerca del 70-80% de los casos están asociados a anticuerpos que reaccionan a temperatura corporal, típicamente IgG, que pueden fijar o no complemento. El test de coombs directo (TCD) permite detectar la unión de IgG o C3d a la membrana eritrocitaria, sin embargo el 5-10% de las AHAI presentan TCD negativo.

Caso clínico: Mujer de 70 años de edad, seguida en consulta de Oncología por adenocarcinoma de recto diagnosticado en 2014, tratado con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Con antecedentes de enfermedad renal crónica y Síndrome de Gilbert genéticamente confirmado. Presentaba un cuadro de anemia macrocítica, con déficit de ácido fólico y vitamina B12 que fue corregido con suplementación, pero sin resolución de la anemia.

En agosto de 2021, por agravamiento del cuadro clínico con astenia e ictericia, fue referenciada a la consulta de Hematología para estudio. Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2, entre los que destacan: anemia con reticulocitosis, bilirrubina total/directa (BT/BD) aumentadas, valor de haptoglobina disminuido y estudio inmunohematológico con TCD negativo, escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) negativo en Liss/Coombs y panreactivo en medio enzimático, con identificación no conclusiva. Dada la sospecha clínica de AHAI, se realizó EAI en el eluido, cuyo patrón de reacción fue concordante con probable autoanti-e. Considerando el cuadro clínico y analítico compatible con AHAI TCD (-), la paciente inició tratamiento con prednisolona 1 mg/kg/día, con normalización del valor de Hb, sin necesidad de soporte transfusional. Posteriormente, con la reducción de la dosis del corticoesteroide, hubo recurrencia del cuadro de hemólisis por lo que realizó tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD20-rituximab una vez por semana durante 4 semanas, con mejoría clínica y analítica [Abril de 2022: Hb 12.8 g/dL, reticulocitos 4.7% (174200 x 10³/uL), BT/BD 1.81/0.32 mg/dL, lactato deshidrogenasa (DHL) 432 U/L, haptoglobina 43.3 mg/dL]. En Mayo de 2022 ingresó por cuadro suboclusivo en contexto de nueva masa pélvica cuya biopsia fue compatible con carcinoma neuroendocrino y falleció por sepsis.

Conclusión: La AHAI con TCD negativo puede estar asociada a situaciones de baja densidad de anticuerpos IgG unidos a los eritrocitos (inferior al límite de detección del TCD), anticuerpos IgG de baja afinidad, anticuerpos de tipo IgA o IgM. En estos casos, la sensibilidad del

TCD puede ser optimizada utilizando técnicas de laboratorio adicionales, como por ejemplo el TCD monoespecífico (anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM) y el EAI en el eluido. Este caso es ilustrativo de la importancia de la sospecha y reconocimiento de la AHAI TCD (-). La contextualización del estudio inmunohematológico con la historia clínica permitió establecer el diagnóstico en tiempo útil e instituir terapéutica, mejorando el estado clínico de la paciente.

Tabla 1. Resultados del estudio analítico inicial.

Hemograma	Hb	9.0 g/dL (11.5-16.5)
	VCM	111.8 fl (76.0-96.0)
	Reticulocitos	321800 x 10 ³ /uL (47000-152000); 13.5 %
Bioquímica	BT/BD	4.1/0.58 mg/dL (<1 / <0.25)
	DHL	405 U/L (67-248)
	Tasa de filtración glomerular	64.4 mL/min
	Saturación de transferrina	38.8%
	Eritropoyetina, ácido fólico, vitamina B12	Normales
	Haptoglobina	< 5.83 mg/dL (36-195)
Estudio de autoinmunidad	Anticuerpos anti-nucleares	Positivos
Aspirado medular	Hiperplasia eritroide y exclusión del clon de HPN por citometría de flujo	

Tabla 2. Resultados del estudio inmunohematológico (técnica de aglutinación en microtubo-gel).

TCD poliespecífico (anti-IgG+C3d)	Negativo
TCD monoespecífico (anti-IgG, IgA, IgM, C3d, C3c)	Negativo
EAI	Negativo en Liss/Coombs y panreactivo en papaína
Identificación de anticuerpos (con panel de 11 células)	No conclusivo
EAI en el eluido	Probable autoanti-e

PB-002

ANÁLISIS DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL HABITUAL DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES EN UN HOSPITAL DE NIVEL 2

Sánchez Romero I¹, Calama Ruíz-Mateos V¹, Gómez Rosa M¹, Ruíz Calderón A¹, Couto Caro C¹

¹Hospital de Valme

Introducción: El soporte transfusional en la práctica clínica diaria es frecuente convirtiéndose en una herramienta más en el tratamiento sintomático de los pacientes. Los hemocomponentes son un recurso limitado que depende de la donación altruista y voluntaria por lo que es esencial su uso racional.

En nuestro centro, durante 2020, la tasa de transfusión de concentrados de hematies [CH por 1000 habitantes-año] fue de 22.8 por debajo de la tasa observada en otros países europeos.

Objetivos: Describir y analizar la epidemiología y práctica transfusional de concentrados de hematies (CH) en un hospital de nivel 2.

Material y métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional de pacientes transfundidos en nuestro centro en el mes de Enero de 2020 (previo a la pandemia SARS-CoV-2). Los datos se extrajeron del programa transfusional E-Delphyn y módulo clínico Diraya.

Resultados: Se transfundieron en dicho periodo un total de 278 pacientes. El 70% asociaban 1 factor de riesgo (edad > 65 años, antecedente de patología cardiopulmonar ó vascular). Sólo el 25% presentaba la edad como único factor de riesgo.

El valor medio hemoglobina (Hb) del paciente en el momento de la toma de decisión para transfundir fue de 7.7 g/dl (rango 3.1-13). La media de CH recibidos fue de 2 (rango 1-8). En el 69% del total de transfusiones se indicaron 2 CH, un 15% 1 CH, un 13% 3 CH y el 3% restante > 3 CH.

En un 42% de los pacientes se detectaron síntomas atribuibles a la anemia, siendo el más frecuente astenia, seguido de disnea y cefalea. En torno a un 18% se sometió a una intervención quirúrgica previa.

El servicio de Urgencias fue el que más transfundió durante dicho periodo resultando un 27.3% del total (n=76), en segundo lugar Hematología con un 24.1% (n=67) y tercero Medicina Interna, 17.6% (n=49). Los que menos transfundieron fueron Neurología, Otorrinolaringología y Cirugía Vascular con un 0.4% (n=1) cada uno.

Por último se analizó la adecuación e indicación de la transfusión, considerando criterios para transfundir Hb < 8 g/dl, síntomas asociados a la anemia, patologías crónicas que conlleven anemias progresivas o pacientes sangrantes. Un 15% de las transfusiones estaban mal indicadas ya que la mayoría se realizaron en asintomáticos y con Hb > 8 g/dl sin factores de riesgo asociados.

Conclusión: Teniendo en cuenta los resultados se ha observado que la transfusión de CH es una herramienta más en el manejo del paciente en cualquier especialidad siendo imprescindible conocer las indicaciones de su uso pues no es un procedimiento inocuo. Es de vital importancia identificar la causa de la anemia y dirigir el tratamiento hacia su corrección pues las transfusiones sólo palián la sintomatología de manera transitoria. La seguridad transfusional se basa en una adecuada indicación, correcta selección de componente sanguíneo y su ajustada dosificación.

En la mayoría de los pacientes indistintamente de la clínica y la Hb se indicaba soporte con 2 CH, cuando en algunos casos se podrían haber beneficiado de 1 sólo CH, evitando así la politransfusión y reduciendo el riesgo potencial de efectos adversos (entre ellos a largo plazo la sobrecarga férrica postransfusional).

PB-003

ANÁLISIS DE ISOINMUNIZACIÓN MATERNA EN UN HOSPITAL GENERAL

Gomez Lacuey A¹, Gomez-Correo Diaz F¹, Carpizo Jimenez N¹, Llopis Gimenez A¹, Rodriguez Tamayo M¹, Fernández Fernández E¹, Cantalapedra Díez A¹, Campano Garcia A¹, Pozas Mañas M.A¹, Gonzalez Mena B¹, Fernandez Fontecha E.M¹, Silvestre Cristóba L.A¹, Bonis Izquierdo E¹, Gutierrez Gutierrez O.N¹, Urrutia Rodriguez S.Y¹, Garcia Frade Uria L.J¹

¹Hospital Universitario Rio Hortega

Introducción: La isoinmunización en el embarazo es la producción materna de anticuerpos frente a un antígeno de los hematies fetales, en respuesta a una sensibilización. Estos anticuerpos pueden atravesar la barrera placentaria y provocar enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN).

El principal grupo antigénico implicado es el Rh, seguido de otros grupos como el Kell, Lewis, Duffy o Kidd.

Toda gestante sensibilizada requiere valoración mediante seguimiento del título de anticuerpos y especialmente eco-doppler (velocidad arteria cerebral media).

Métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo observacional realizándose un análisis descriptivo de 3279 mujeres embarazadas pertenecientes a nuestro centro desde enero del 2020 a diciembre del 2021.

Se valoraron incidencia, grupo sanguíneo, antecedentes gestacionales y transfusionales, el anticuerpo identificado y su evolución clínica.

Resultados: Se analizaron 3279 gestantes, presentando 39 escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) positivo. Detectándose en 8 más de un anticuerpo.

Se detecta una incidencia del 1,18% de positividad en el EAI. Un 23,07% primigestas. Siendo el resto (76,92%) multigestantes con antecedentes tanto de abortos, como de partos con o sin cesárea.

La distribución ABO por grupos sanguíneos de las gestantes con EAI positivo fue 0 -: 6, 0 +: 6, A+: 13, A-:6, B +: 2, B-: 2, AB+: 4.

El anticuerpo más frecuentemente identificado fue el anti-D en 14 gestantes (35,8%), 78,5% corresponden a la administración de inmunoprofilaxis (anti-D pasivos) y el resto, 21,5 % se detectaron como anti-D inmune precisando seguimiento estricto durante el embarazo. Los otros anticuerpos identificados fueron: Anti-E 6%, anti-C 2%, anti-K 2%, anti-Le^a 27 %, anti-Le^b 6%, anti-Lu 2 %, anti-Jk^a 8,5%, anti-M 8,5%, anti-S 2%, anti-Fy 2%, anti-H 2%.

Se analizaron los títulos de anticuerpos, presentando la mayoría de las gestantes, títulos bajos, sin datos de alarma. 4 gestantes presentaron titulaciones por encima de 1/128. De éstas; dos anti-D, un anti-Jk^a y un anti-E. Estas pacientes se sometieron a un seguimiento en obstetricia de alto riesgo para identificar, y en lo posible prevenir y tratar una posible EHFRN.

Tras el parto se observó que 2 de los recién nacidos, con isoinmunización anti D y anti E respectivamente (0,06% del total) presentaron niveles elevados de bilirrubina, que precisaron tratamiento con fototerapia, sin transfusión o exanguinotransfusión.

Analizando los datos de los casos restantes con anticuerpos diferentes del anti-D, las pacientes permanecieron estables, con títulos bajos de anticuerpos y sin complicaciones.

Conclusión: La isoinmunización en nuestro centro es de 1,18%. En los 2 últimos años presentando una incidencia de isoinmunización anti-D del 0,09%. La administración anti-D puede simular una falsa isoinmunización, por anti-D pasivo.

Clinicamente fue relevante en un 0,06% de los casos estudiados (3279)

Es importante realizar el screening inmunohematológico de toda gestante, ya que una detección precoz permite un seguimiento más exhaustivo y prevenir y tratar la EHFRN.

PB-004

ALOINMUNIZACIÓN RH EN PACIENTES TRAS TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES RHD POSITIVOS SEGÚN PROTOCOLO TRANSFUSIONAL EN UN HOSPITAL COMARCAL.

Díaz Canales Dana¹, Moreno Carrasco Gloria¹, Jiménez Bárcenas Reyes¹, López Ruiz Antonio¹

¹Hospital de la Serranía de Ronda

Introducción: Los componentes sanguíneos son recursos escasos que requieren condiciones específicas para su uso clínico. La única forma de obtenerlos es la donación altruista y continuada de la población, por lo que la optimización de su uso se hace imprescindible en la práctica diaria de la medicina transfusional.

La frecuencia del grupo sanguíneo O negativo en la población española es sólo del 8%. Son los denominados "donantes universales", compatibles con cualquier grupo sanguíneo definido por los sistemas ABO y Rh. A su vez existe una demanda constante de concentrados de hematies (CH) O negativo desde los centros hospitalarios. Por este motivo, se recomienda establecer protocolos de optimización de uso de CH O negativos en los centros sanitarios con actividad transfusional, especialmente en aquellos con un stock muy limitado como el nuestro, en el que contamos únicamente con 6 CH O negativo y 6 CH A negativo.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo cuyo objetivo es valorar la tasa de aloinmunización frente al sistema Rh de pacientes RhD negativos en un periodo de 12 meses. Todos ellos habían recibido previamente una transfusión de CH RhD positivo, según el protocolo de ahorro de sangre vigente en nuestro centro.

Resultados: Se incluyen 68 pacientes. Distribución por sexos: 32 mujeres y 36 varones. Mediana de edad: 80 años (rango 21-96). 37 transfusiones fueron programadas y 31 urgentes. Distribución de grupo ABO de los CH transfundidos: 25 grupo O, 38 grupo A y 5 grupo B. Mediana de CH transfundidos: 3 unidades (rango 1-13). Mediana de tiempo desde el primer CH RhD positivo transfundido hasta aloinmunización: 92.5 días (rango 7-172).

De los 68 casos estudiados, 7 (10.3%) han desarrollado un aloanticuerpo (aloAc). En 4 de ellos se ha podido identificar, con los siguientes resul-

tados: 1 anti-D, anti-C, anti-E, anti-K; 1 anti-D; 1 anti-E; 1 anti-C, anti-D, anti-K. En todos ellos se han realizado transfusiones isogrupo ABO, Rh y Kell una vez identificado el aloAc. En los otros 3 casos no fue posible la identificación del aloAc en nuestro centro, por lo que se transfundieron CH RhD negativo con prueba cruzada negativa. Sólo 3 casos del total se transfundieron CH RhD positivo fuera del protocolo establecido.

Como limitaciones del estudio destacamos: No se ha utilizado prueba de detección de anticuerpos de seguimiento como criterio de inclusión. No tenemos información de posibles transfusiones en los pacientes incluidos fuera de nuestra provincia.

Conclusiones:

- La tasa de aloinmunización frente al sistema Rh tras transfusión de concentrados de hematíes RhD positivos, se encuentra en torno al 40% en las series publicadas. En nuestra cohorte es de 10.3%, por lo que podemos considerar segura la práctica transfusional establecida en nuestro hospital.
- Son necesarios estudios prospectivos que valoren adecuadamente la tasa de aloinmunización en pacientes Rh negativo que reciben CH Rh positivo, para que la aplicación de los protocolos de ahorro de sangre en los centros sanitarios sea una práctica generalizada, segura y basada en evidencia científica de calidad. Todo ello contribuirá a una menor dependencia de las donaciones de sangre y una mejora en la gestión de los productos sanguíneos.

PB-005

HALLAZGO DE FENOTIPO PLAQUETAR HPA1 NEGATIVO EN GESTANTE, TRAS REALIZAR GENOTIPO RH POR DISCREPANCIA SEROHEMÁTICA EN EL ESTUDIO INMUNOHEMATOLÓGICO.

Lacalle Aicua Laura¹, Galicia Flores Tania¹, Zalba Marcos Saioa¹, Aranguren Azparren Alicia², Rodríguez Wilhelmi Pablo¹, Sanchez Iglesias Jose Manuel¹, Alvarellos Outeiro Montserrat¹, Redondo Izal Margarita¹

¹Hospital Universitario De Navarra; ²Banco Regional De Sangre Y Tejidos De Navarra

Introducción: El Banco de Sangre y Tejidos de Navarra (BSTN) dispone de un kit comercial (IDCORExt) para determinar el genotipo de RH y HPA1 plaquetar.

Se presenta el caso de una gestante de 20 semanas con antecedentes de abortos de repetición en primer trimestre. En el estudio inmunohematológico se detectó una discrepancia serohemática y tras la solicitud de estudio de genotipo RH al BSTN se detectó el genotipo HPA1a plaquetar negativo.

El riesgo de aloinmunización de la madre frente los antígenos HPA1a del feto, podría desencadenar una trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune (TFNAI).

El paso de aloanticuerpos anti-HPA1a se incrementa progresivamente durante la gestación e inducen destrucción plaquetaria fetal a partir de la semana 20 de gestación.

La paciente era nulípara y el único factor que se correlaciona con la gravedad clínica de TFNAI es el antecedente de hemorragia intracraneal en un recién nacido.

Resultados: Se realizó el estudio de incompatibilidad materno-paterna para HPA1a y la determinación de anticuerpos maternos frente al antígeno HPA1a fetal, en la semana 23 de gestación con los siguientes resultados:

Genotipo HPA1 del padre: Positivo.

Genotipo HPA1 del feto (determinado en sangre materna): Positivo.

Aloanticuerpos anti-HPA1a plaquetarios maternos (semana 23): Negativo.

La aloinmunización materna está asociada a la expresión de un antígeno HLA de clase II DRB3*0101. Las mujeres DRB3*0101 positivo producen una respuesta inmune eficiente frente al antígeno HPA-1a, mientras que las negativas raramente se sensibilizan.

Dado que los resultados indican que el feto es HPA-1a positivo, se completó el estudio HLA-DRB3, cuyo resultado fue negativo.

HLA DRB3: No se detecta la presencia del gen DRB3.

Se hizo determinación seriada a lo largo de la gestación de aloanticuerpos antiplaquetarios y en la semana 35 se detectó **positividad frente a anti-HPA1a, a título muy bajo.**

Finalmente, se programó cesárea en la semana 36 con resultado de una niña sana sin clínica hemorrágica y con cifra de plaquetas dentro de rango normal.

Conclusiones: La incompatibilidad HPA1a es la responsable del 75% de las TFNAI.

Dado que el 97% de la población es HPA1a positivo, no se recomienda ni parece razonable realizar un cribado poblacional.

El 27% de fetos de mujeres aloinmunizadas pueden presentar una hemorragia intracraneal y, por lo tanto aumento significativo de la morbilidad fetal.

En el caso que nos ocupa no hubo complicaciones, y hasta la semana 35 no desarrolló aloanticuerpos, que además fueron a título bajo. Se realizó un seguimiento estrecho para detectar eventos hemorrágicos y se programó cesárea en la semana 36.

El beneficio de haber realizado un estudio completo ha sido importante para realizar un seguimiento estrecho del feto y poder planificar futuras gestaciones de cara a ofrecer tratamiento si fuera necesario.

SEHH - BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA: CULTIVOS, CITOMETRÍA, CITOGENÉTICA, BIOLOGÍA MOLECULAR

PB-006

LEUCEMIA AGUDA MEGACARIOBLÁSTICA INFANTIL. A PROPÓSITO DE UN CASO

Gabaldón Limas Diana Gisell¹, Hurtado Ilzarbe Guillermina¹, Pérez Salazar Marta¹, Burguete Vidondo Yolanda¹, Gorosquieta Sánchez Ana María¹, Sánchez Iglesias José Manuel¹, Illarramendi Esteban Jorge¹, Múgica Muñagorri Idoia¹, Casamayor García Adrián¹, Ceballos Bolaños Candela¹, Breeze Richard John¹

¹Hospital Universitario de Navarra

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) infantil es un raro subgrupo de LMA que afecta a niños <2 años con características clínicas y biológicas peculiares y pronóstico diferente a la LMA de niños mayores. En este subgrupo, la LMA megacarioblástica es frecuente aunque el diagnóstico puede ser realmente difícil por haber pocas células leucémicas en sangre periférica y porque los blastos pueden ser muy atípicos en médula ósea y difíciles de diferenciar entre las abundantes células inmaduras fisiológicas en edades tan tempranas. Es más frecuente en niños con síndrome de Down, con menor incidencia en niños sin este síndrome. El pronóstico es generalmente malo.

Caso clínico: Varón de 13 meses de edad, sin antecedentes. Consulta por petequias de 1,5 meses de evolución.

Exploración: palidez y petequias en extremidades inferiores, cuello y tronco. Sin adeno/visceromegalias. Buen estado general

Análítica:

- Hemoglobina 8,5 g/dl, Plaquetas $26 \times 10^9/L$, Leucocitos $15 \times 10^9/L$ con 3% células atípicas de tamaño grande, citoplasma basófilo con vacuolas y núcleo con nucléolo evidente
- Coagulación: normal
- LDH 1334 U/L

Aspirado medular con 9,6% de células atípicas que predominan alrededor de los grumos, formando a veces acúmulos, con tamaño grande, alta relación núcleo/citoplasma, núcleo de cromatina reticulada con nucléolo visible y citoplasma amplio, basófilo y agranular. Algunas presentan hemofagocitosis de todas las series hematopoyéticas y canibalismo. Megacariocitos aislados. Granulopoyesis y eritropoyesis normalmente representadas. Se plantea diagnóstico diferencial entre síndrome hemofagocítico, infiltración por neoplasia sólida y leucemia megacarioblástica por el inmunofenotipo, sin cumplir criterios por porcentaje.

Citometría de flujo: 2,34% de células de estirpe megacariocítica (CD45+débil con alta complejidad, expresión de superficie y citoplasmática de CD41, CD42a, CD42b y CD61 y positividad de CD4, CD9, CD36, CD71 y CD38; negativas para marcadores de líneas B, T, mielomonocítica y eritroide)

Cariotipo: 11 metafases (9%) con cariotipo complejo (probable translocación del Cr12p, translocación del Cr3q, alteración de Cr7p y Cr15q).

FISH descarta reordenamientos moleculares de LLA-B en niños. Las regiones ETV6 (TEL) en 12p13 y MECOM o EVI en 3q26 son normales (descarta su implicación en las alteraciones del cariotipo)

FLT3-ITD y FLT3-D835 no mutados. Ausencia de delección y/o inserción en el exón 12 de NPM1.

Evolución: pancitopenia progresiva y fiebre. Se repite estudio medular una semana después. En aspirado, 12% de células patológicas, algunas con mamelones y/o prolongaciones citoplasmáticas y entonces visibles en ocasiones plaquetas en el reborde celular, que recuerdan a megacarioblastos. Persiste hemofagocitosis. Ausencia de megacariocitos normales. Resto de series sin anomalías destacables. Por citometría de flujo, infiltración por 10.68% de células patológicas con marcadores de línea megacariocítica.

Cariotipo complejo similar al previo con 20% de las metafases alteradas.

Estudio molecular NGS: identifica una variante de significado incierto en el gen JAK2.

Biopsia medular: aisladas células de origen indeterminado. Inmuno-histoquímica no concluyente.

Se envía muestra a dos centros externos, que confirman nuestros hallazgos. En uno de ellos citológicamente se cumplen criterios de LMA megacarioblástica con 20% de blastos.

El niño está actualmente en tratamiento.

Conclusiones: Destacamos la importancia del diagnóstico integrado (citología/citometría de flujo/genética) en una patología tan infrecuente

en un lactante sin síndrome de Down, con las dificultades de una baja infiltración por blastos, morfología muy atípica que complica la catalogación celular, presencia de hemofagocitosis y canibalismo y ausencia de alteraciones genéticas recurrentes. La citometría de flujo fue clave para orientar el diagnóstico.

PB-007

PERFILES CITOGÉNICO-MUTACIONALES EN NEOPLASIAS MIELOIDES MEDIANTE PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Chicano María¹, Carbonell Diego², Gómez-Centurión Ignacio¹, Suárez-González Julia², Muñoz Paula³, Andrés Cristina⁴, Rodríguez-Macías Gabriela¹, Font Patricia², Osorio Santiago⁴, Kwon Mi³, Anguita Javier³, Díez-Martín Jose Luis³, Buño Ismael¹, Martínez-Laperche Carolina²

¹Servicio de hematología, Hospital general universitario Gregorio Marañón-HGUGM, Madrid; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IISGM, Madrid.; ³Servicio de hematología, Hospital general universitario Gregorio MarañónHGUGM, Madrid.; ⁴Unidad de Genómica, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IISGM, Madrid.

Introducción: La incorporación de la secuenciación masiva (NGS) en el estudio de las neoplasias mieloides (NM) ha sido fundamental en la reclasificación molecular de estas patologías. En este contexto, la utilización de paneles dirigidos en NM es una ventaja en la rutina clínica del laboratorio. El objetivo de este estudio es correlacionar el estado mutacional con los subgrupos citogenéticos en una cohorte de pacientes con NM con el fin de elaborar perfiles mutacionales que puedan aportar información en la clasificación de la enfermedad.

Métodos: Se ha analizado el estado mutacional, así como la presencia de CNVs y translocaciones en un total de 180 neoplasias mieloides (64 LMA, 51 SMD, 17 LMMC, 14 PV, 19 TE y 21 MF), diagnósticos o seguimientos/recaídas, mediante el panel de secuenciación masiva *MyeloidNeoplasm-GeneSGKit* (Sistemas Genómicos, Valencia, España). En él se engloban 36 genes para el estudio mutacional y 31 para alteraciones estructurales y numéricas (tabla1). El análisis bioinformático se ha realizado mediante el software de *Genesystems*. Las variantes se clasificaron según el nivel de patogenicidad de acuerdo con el puntaje del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). Todos los genes del panel se han incluido en el análisis de CNV.

Para el análisis de la relación entre variantes se ha utilizado test de Fisher mediante SPSS Statistics v.25©.

Resultados: De los 180 casos analizados, se observó la presencia de variantes patológicas en 152 (84,4%). Los genes más frecuentemente alterados en esta cohorte fueron *TET2* (15,6%), *ASXL1* (11,6%), *DNMT3a* (5,8%) y *SRSF2* (5,8%). En el caso de *TET2*, el total de mutaciones fue mayor en la cohorte de mayores de 65 años (44% vs 21%) con una media de dos variantes por paciente. Asimismo, variantes en genes supresores de tumor y genes reguladores de la cromatina fueron mutuamente excluyentes (p=0.007). En el análisis de CNVs, las alteraciones estructurales más recurrentes detectadas fueron -5/5q- (n=12), -7/7q (n=10) y +8 (n=5). Además, al analizar toda la cohorte se observaron CNVs recurrentes en genes incluidos para el estudio mutacional como en *KMT2A* (4), *DNMT3a* (3), *TET2* (5), *RUNX1* (3).

Se analizó el perfil mutacional según la citogenética de los pacientes en la cohorte total, así como en las cohortes de SMD y LMA (Figura 1). En pacientes con cariotipo normal los genes más recurrentemente alterados fueron los relacionados con metilación (34%). En el caso de cariotipos alterados (1-2 alteraciones citogenéticas) los grupos mutacionales más recurrentes diferían entre las cohortes de SMD y LMA, siendo en la primera las más recurrentes variantes en genes reguladores del splicing (31%) y en la segunda en genes de transcripción (16%). En el caso de los cariotipos complejos los más frecuentemente alterados fueron genes supresores de tumor (40%).

Conclusión: La utilización de la secuenciación masiva es clave para la elaboración de perfiles mutacionales. En un futuro, la elaboración de perfiles genéticos que ayuden a unificar en un mismo perfil tanto alteraciones mutacionales como citogenéticas podría utilizarse como herramienta de clasificación. Asimismo, la detección de pequeños CNVs en genes relacionados con patología mieloides podría ser relevante para la correcta clasificación de la enfermedad aportando información adicional.

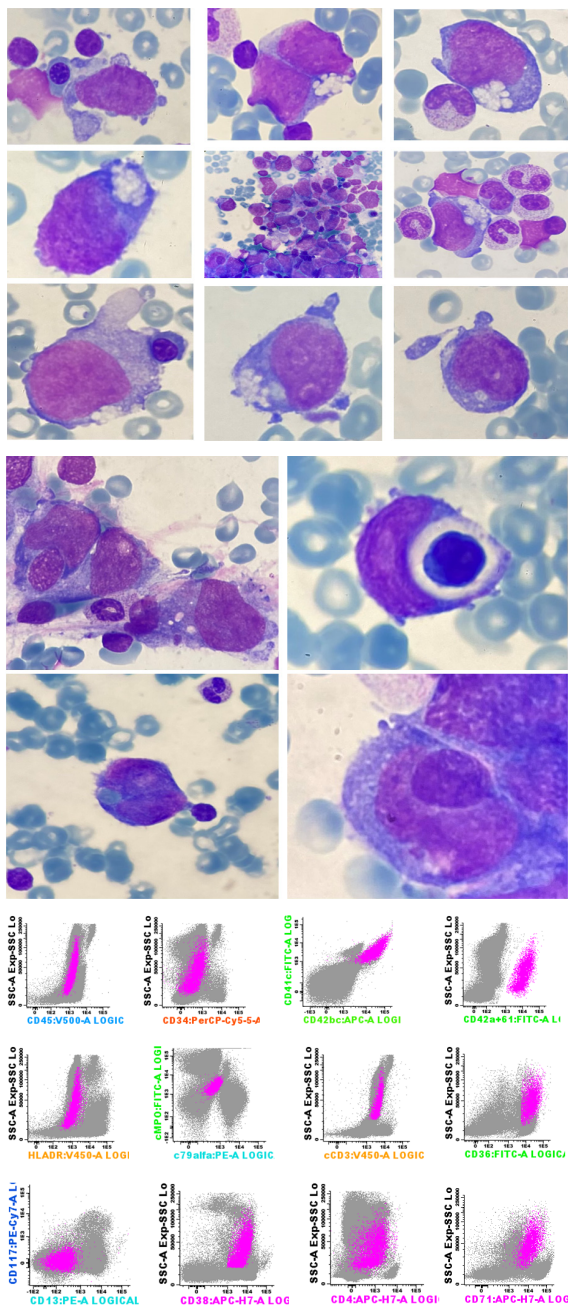


Tabla 1. Genes y alteraciones estructurales y numéricas contempladas en el panel

Mutaciones puntuales e indels			
Gen	Exones	Gen	Exones
ABL1	4-11	JAK2	8, 12, 13, 14 y 15
ANKRD26	Todos, +UTR	KIT	8 y 17
ASXL1	12 y 13	KRAS	2, 3, 4 y 5
CALR	9	KMT2A	4-11
CBL	4,5,8,9,10 y 11	MPL	3, 4, 5, 6, 10 y 12
CEBPa	1	NF1	Todos
CSF3R	6,7,8,14,15,16 y 17	NPM1	12
DDX41	Todos	NRAS	2 y 3
DNMT3A	7-23	PTPN11	3, 4 y 13
EPOR	Todos	RUNX1	3-8
ETNK1	3	SETBP1	4
ETV6	Todos	SF3B1	12-16
EZH2	Todos	SRSF2	1
FLT3	14, 15 y 20	TET2	Todos
GATA2	3, 4, 5, 6 y 7	TP53	2-11
IDH1	4	VHL	2 y 3
IDH2	4	WT1	7-9
IKZF1	2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8	ZRSR2	Todos

Alteraciones estructurales y numéricas	
t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1	t(4;var)(q12,var) PDGFRα-var
inv(16)(p13.1;q22) ó t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11	t(5;var)(q31-q33,var) PDGFRβ-var
t(15;17)(q22;q12) PML-RARα	t(8;var)(p11,var) FGFR1-var
t(17;var)(q12) RARα-var	-7/del(7q)
t(var;11)(var;q23.3); var-KMT2A	del(5q)
t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214	del(20q)
t(1;22)(p13.1;q13.3); RBM15-MKL1	del(17p)/ iso17q
t(9;22)(q34.1;11.2) BCR-ABL1	+8
del(4q12) FIP1L1-PDGFRα	+19

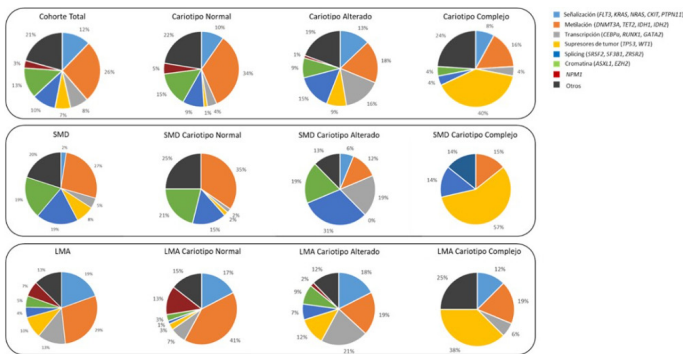


Figura 1. Perfiles mutacionales

PB-008

SUBPOBLACIONES LEUCOCITARIAS EN LA TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA PEDIÁTRICA. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

González de Pablo Jesús¹, Castillo Ana, Ramírez Orellana Manuel, González-Vicent Marta, Zubicaray Josune, Iriondo June¹, Madero Luis, Sevilla Julián, Sebastián Elena

¹Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Introducción: El diagnóstico de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) es de exclusión. El análisis, mediante citometría de flujo (CMF), de distintas subpoblaciones leucocitarias podría ayudar tanto al diagnóstico como al pronóstico de esta enfermedad.

Material y métodos: Se han analizado mediante CMF muestras de sangre periférica de 107 pacientes con PTI diagnosticados o en seguimiento en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, desde enero de 2020 hasta la actualidad, con un rango de edad de 0 a 18 años. Se descartaron 17 pacientes diagnosticados finalmente con trombopenia secundaria. De los pacientes analizados, se pudieron tomar 37 muestras al diagnóstico y 52 en pacientes ya recuperados, con un total de 22 muestras pareadas. Se han podido estudiar 24 muestras al diagnóstico de pacientes que han superado el año de seguimiento, de los cuales 9 son crónicos. Por último, se han comparado las muestras al diagnóstico de aquellos pacientes recuperados frente a los no recuperados. Se consideran pacientes recuperados aquellos que alcanzan valores superiores a 100000 plaquetas/uL durante al menos 6 semanas sin tratamiento.

Resultados: Varias subpoblaciones celulares han visto disminuir su número desde el diagnóstico hasta la recuperación de la PTI (Tabla 1), entre las que destacan: leucocitos (p=0,00), monocitos

(p=0,04), linfocitos (p=0,01), linfocitos T (p=0,00), linfocitos TCR ab (p=0,00), linfocitos DN TCR ab (p=0,00) y linfocitos B maduros (p=0,04). En aquellos pacientes con PTI crónica en los que se completó al menos un año de seguimiento, las subpoblaciones estudiadas que ven disminuidos su número respecto a aquellos que no se cronificaron son: monocitos (p=0,04), linfocitos T (p=0,01), linfocitos TCRab (p=0,01), linfocitos T CD8+ (p=0,02) y células NK dim (p=0,04). Sin embargo, los pacientes que han tenido un mayor número de las siguientes subpoblaciones han mostrado mayor probabilidad de recuperación: linfocitos (p=0,05), linfocitos TCRgd (p=0,03) y células NK (p=0,05).

Conclusiones: Parece que la actividad inmune se reduce en aquellos pacientes pediátricos recuperados de PTI respecto al momento de su diagnóstico. Un elevado número de células al diagnóstico con función inmunorreguladora, como los linfocitos TCRgd y células NK, podrían sugerir un mejor pronóstico de recuperación.

Palabras clave: Trombocitopenia inmune primaria, citometría de flujo, linfocitos T, células NK, autoinmunidad, pronóstico.

Tabla 1: Valores absolutos de las subpoblaciones estudiadas que muestran significación estadística.

Estudio de evolución: Muestras pareadas	N	LEUCOCITOS	MONOCITOS	LINFOCITOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS TCRab	LINFOCITOS TCRgd	LINFOCITOS CD8	LINFOCITOS DN TCRab	CÉLULAS NK	CÉLULAS NKdim	LINFOCITOS B MAD
		(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)
PTI al diagnóstico (mediana)	22	7250,00	609,00	3909,00	2368,00	2283,00	-	-	32,00	-	-	621,00
PTI posterior a recuperación (mediana)	22	8400,00	501,50	2632,50	1654,50	1428,50	-	-	27,50	-	-	402,00
p Valor		0,00	0,04	0,01	0,00	0,00	-	-	0,00	-	-	0,04

Estudio pronóstico: Muestras al diagnóstico	N	LEUCOCITOS	MONOCITOS	LINFOCITOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS TCRab	LINFOCITOS TCRgd	LINFOCITOS CD8	LINFOCITOS DN TCRab	CÉLULAS NK	CÉLULAS NKdim	LINFOCITOS B MAD
		(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)
PTI con s seguimiento >1 año recuperados (mediana)	15	729,00	-	2928,00	2779,00	-	836,00	-	-	-	-	344,00
PTI con s seguimiento >1 año crónicos (mediana)	9	504,00	-	1680,00	1543,00	-	431,00	-	-	-	-	155,00
p Valor		0,04	-	0,01	0,01	-	0,02	-	-	-	-	0,04

Estudio pronóstico: Muestras al diagnóstico	N	LEUCOCITOS	MONOCITOS	LINFOCITOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS TCRab	LINFOCITOS TCRgd	LINFOCITOS CD8	LINFOCITOS DN TCRab	CÉLULAS NK	CÉLULAS NKdim	LINFOCITOS B MAD
		(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)	(x10 ⁹ /L)
PTI no recuperados (mediana)	13	-	2419,00	-	-	-	121,00	-	-	-	-	190,00
PTI si recuperados (mediana)	24	-	4188,50	-	-	-	188,50	-	-	-	-	341,50
p Valor		-	0,05	-	-	-	0,03	-	-	-	-	0,05

PB-009

LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN SANGRE PERIFÉRICA SE REAFIRMA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Zoco Gallardo P¹, Arzuaga Méndez J¹, Landeta Callejo E¹, Roldán Galiacho V¹, Arrieta Aguilar J¹, Arana Berganza P¹, Maruri Machado N¹, Dávila De las fuentes B¹, Alonso Varela M¹, Amutio Diez E¹, García Ruiz JC¹

¹Hospital Universitario de Cruces

Introducción: Los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017) para el diagnóstico de la Leucemia Mielo Monocítica Crónica (LMMC) son complejos y frecuentemente implican un retraso en el mismo. Recientemente se planteó el análisis de las subpoblaciones monocitarias por Citometría de Flujo (CMF) en Sangre Periférica (SP) como una prueba poco agresiva, rápida y eficiente para diferenciar la monocitosis asociada a LMMC de otras causas de monocitosis, estableciéndose el punto de corte en el 94% de monocitos clásicos o MO1 (CD14++CD16-) respecto al total para el diagnóstico de LMMC. Estos datos han sido posteriormente avalados por estudios a gran escala, posicionando la CMF en SP como una poderosa herramienta para su diagnóstico.

Métodos: Llevamos a cabo una búsqueda sistemática de pacientes con monocitosis (1.000x10⁹/L y/o 10% del total de leucocitos) a los que se les había realizado el estudio de subpoblaciones monocitarias por CMF en SP entre los años 2017 y 2021 en el Hospital Universitario de Cruces. Los dividimos entre aquellos con diagnóstico ulterior de LMMC (grupo casos, n=7) y aquellos con monocitosis no LMMC (grupo control, n=15). Analizamos variables demográficas (edad y sexo) y analíticas (cifra de leucocitos y monocitos, y porcentaje de MO1), para, posteriormente, establecer comparaciones en la media de monocitos clásicos (test t de Student a dos colas) y en la proporción de pacientes con MO1 (test Chi cuadrado) entre grupos, y hallar los índices de validez interna (sensibilidad y especificidad) y externa (valores predictivos) de la CMF como prueba diagnóstica de LMMC.

Resultados: Tras analizar los datos, observamos diferencias no atribuibles al azar en la media de monocitos clásicos en los pacientes con LMMC respecto al grupo control (97.04 vs. 86.91, p-valor<0.001); además, la proporción de pacientes con monocitos clásicos 94% fue significativamente mayor (χ²= 0.000117672, p-valor= 0.0001).

Por otro lado, en nuestra muestra, el 100% de los pacientes con LMMC frente al 13% de los pertenecientes al grupo control presentaron

Tabla 1. Variables analizadas para ambos grupos.

	Grupo casos	Grupo control
Pacientes, n	7	15
Edad (mediana, rango)	76 (43-86)	61 (31-86)
Sexo	Mujer	7
	Hombre	4
Leucocitos en SP (x10 ⁹ /L) (mediana, rango)	12.90 (6.50-73.10)	10.09 (5.85-15.68)
Monocitos absolutos en SP (x10 ⁹ /L) (mediana, rango)	1.88 (1.49-8.77)	0.94 (0.68-1.37)
Monocitos relativos en SP (%) (mediana, rango)	19 (12-31)	10 (6-14)
MO1 en SP (%) (media, rango)	97.04 (94.74-99.80)	86.91 (74.20-96.04)
Pacientes con MO194%	7	2

un porcentaje de MO194%, lo que otorga a la prueba una sensibilidad del 100% y una especificidad del 87% para el diagnóstico de LMMC en pacientes con monocitosis. El valor predictivo positivo y negativo en nuestra serie fue del 78% y del 100%, respectivamente, con un valor predictivo global del 90.9%; aunque estos últimos habremos de inter-pretarlos con cautela, ya que dependerán de la prevalencia de la LMMC en la población estudiada.

Conclusión: Los resultados obtenidos en la muestra estudiada confirman la robustez de la CMF para descartar la LMMC (sensibilidad del 100%), confirmándose como una prueba diagnóstica inicial muy útil ante sospecha de la enfermedad.

Conflictos de interés: No.

PB-010

LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO DOBLE NEGATIVO, EOSINOFILIA CLONAL Y RE-ORDENAMIENTO FIP11L1-PDGFR-ALFA. ¿UNA SOLA ENTIDAD?

Castilla García Lucía¹, Aspa Cilleruelo Jose María¹, Callejas Charavía Marta¹, García Ramírez Patricia¹, Salgado Sánchez Rocío Nieves², Córdoba Mascuñano Raúl², Morillo Gilles Daniel², Piris Miguel Ángel³, Sanz Rupérez Alejandro⁴, Ayala Díaz Maria Rosa⁴, Cáceres García María de las Mercedes⁴, López Rubio Montserrat¹, García Suárez Julio¹

¹Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.; ²Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ³Anatomía patológica.Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ⁴Hematología y hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre.

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es un trastorno raro caracterizado por hipereosinofilia y daño orgánico secundario. El HES positivo para FIP11L1/PDGFRa evoluciona ocasionalmente a una leucemia eosinofílica crónica o a otra forma de neoplasia mieloproliferativa; sin embargo, el desarrollo de un linfoma o la coexistencia de ambas entidades de manera paralela es muy infrecuente. Presentamos el caso de una mujer de 56 años con historia de prurito de años de evolución. En abril de 2021 acudió a urgencias por disnea y fiebre. A la exploración presentaba adenopatías axilares,esplenomegalia y marcado eritema violáceo generalizado. El hemograma presentaba una marcada eosinofilia. En TAC body se objetivaban adenopatías patológicas y derrame pleural bilateral. El frotis, biopsia de médula ósea (BMO) y biopsia ganglionar se encontraban infiltrados por linfoma T. El estudio de NGS demostró distintas mutaciones y la PCR reordenamiento de PDGFRaFIP11L1; detectable en sangre periférica y MO (figura 1y2).Se diagnosticó de linfomaT angioinmunoblástico CD4-/CD8- y de manera paralela eosinofilia de origen clonal con reordenamiento FIP11L1/PDGFRa. Se descartó un síndrome de ALPS mediante la mutación FAS. El diagnóstico diferencial principal es con “síndrome linfoide con reordenamiento PDGFRa” excluyendo este último porque el reordenamiento no se demostró en la stem cell ni en el ganglio(figura 3).Recibió tratamiento con Brentuximab-CHPx3 con progresión.Se inició 2ª línea con Brentuximab-ESHAP con nueva progresión,objetivando reordenamiento PDGFRa críptico en la FISH del diagnóstico mediante estudio de NSG en sangre y MO. Se inició Imatinib y GEMOX x2, con mejoría sintomática y desaparición del prurito. A pesar de esto la paciente experimentó rápido deterioro, decidiendo rotar por uso compasivo a Ponatinib. Finalmente

falleció tras 10 meses desde el diagnóstico. La importancia de este caso radica en lo excepcional del diagnóstico y la dificultad de tratar dos procesos hematológicos paralelos.Se han reportado aislados casos de linfoma con SHE y la presencia del gen de fusión FIP11L1/PDGFRa en la clona de linfocitos, lo que implica la posibilidad de que las células tumorales adquirieran el gen de fusión FIP11L1/PDGFRa en la fase inicial del desarrollo de las células progenitoras hematopoyéticas.En este caso las células tumorales no presentaban el reordenamiento y por ello el imatinib fue únicamente eficaz en el tratamiento del HES. La resistencia a Imatinib en estos casos es infrecuente pero se ha descrito una mutación puntual específica en el gen de la fusión(T674I), que interfiere con la unión del imatinib al ATP del PDGFRa lo que justifica la rotación a otro inhibidor de TK.

Figura 1. Morfología del aspirado de médula ósea e imágenes de la infiltración en piel.

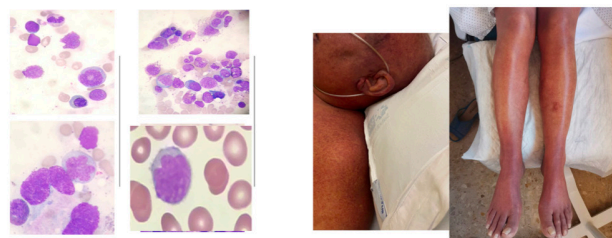


Figura 2.

Estudio de mutaciones por técnica de Secuenciación Masiva en médula ósea.

GEN	Frecuencia alélica y mutación	Interpretación.
NOTCH1	Frecuencia alélica 7.3 %. Gen NOTCH1 c.6508_6607delGACTCCCTCC(NM_017617.4)(p.Val220del)	Posiblemente patogénica ya que implica un cambio en el marco de lectura de la proteína codificada.
KMT2D	Frecuencia alélica 7.4 %. Gen KMT2D c.16493C>T(NM_003482.3)(p.Ser5498Phe)	Variante posiblemente patogénica descrita en las bases de datos consultadas en tumor sólido.
JAK3	Frecuencia alélica 33.3 %. Gen JAK3 c.823C>T(NM_000215.3)(p.His274Val)	Posiblemente patogénica de acuerdo al modelo de predicción SPY y tolerada en el modelo POLYPHEN.
P53	Frecuencia alélica 7.1 %. Gen TP53 c.887A>G(NM_000486.5)(p.His296Arg)	En la base de datos ClinVar se clasifica como posiblemente patogénica y en Cosmic aparece en un caso de tumor sólido.

* PANEL LINFOIDE - leucemia/linfoide T: JAK3, NRAS, SPDL, CDKN2A, SPDL, MYD88, RHOA, NRAS, FBXW7, RPL1, H2AFV, PTPN11, BRAF, ERK2, IL2, CDKN2A, PIK3, NOTCH1, JAK2, ATM, KRAS, RNF213, CREBBP, TP53, STAT3, STAT5, TNF2, JAK2, CRKL, RHOA, PRKDC, CD28, PLECK, DDRX4, VAV1, GATA3, FAS y regiones de los genes CDKN2A, FBXW7 y CDKN2B.
 * PANEL MIELOIDE V2: AKT1, BCL2, BCL6, BCL11, CALR, CHL1, CSF3R, CSF3R, DNMT3A, DNMT3A, EP300, EP300, EP300, F11, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, KIT, NPM1, KRAS, MPL, NRAS, NRAS, PDGFRA, PDGFRA, RHOA, SETD2, SPDL, SPDL, SPDL, SPDL, SPDL, SPDL, SPDL, SPDL, SPDL, TP53, UBR1, VEGF, VEGF, VEGF.

Gel de electroforesis con los productos de PCR para la fusión PDGFRa/FIP11L1.

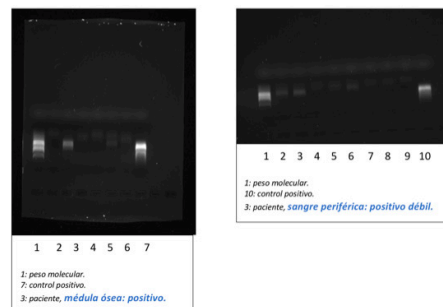


Figura 3

Análisis molecular ganglio linfático. Illumina. RNA Sequencing Report.

Fusion Calls

Gene1	Chr1	Pos1	Str1	Gene2	Chr2	Pos2	Str2	Paired Read	Split Read	Score
RNF213	chr17	78,247,203	+	CABIN1	chr22	24,567,681	+	0	14	0.591
CABIN1	chr22	24,564,486	+	RNF213	chr17	78,263,455	+	1	11	0.553
ATG5	chr6	106,696,022	-	PREP	chr6	105,845,799	-	3	2	0.342

Cariotipo en MO. Fórmula: 46,XX,add(1)(p36),-6,add(7)(q35),del(8)(q23),add(10)(p15),-13,-17,de(22)(q12),+3 mar(cp9)/46,XX[11].



** Se detecta un gen de fusión de los genes RNF213:CABIN1 que están localizados en los cromosomas 17 y 22 (cromosoma 17 y 22 traslocados en la imagen).El otro gen de fusión es ATG5:PREP, ambos genes en el cromosoma 6, marcadamente alterados en el cariotipo.

PB-011**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Cornejo Calvo María Elena¹, García Cabrera Isabel María¹, Martínez Hellín Ángela¹, Pérez Gutiérrez Eva María¹

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Introducción: La estadificación del Mieloma Múltiple con el ISS-R afecta en la decisión sobre el tratamiento de primera línea, la elección de modalidad de trasplante hematopoyético y el cambio de estratificación de riesgo de los pacientes en la recaída. Se considera de alto riesgo citogenético la t(4; 14), t(14; 16) y del(17p), junto con la asociación a menor supervivencia de la ganancia 1q21 y del(1p); conforme se suman alteraciones, el pronóstico empeora. Actualmente la técnica recomendada es la Hibridación In Situ Fluorescente (FISH, siglas en inglés), aunque de forma tradicional y para detectar anomalías cromosómicas numéricas también se realiza cariotipo en médula ósea.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 197 pacientes con gammapatía monoclonal, inmunofijación positiva, proteinuria de Bence Jones o reevaluación de MM tras tratamiento a los que se les realizó un aspirado de médula ósea desde el 04/04/2019 hasta el 27/05/2022. En dichas muestras se realizó cariotipo con cultivo de 72h sin estimular y/o FISH con sondas para t(4; 14) FGFR3/IGH, t(11; 14) CCND1/IGH, t(14; 16) IGH/MAF con Dual Fusion Probe (Metasystems); del(1p32) CDKN2C y Ganancia 1q21 CKS1B con Amplification/Deletion (Metasystems) y del(17p) TP53 con Deletion Probe (Metasystems). En el caso del cariotipo se realizó selección de células CD138+ mediante metodología RosetteSepTM y en el caso del FISH se aplicó separación inmunomagnética de células plasmáticas empleando microbeads CD138(Miltenyi) en un AutoMACS Pro TM (Miltenyi Biotec). Se realizó FISH en aquellas muestras con > 5% de células plasmáticas en citomorfología.

Resultados: En el momento de realización de la técnica, la mediana de edad fue de 68 años (42-91). El tipo de Componente Monoclonal (CM fue: 26% IgG-kappa, 18% IgG-lambda, 16% IgA-kappa, 10% IgA-lambda, 6% IgM-kappa, 1% IgM-lambda, 4% IFX positiva, 9% alteración del cociente de cadenas ligeras libres, 4% PBJ); en el 6% no se detectaba CM. La mediana de cuantificación del pico monoclonal fue de 1.19 g/dL (0.07-12.22). Los diagnósticos se distribuyeron de la siguiente manera: 49% MM, 39% GMSI, 8% MM en Respuesta Completa morfológica, 0.5% POEMS, 1.5% Leucemia de Células Plasmáticas; el estudio no fue apto en el 2% de los casos. En relación a los cariotipos: 10 presentaron alteraciones, ninguna de ellas relacionada con las descritas en discrasia de células plasmáticas, 7 relacionados con mielodisplasia o pérdida de cromosoma Y en varones y 3 complejos. En 44 cariotipos no se encontraron células en metafase para poder analizarse y en 41 no se alcanzaron las 20 metafases; el resto fueron normales. La citogenética FISH fue realizada en 107 muestras, siendo positivas, con la siguiente distribución: 15% ganancia 1q, 7% t(11; 14), 0.5% t(14; 16), 2.5% del1p, 2.5% t(4; 14); 2% del17p; en el resto se pudo realizar siendo negativo, mientras que en 11 (5.5%) fue insuficiente tras la separación.

Conclusiones: El cariotipo no es la técnica citogenética más adecuada para la valoración de las alteraciones cromosómicas en pacientes con gammapatía monoclonal, dado que ofrece una alta tasa de fallo de división celular y no es útil para la estratificación citogenética, por lo que se sugiere su eliminación de la rutina diagnóstica. La FISH realizada tras separación celular se muestra como la técnica de elección, con amplia tasa de resultados positivos.

PB-012**DOBLES MINUTOS (DMIN) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. REPORTE DE DOS CASOS.**

Fuentes Francisca¹, Espadaler Montserrat¹, Portabella Elisenda¹, Fernández Nieves¹, Martínez Clara¹, Artigas Alicia¹, Pratorcorona Marta¹, Orellana Ruth¹, Nomdedéu Josep¹, Blanco María Laura¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Dobles minutos (dmin) es el nombre que reciben, en citogenética, unas estructuras cromatínicas acéntricas y circulares, que

representan una forma de amplificación génica extracromosómica. Son frecuentes en neoplasias sólidas, mientras que se presentan en menos del 1% de las neoplasias mieloides. En la mayor parte de los casos, se trata de amplificaciones de un segmento perteneciente a 8q24, y que incluye al gen de *MYC*; en una proporción mucho menor, son segmentos derivados de 11q23, que contienen al gen de *KMT2A*. En los casos reportados se han descrito asociación con rasgos displásicos, cariotipo complejo y evolución desfavorable.

Presentamos dos casos de leucemia mieloide aguda (LMA) en los que se detectó esta anomalía infrecuente. Uno (caso 1) es el de una mujer de 85 años, sin antecedentes hematológicos, diagnosticada de LMA con maduración; en el examen citomorfológico destacaban disgranulopoyesis y dismegacariopoyesis. En el análisis citogenético se detectaron numerosos dmin -hasta 42- sin otras alteraciones, en 12 de 20 metafases (figura 1, A). Se decidió administrar tratamiento con azacitidina, del cual recibió 14 ciclos; falleció a 14 meses del diagnóstico. Otro caso (caso 2) es el de un varón de 73 años, a quien se había diagnosticado de un síndrome mielodisplásico con displasia unilínea (SMD-DU) -disgranulopoyesis- en agosto de 2019, con cariotipo normal. Treinta y un meses más tarde se constató la evolución a LMA mielomonocítica, y en el cariotipo se observaron hasta 15 dmin y 20 min en 15 metafases, además de add(9)(q34) en 3 metafases (figura 1, C); se descartó afectación de *ABL1* mediante hibridación in situ fluorescente (FISH). El estudio por Next Generation Sequencing (NGS) mostró mutaciones de clase 2 en *TET2* (c.2010del, VAF 39%, y c.4178C>T, VAF 42,5%) y *ZRSR2* (c.826_827+1delinsC, VAF 8,7%). Se decidió administrar tratamiento con azacitidina y venetoclax, del cual ha recibido dos ciclos a mayo de 2022.

Material y métodos: Se realizó el cariotipo convencional de metafases obtenidas por cultivo de 24 horas sin mitógenos. Para la FISH se emplearon las sondas XL *MYC* BA y XL *ABL1* BA (MetaSystems, GmbH), y para la NGS, el panel comercial Haematology OncoKitDx (Imegen®).

Resultados: En los dmin del caso 1 se detectó hibridación de la porción de la sonda correspondiente a 3'*MYC*, mientras que en el caso 2 se observó hibridación tanto de la sonda para 5'*MYC* como 3'*MYC* en las estructuras correspondientes a los dmin y min. En ambos se observaron señales compatibles con amplificación en los núcleos (figura 1, B y D).

Conclusión: La importancia pronóstica de los dmin no está claramente establecida, así como tampoco el mecanismo por el cual otorgarían ventaja proliferativa o quimiorresistencia. Sin embargo, parecen conferir peor pronóstico y su detección mediante citogenética convencional y FISH aporta información especialmente valiosa en ausencia de otras anomalías moleculares o citogenéticas recurrentes.

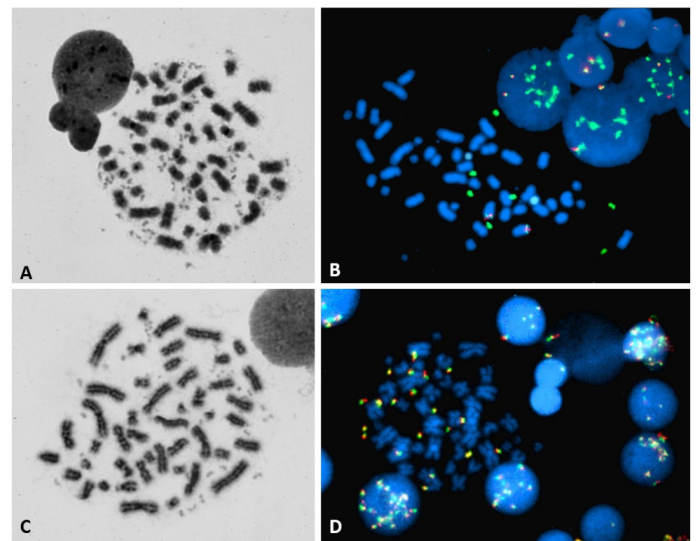


Figura 1. A y B, caso 1: metafase y FISH en la que se advierten las señales de fusión (amarillo, 5'*MYC* más 3'*MYC*) en ambos cromosomas 8 normales, y numerosas señales correspondientes a 3'*MYC* (verde) en los dmin y en núcleos. C y D, caso 2: numerosas señales de fusión en dmin y núcleos.

PB-013

AMPLIFICACIÓN DEL GEN KMT2A (MLL) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, A PROPÓSITO DE UN CASO

López de la Osa Velacoracho María José¹, Juárez Salcedo Luis Miguel¹, Ortiz Martín Javier¹, Cannata Ortiz Jimena¹, Vegas Villalmanzo Blanca¹, Fernández López María¹, Alegre Amor Adrián¹, Arranz Muñoz Eva¹

¹Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: Aunque los reordenamientos del gen KMT2A están ampliamente descritos en Leucemias Agudas Mieloides (LAM) la amplificación de dicho gen es infrecuente (~1%), asociándose con edad avanzada, cariotipos complejos y pronóstico adverso. Estos pacientes presentan rasgos morfológicos y clínicos distintivos. Presentamos el caso de un varón de 78 años con LAM de nuevo diagnóstico cuyo estudio citogenético mostró amplificación del gen KMT2A con las características clínicas, morfológicas y genéticas descritas en la literatura.

Caso clínico: Se trata de un varón de 78 años con historia de tratamiento con radioterapia (RT) por adenocarcinoma de próstata cinco años antes. Presentó astenia generalizada, con hallazgos en analítica de hemoglobina de 8,1 g/dl, leucocitos 6,150 x 10⁹/l y plaquetas 21 x 10⁹/l. En el frotis de sangre periférica destacaba un 2% de blastos. El aspirado de médula ósea (AMO) presentó hiperplasticidad; con serie megacariocítica disminuida, una serie eritroide muy displásica con células binucleadas y vacuolizaciones abundantes, y serie leucocitaria displásica con escasas formas maduras, objetivándose un 38% de blastos con vacuolizaciones (Figura 1). El inmunofenotipo mostró un 40% de blastos de linaje monocítico, confirmándose así el diagnóstico de LAM relacionada con tratamiento previo. En el estudio citogenético se observó un cariotipo complejo con 20 metafases analizadas. En 10 metafases se observó el siguiente cariotipo: 41-45, XY, +1, add(1)(p13), del(1)(q32), -4, del(5q), -6, der(7) add(7)(p13) add(7)(q22), add(11)(q25), -15, -16, +mar(cp10); en 8 metafases se describió tetraploidía/hexaploidía y alteraciones cromosómicas adicionales a las ya descritas; y 2 metafases con cariotipo masculino normal. En el estudio de FISH se observó amplificación del gen KMT2A que oscilaba entre 2 y 14 copias adicionales (Figura 2), junto con delección del gen p53 y de las regiones 7q22 y 7q31. Inició tratamiento con Azacitidina, presentando al cuarto día de administración nefrotoxicidad por dicho fármaco, mejorando al retirarlo. El paciente presentó un shock séptico de origen respiratorio, con mala evolución, falleciendo finalmente.

Conclusión: El caso presentado mostró unas características clínicas, morfológicas y genéticas similares a las descritas en la bibliografía, como son: antecedente de cáncer previo tratado con quimioterapia y/o RT, edad avanzada, displasia generalizada con frecuente vacuolización y células binucleadas, y cariotipo complejo con delección del gen p53 y del brazo largo del cromosoma 7. Así mismo, presentó una supervivencia de 42 días, muy similar a la descrita en la bibliografía, que oscila entre 5 días y 2 meses.

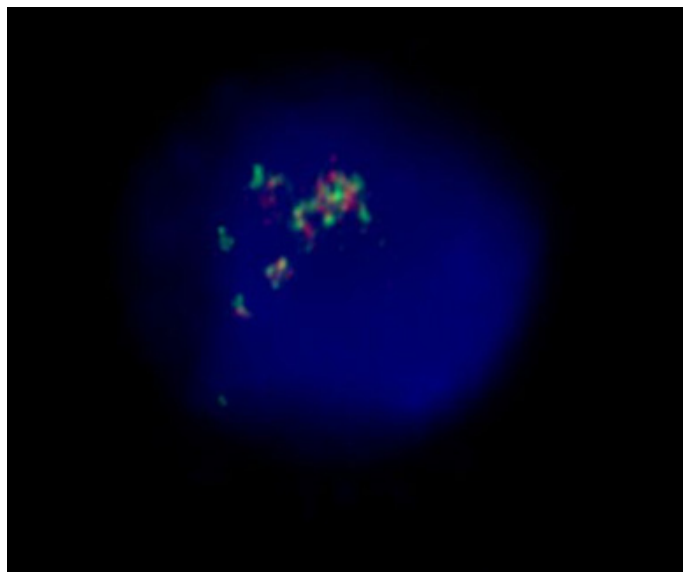


Figura 2.

SEHH - ERITROPATOLOGÍA

PB-014

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE β-TALASEMIA MINOR.

Mosquera Tapia Marta¹, Galan Alvarez Pilar¹, Jimenez Montero Pablo¹, Torres Tienza Ana¹, Amarilla Lanzas Irene¹, Osorio Manyari Miguel Angel¹, Marcellini Antonio Shally¹, Valencia Castillo Sandra¹, Garcia Mateo Aranzazu¹, Queizan Hernandez Jose Antonio¹, Olivier Cornacchia Carmen¹

¹SEGOVIA

Introducción: Las talasemias engloban un grupo de anemias que se heredan con carácter autosómico recesivo y son muy heterogéneas desde el punto de vista molecular, fisiopatológico y clínico¹.

La epidemiología de la β-talasemia ha cambiado en los últimos años debido a los movimientos migratorios, la implementación de programas de prevención y mejora de la supervivencia².

Se han propuesto múltiples programas de screening para la identificación de estos pacientes, siendo la población objetivo niños, adolescentes y las mujeres que desean quedarse embarazadas³.

Objetivos: Detección precoz de pacientes portadores de β-talasemia.

Material y métodos: Estudio realizado en el Laboratorio de Hematimetría de nuestro Centro desde Marzo del 2021 hasta Abril de 2022. Se han incluido 48 pacientes con Microcitosis (VMC<80fL) e hipocromía (HCM<27pg) con diagnóstico probable de β-talasemia y sin mención a la misma en la historia clínica de atención primaria ni especializada.

De cada paciente se ha recogido el número de eritrocitos, la hemoglobina, el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y el perfil ferrocínético. Además, se ha medido el nivel de HbA2 mediante la técnica de microcolumnas de intercambio iónico y se ha realizado la morfología de sangre periférica (SP).

Resultados: Basándonos en los resultados de la HbA2, la población de estudio se dividió en dos grupos: los individuos con diagnóstico de β-talasemia confirmado (HbA2=3.5%) y los individuos con microcitosis secundaria a otras causas (HbA2<3.5%).

De los 47 pacientes seleccionados, 28 (el 59.6%) fueron diagnosticados de β-talasemia. De éstos, 18 (el 64%) eran varones y 10 mujeres (el 36%). Además, la mitad eran de nacionalidad española y la otra mitad extranjeros, destacando los de origen marroquí y búlgaro.

Discusión: La β-talasemia es la enfermedad hematológica hereditaria más frecuente en España y países del área mediterránea. El número de portadores en nuestro país se estima en torno al 1,5%, pero los movimientos migratorios de áreas con mayor incidencia, como Europa del Este y África subsahariana hace que se detecte con mayor frecuencia^{2,4}.

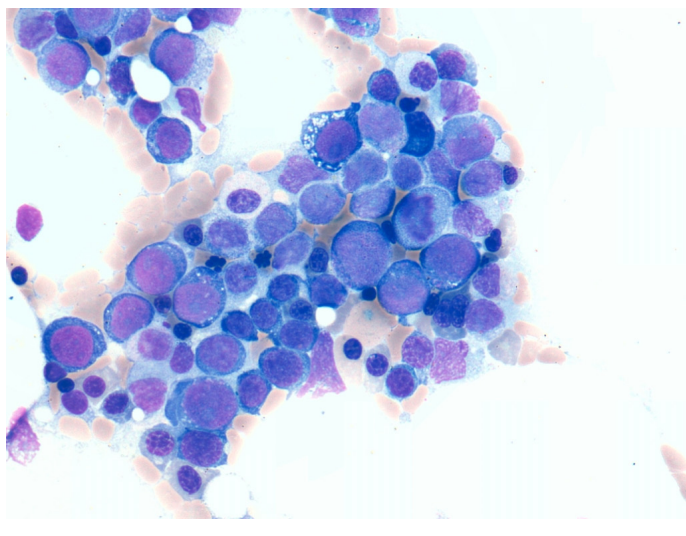


Figura 1.

De hecho, el 50% de los diagnosticados en nuestro laboratorio fueron migrantes.

El estado de portador de β -talasemia puede pasar desapercibido porque suelen ser asintomáticos; sin embargo, presentan determinadas características en el hemograma que son útiles para su identificación (VC-M<75-80fL, HCM<27pg, entre otras)⁴.

En nuestro caso, el análisis del hemograma, el frotis de SP, la ferrocínica y la determinación de HbA2 nos permitió detectar a estos pacientes y notificarlos a través de sus médicos.

Conclusión: El laboratorio general de hematología tiene un papel fundamental en la aproximación diagnóstica y detección precoz de pacientes portadores β -talasemia.

La medición de HbA2 se debería realizar a todas aquellas personas que deseen tener descendencia y que presenten microcitosis e hipocromía sin ferropenia con el fin de ofrecer consejo genético y prevenir formas más graves de β -talasemia.

PB-015

THE CAUSE OF HYPERCHROMIC MACROCYTIC ANEMIA IN AN ACUTE CARE HOSPITAL

Gavrilina Natalia¹, Lepkov Sergey², Borisovckay Svetlana¹, Subortseva Irina³, Trishina Viktoriya², Zakharov Oleg⁴, Blagova Maria⁴, Ettinger Olga², Nikitin Igor²

¹City Clinical Hospital named V.M. Buyanov; ²Russian National Research Medical University named N. I. Pirogova; ³National Medical Research Center for Hematology; ⁴City Clinical Hospital No. 40

Hyperchromic anemia is one of the most common anemias in the emergency department. While the diagnosis of anemia itself is not difficult, the elucidation of its causes is a difficult clinical task. In this regard, the differential diagnosis of hyperchromic anemia, which is associated only with cyanobalamin/folic acid deficiency, seems relevant. Objective: to study the nosology of patients diagnosed with hyperchromic macrocytic anemia (HMA). To evaluate clinical, laboratory blood and bone marrow parameters in patients with HMA.

Materials and Methods: From 01/2021 to 11.2021, 2358 patients were admitted to the V.M. Buyanova Hospital, of whom 377 (16%) were pts diagnosed with anemia, of whom 57 (15%) were pts with HMA. 57(15%) HMA pts were included in the study. 24 males and 33 females. The age of the pts was 21 to 93 years (Me 70). B12 and folic acid levels were below normal in all patients. All 57 pts underwent bone marrow examination. According to the results of myelogram data the pts were divided into 3 groups: G 1 38 pts with true B12/folate deficiency anemia, G 2- 9 pts appeared with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/OML), G 3- 10 pts appeared with secondary HMA.

Results: We compared the data of the G1 and G2 of pts. The sex composition did not differ. The age of pts in G 1 was 32-93 years (Me 70), in G 2 - was 50-90 years (Me 79). The Hb level in G 1 was 33-90 g/dl (Me 60), G 2 it was 36-86 g/dl (Me 57). Erythrocyte count in G 1 - was from $0.85-2.35 \times 10^{12}/l$ (Me-1.57), in G 2 - $0.87-2.57 \times 10^{12}/l$ (Me-1.53).

Platelet count G 1 was from 24 to $253 \times 10^9/l$ (Me- 114), G 2 8- 225 $\times 10^9/l$ (Me- 54) $p=0.029$. Leukocyte levels in G 1 were 1.6 to $8.0 \times 10^9/l$ (Me- 4.1), in G 2 were 0.8 to $11.8 \times 10^9/l$. LDH levels in G1 ranged from 344 to 13130 MU/l (Me - 4400), G 2 - 306-3022 MU/l (Me - 672) $p=0.004$.

Hypercellular bone marrow in G 1 was in 26 pts (68%), in G 2 - in 1 pt (11%) $p=0.008$

The blast cells in myelogram in the G1 did not exceed 2% (Me-1.6%), in G 2 ranged from 7 to 82% (Me - 21%) $p=0.001$

The level of megaloblasts in G 1 ranged from 2 to 57(Me 33), in G 2 from 10 to 21(Me-15).

Conclusions: Despite the availability of vitamin B12 and folic acid level tests, patients with HMA require in-depth examination. Thus, 16% of patients with HMA were found to have myeloproliferative diseases - MDS/OML. Anemia of extremely severe degree, thrombocytopenia, LDH level not exceeding 2 norms should be an indication for the study of bone marrow hematopoiesis

PB-016

DETECCIÓN DE HEMOGLOBINA STANLEYVILLE II A RAÍZ DE CRIBADO NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATÍA FALCIFORME

Mayani Mayani K.¹, Govantes Rodríguez J. V.¹, Tapia Torres M.¹

¹Hospital Universitario de La Palma

El cribado neonatal de anemia falciforme iniciado en España en 2002 ha permitido la detección de otras hemoglobinopatías de menor impacto clínico y hemoglobinopatías asintomáticas que de otra manera pasarían desapercibidas por la normalidad de los parámetros e índices eritrocitarios. Reporte del segundo caso clínico de Hemoglobina Stanleyville II en Canarias. Discusión tras revisión bibliográfica.

SEHH - GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

PB-017

EL RETO DE LA GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL: NUEVA ENTIDAD, O VIEJA, CON NUEVAS EXPRESIONES CLINICAS. A PROPÓSITO DE 5 CASOS.

Guerrero Fernández Lucia¹, Angomás Jimenez Eduardo¹, Albarrán Severo Beatriz¹, Solano Tovar Jackeline¹, Martín Antorán Jose Manuel¹, Hinostroza Solano Jhony¹, Alvarez Tundidor Sara¹, Oviedo Gomez M Victoria¹, Calderón Gonzalez Carmen¹, Alonso Alonso Jose Maria¹

¹Complejo Asistencial de Palencia

Introducción: Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la existencia de un clon de células plasmáticas o, menos frecuentemente, linfocitos B, que producen una inmunoglobulina monoclonal o un fragmento de ella (componente monoclonal: CM). La forma más frecuente e indolente es la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Sin embargo, existe un grupo de GMSI con daño renal secundario al CM, que no cumple criterios de mieloma, denominada gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).

El daño renal se produce tanto por mecanismos patogénicos directos (depósito del CM en las estructuras renales), como por mecanismos indirectos (actuando como autoanticuerpo que provoca la desregulación del complemento). No responden a regímenes inmunosupresores y pueden progresar a hemopatía maligna.

Método: Presentamos 5 casos de GMSR (figura 1), diagnosticados entre 2017 y 2022.

Resultados: Caso 1: hombre de 49 años que acude por edemas. Se detecta insuficiencia renal acompañado de hipoalbuminemia y proteinuria de 13,5 g/24h, y esplenomegalia. El estudio de médula ósea mostraba un pequeño clon B de fenotipo inespecífico. Biopsia renal compatible con **Enfermedad por depósito de Ig monoclonal de cadenas ligeras y pesadas**. Se inicia tratamiento con Rituximab-bendamustina x6 ciclos, alcanzando respuesta completa hematológica pero parcial renal estable (creatinina 1,5 g/dl, proteinuria 6 g/24h).

Caso 2: mujer de 46 años, hallazgo de proteinuria de 13,7 g/24h en el estudio por edemas. Creatinina preservada, hipoalbuminemia, CM no cuantificable en orina con presencia de cadenas ligeras Kappa. Presencia de un 7% de células plasmáticas (fenotipo patológico) en médula. Biopsia renal: **Enfermedad por depósito de cadenas ligeras Kappa**. Recibe tratamiento con Velcade-ciclofosfamida-dexametasona x6 ciclos, seguido de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), alcanzando respuesta completa hematológica y renal, desde el tercer ciclo.

Caso 3: mujer de 36 años que consulta por edemas. Función renal normal acompañado de proteinuria que alcanzó los 23 g/24h. No CM en sangre ni orina, cociente de cadenas ligeras normal. Medulograma: 2,5% células plasmáticas de fenotipo normal, no clonalidad B. Biopsia renal compatible con **Enfermedad por depósito de cadenas ligeras Lambda**. Se inicia tratamiento con Velcade-dexametasona x6 ciclos, alcanzado respuesta renal. 8 meses después, presenta nuevamente proteinuria (8,28 g/24h). Estudio medular sin cambios. No se pudo realizar biopsia renal por dificultad técnica. En esta situación, se decide tratamiento con Rituximab 375 mg/m² semanal (4 dosis), desapareciendo la proteinuria, y sin nuevas recaídas tras 13 meses de seguimiento.

Caso 4: mujer de 49 años en la que se evidencia proteinuria de 1 g/24h con presencia de cadenas ligeras libres kappa en orina, durante estudio de edemas. FG discretamente descendido, cociente kappa/lambda alterado (27,009). Plasmocitosis del 4% (fenotipo patológico) en el estudio medular. Biopsia renal: **Tubulopatía por depósito de cadenas ligeras Kappa sin síndrome de Fanconi**. Se inicia tratamiento con Velcade-Lenalidomida-dexametasona, pero tras 2 semanas presenta episodio de miopericarditis, probablemente secundaria a fármacos. Tras resolución de la misma, se decide cambio a Daratumumab-Ciclofosfamida-Bortezomib-dexametasona alcanzando

respuesta parcial hematológica y renal, decidiéndose consolidar con TAPH.

Caso 5: Varón de 56 años que ingresa por edemas y descompensación cardiaca. Se detecta insuficiencia renal moderada y proteinuria de 4,36 g/24h, pequeño CM IgM kappa en suero. Biopsia de médula ósea: presencia de clon B de fenotipo inespecífico. Biopsia renal: **Enfermedad por depósito de Ig monoclonal.** Se propone tratamiento con Rituximab-ciclofosfamida-dexametasona que acaba de iniciar.

Conclusión: La GMSR es una nueva entidad que abarca un amplio espectro de afectaciones renales (figura 2), lo que supone un gran reto diagnóstico. La biopsia renal para la detección de la proteína monoclonal junto con un estudio hematológico precoz son imprescindibles para establecer el diagnóstico.

El inicio del tratamiento debe ser precoz. No existe un tratamiento bien definido, por lo que hasta ahora se ha seleccionado en base a la naturaleza del clon (linfocito B o célula plasmática).

Paciente	Clínica al DA	I. Renal	Presencia de proteinuria	Alteración complemento	Hipoproteinemia	CM en sangre u orina	Detección de clon B	Biopsia renal	IF	Afectación extrarenal	Tratamiento
Caso 1	Drona, ICC HTA	Si (creatinina 1,5 mg/dl)	Si (13,5 g/24h)	Si (C3 y C4 disminuidos en suero)	Si	No Coeficiente K/L normal	Si (5% en MO)	Patrón membranosoproliferativo y esclerosis nodular	Depósitos parietales monoclonales IgM y Lambda	Si (cardíaca: disfunción ventricular)	R-Bendamustina
Caso 2	Edemas	No	Si (13,7 g/24h)	No	Si	Si, orina (CL Kappa)	No. 7% CP	Exposición mesangial con imágenes de glomerulopatía nodular	Depósito de cadenas ligeras Kappa a nivel de la membrana basal glomerular	No	VED + TAPH
Caso 3	Edemas	No	Si (23 g/24h)	No	Si	No Coeficiente K/L normal	No. 2,5% CP	Lesiones proliferativas mesangiales focales y segmentarias, estrofa tubulosa	Depósito de cadenas ligeras lambda en los cilindros tubulares	No	VD / Rituximab
Caso 4	Edemas	No	Si (1 g/24h)	No	Si	Si, orina (CL Kappa)	No. 4% CP	Tubúlos de contornos irregulares con numerosas figuras de células hinchadas con cristales eosinófilos, que acumulan cristales	Agregados intracitoplásmicos de cadenas ligeras Kappa	Si (mielopercarditis de probable origen medicamentoso)	Daratumumab-CyborDex-TAPH
Caso 5	Edemas, ICC HTA	Si (creatinina 1,5 mg/dl)	Si (4,36 g/24h)	Si (C4 disminuido)	Si	Si, suero (IgM kappa)	Si (4,4% en MO)	Patrón membranosoproliferativo con sububulión del penecho, proliferación mesangial y endocapilar	Depósitos monoclonales IgM Kappa	Si (cardíaca: fibrilación de cavidades izquierdas / polineuropatía axonal sensitivo-motora distal MM)	RD

Figura 1. Tabla resumen de resultados de los pacientes con GMSR.

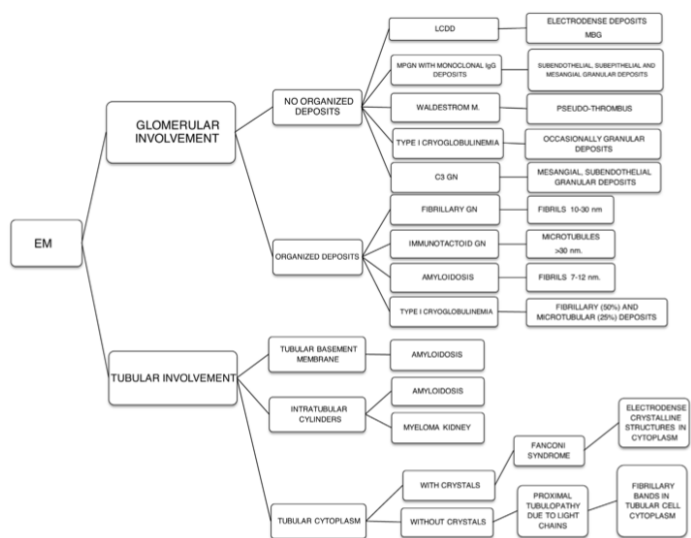


Figura 2. Hallazgos histológicos de GMSR bajo microscopía electrónica. Juana Alonso-Titos et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Early diagnosis is key. Nefrología 2021; 41(5):502-513.

PB-018

GAMMAPATÍA DE SIGNIFICADO CLÍNICO: ESCLEROMIXEDEMA, UN RETO PARA EL HEMATÓLOGO. SERIE DE 3 CASOS.

Andrés Hernández Noelia¹, Chamorro Chamorro Pablo¹, González García María Esther¹, Dávalos Cedillo Carlos Alberto¹, Fernández Canal María Cristina¹, Fernández González Almudena¹, Torres Varona Juan¹, Ordóñez Fernández Beatriz¹, Robles Marinas Verónica¹, Fernández Álvarez Rubén¹, Fernández Álvarez Carmen¹, Serrano Gomez Laura Milena¹, Hernando Megido Adriana¹, Escorico Faria Dianis¹, Carbayo Beltrán David¹, Chaves Collazo María Paula¹

¹Hospital Universitario de Cabueñes

Las gammopatías de significado clínico son entidades que en las que aún cumpliendo criterios de GMSI consideramos que el componente monoclonal (CM) está implicado en la patogenia del proceso

Su diagnóstico es difícil y el tratamiento es multidisciplinar. Éste ira dirigido al control eficiente del clon de células B subyacente, en general

inmunoquimioterapia incluyendo el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE)

En este grupo se incluye el escleromixedema (EM), enfermedad infrecuente, crónica y potencialmente grave. El mecanismo responsable es desconocido. Se asocia con una gammapatía monoclonal (más frecuente IgG lambda) La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, pudiendo progresar con infiltración generalizada y esclerosis con discapacidad significativa. Puede asociar manifestaciones sistémicas diversas como afectación neurológica (10-15%). Su pronóstico y tratamiento están mal documentados por la existencia de casos individuales o series pequeñas.

Introducción y método: El objetivo es describir la serie de 3 pacientes diagnosticados en nuestro centro mediante estudio descriptivo y retrospectivo. Se realizó búsqueda bibliográfica complementaria en Pubmed (MESH: Scleromixedema, Paraproteins)

Resultados: Caso 1: Varón 37 años. Consulta por eritema e induración en cara y brazos. Presenta piel dura, aspecto papular, disminución de apertura ocular y microstomía con ingesta dificultada y adelgazamiento. Afectación progresiva con esclerodactilia y limitación funcional. Se objetiva CM IgG lambda. La biopsia cutánea fue confirmatoria de EM. No presentaba afectación tiroidea. No se obtuvo respuesta a prednisona e hidroclicloroquina. Recibió bolos de ciclofosfamida e inmunoglobulinas (IgS) con respuesta parcial seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) acondicionado con melfalán 200 mg/m2 en 2017 con respuesta completa (EMR-). Abandono seguimiento Acude en 2022 por recaída, inicia esquema CyBORDEX con mejoría clínica, con intención de segundo TASPE

Caso 2: Varón 69 años. Erupción de inicio en manos y cara, sin mejoría con fototerapia y esteroides. Progresó como induración cutánea generalizada “piel en coraza”. Se objetiva CM IgG lambda y biopsia cutánea confirmatoria de EM. Polineuropatía sensitiva. Recibe ciclofosfamida + IgS y TASPE (MEL200) en 2017, seguimiento conjunto con U. Enf. Autoinmunes. Recaída en 2021 con disfagia y rigidez, recibe CyBORDEX con respuesta parcial y actualmente Daratumumab-Lenalidomida con aceptable control clínico

Caso 3: Mujer 81 años. Diagnóstico en 2022. Afectación por ahora limitada a manos con control clínico con corticoides a dosis bajas y puntualmente IgS

Conclusión: Se precisa de mas estudios prospectivos y guías clínicas de manejo para mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes

PB-019

BELANTAMAB MAFODOTIN Y POMALIDOMIDA EN UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE SMOLDERING Y AMILOIDOSIS AL CON AFECTACIÓN CARDIACA SEVERA EN RECAÍDA

Ríos Tamayo Rafael¹, Gómez Bueno Manuel¹, Romera Irene¹, Mitroi Cristina¹, Hernández Francisco¹, Delgado Laura¹, Manso Marta¹, Pérez Francisco¹, Plaza Aresio¹, Silvestre Monchi¹, Huerta Ana¹, Krsnik Isabel¹, Sánchez Amelia¹, Segovia Javier¹, Duarte Rafael¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: El corazón es el órgano más frecuentemente afectado en los pacientes con amiloidosis AL sistémica. El principal factor determinante del pronóstico es la extensión de la afectación cardiaca (Gertz MA 2022).

El mieloma múltiple (MM) se asocia a amiloidosis AL en un porcentaje relevante de casos y esta asociación implica peor pronóstico.

Belantamab mafodotin (BLM) es un anticuerpo anti-BCMA conjugado aprobado por la FDA para el MM en recaída o refractario (RRMM). Un ensayo fase 2 ongoing (NCT04617925) valorará su uso en pacientes con amiloidosis AL en recaída o refractarios (RRAL). Una serie de 6 pacientes (5 con afectación cardiaca) con RRAL&MM mostró respuesta hematológica (RH) en 83% y respuesta cardiaca (RC) en 80% (Zhang Y et al.2021).

Pomalidomida (POM) es un inmunomodulador aprobado para pacientes con RRMM y recomendado para aquellos con RRAL. Su combinación con BLM se ha mostrado sinérgica, mejorando los resultados de BLM en monoterapia en RRMM. Al contrario que la lenalidomida, POM no se asocia con toxicidad cardiaca significativa.

El objetivo de este estudio es analizar la eficacia y seguridad de BLM/POM en un paciente con RRAL&MM. Hasta donde conocemos, este régimen no ha sido previamente reportado en nuestro país en esta indicación.

Métodos: Varón de 47 años sin comorbilidades, diagnosticado de MM smoldering IgG-L en 2018 (15% plasmocitosis medular) y amiloidosis AL lambda (octubre 2020), con afectación cardiaca grado 2

(Mayo). Tratado en 1ª línea (1L) con bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (Vcd) y TASPE (abril 2021), alcanzando respuesta parcial (RP). Colecistectomía (agosto 2021) con descompensación de insuficiencia cardiaca (IC). 2L, daratumumab en monoterapia, 7 dosis, sin respuesta. 3L, lenalidomida-dexametasona (diciembre 2021), dos ciclos, RP, con ingresos en enero y febrero 2022 por IC (NYHA III-IV), con mejoría tras retirar lenalidomida. Se plantea 4L con BLM/POM, primer ciclo 4 marzo 2022, ambos a dosis estándar, BLM 2.5 mg/Kg/iv/cada 3 semanas y POM 4 mg/día/21 días.

Resultados: Tras los primeros 3 ciclos, el paciente no ha presentado toxicidad asociada a BLM. POM se asoció con neutropenia grado 3 y trombopenia grado 2 tras el 1º ciclo (se suspendió en el día +14 del ciclo 1 y no se pautó con el 2º BLM). El día +6 de este 2º ciclo el paciente ingresa por fiebre y nuevo episodio de IC. Con el 3º BLM (19 abril 2022) se asocia 2º POM al 50% dosis. Nuevo ingreso por gastroenteritis por E. Coli e IC (sólo recibió la mitad de la dosis de POM prescrita). Ha iniciado 4º ciclo BLM y 3º POM 50% (24 mayo 2022). En el gráfico 1 se presenta la evolución de las cadenas ligeras libres (CLL).

Este régimen ha conseguido una muy buena RP (MBRP), en 4L, tras el 1º ciclo, siendo la mejor respuesta alcanzada por el paciente hasta el momento a lo largo de toda su trayectoria. Aunque es pronto para valorar RC, el valor del NT-proBNP tras el 3º ciclo es el menor registrado hasta la fecha para esta línea.

Conclusión: El tratamiento de la RRAL se está ampliando con nuevos agentes tradicionalmente usados en el RRMM. BLM/POM es una combinación atractiva con resultados preliminares muy prometedores en pacientes con RRAL&MM. El mejor predictor de una RC es la obtención de una RH profunda y duradera. El abordaje multidisciplinar es esencial para optimizar el tratamiento y afrontar las frecuentes complicaciones intercurrentes.

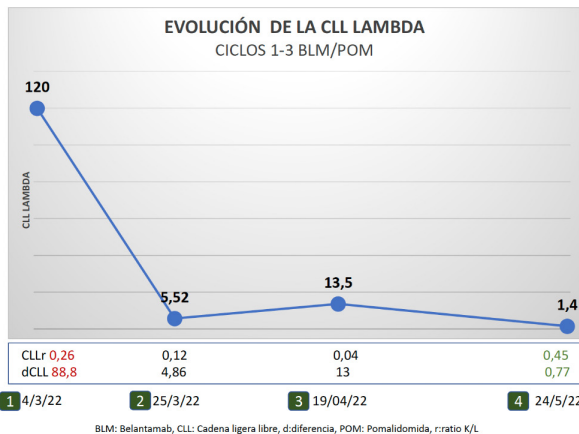


Gráfico 1

PB-020

SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE BAJO TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA

Gulino Horacio Martín¹, Escribano Serrat Silvia¹, Estival Monteliú Pablo¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Colas Lahuerta Blanca¹, Calo Pérez Aida¹, Cucharero Martín Javier¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Del Campo Balgueiras Gonzalo¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Hervás González Irene¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹, Polo Zarzuela Marta¹, Mateo Morales Marta¹, Peña Cortijo Ascensión¹, Pérez López Cristina¹, Iñigo Rodríguez Belén¹, Bobes Fernández Alejandro¹, Bolaños Calderón Estefanía¹, Medina Salazar Sissy Fiorella¹, Navas Elorza Begoña¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Los pacientes con Mieloma Múltiple recién diagnosticado que reciben lenalidomida pueden tener un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias. Los estudios realizados desde la aprobación de la lenalidomida indican que los pacientes que inician tratamiento con este inmunomodulador tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores sólidos y hematológicos como leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos y linfoma de Hodgkin con una tasa de incidencia, de estos últimos, de 1,31 por 100 años-persona. La mediana de tiempo desde el inicio de lenalidomida hasta el diagnóstico de una segunda neoplasia maligna primaria fue de dos años.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión de la literatura disponible sobre el riesgo de segundas neoplasias bajo el tratamiento con lenalidomida. Presentamos dos pacientes que seguimos en nuestro centro, con segundas neoplasias hematológicas tras mantenimiento con lenalidomida.

Resultados: Ver Tabla.

	Paciente 1	Paciente 2
Edad – Sexo	Masculino – 61 años	Femenino- 82 años
Patología hematológica	Síndrome POEMS	Mieloma Múltiple cadena ligera lambda
Tratamiento recibido	Lenalidomida-dexametasona + RT + AutoTPH.	Lenalidomida- dexametasona
Inicio de tratamiento de mantenimiento con lenalidomida	Abril del 2014	Marzo del 2019
Suspensión de la lenalidomida	Agosto del 2016	Enero del 2021
2º neoplasia	SMD con EB 2	LLA-B
Fecha de aparición de la 2º neoplasia	Febrero 2018	Marzo del 2021
Tiempo de aparición desde el inicio de la lenalidomida	4 años	2 años
Manejo	AloTPH	Protocolo LAL07 OLD
Actualidad	Exitus	Exitus

Conclusión: Debido a los tratamientos antimieloma actuales, los pacientes viven más y se ha observado un mayor riesgo de segundas neoplasias, incluidos sólidos y hematológicos. La etiología de este aumento de riesgo es multifactorial. Los factores relacionados con el tratamiento con lenalidomida han provocado un aumento inesperado de la incidencia de segundas neoplasias, ya sea en tratamiento de inducción o de mantenimiento. Siempre se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de segundas neoplasias antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida ya sea en inducción o en mantenimiento a pesar de que su incidencia es relativamente baja.

PB-021

VALORACION RETROSPECTIVA DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON AFECTACION ORGANICA POR AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS EN UN CENTRO HOSPITALARIO

Illarramendi Jorge¹, Quispe Iván¹, Gabaldón Gisell¹, Casamayor Adrián¹, Mugica Idoia¹, Aldea Amaia¹, Armesto Leire¹, Ceballos Candela¹, Ardaiz María Angeles¹, Zudaire María Teresa¹, Viguria María Cruz¹, Jose María Arguiñano¹, Zabalza Amaya¹, Sánchez Piva¹, Goñi María Angeles², Mateos María Carmen¹, Redondo Margarita¹

¹Hospital Universitario de Navarra; ²Hospital Universitario de Navarra/Hospital Universitario de Navarra

Introducción: La amiloidosis de cadenas ligeras (ACL) es una patología de baja incidencia. Una parte importante del conocimiento en relación a su pronóstico proviene de centros de referencia y excelencia sobre esta patología, en ocasiones centrada en un órgano concreto, y a un número limitado de ensayos multicéntricos. La intención de este estudio es el análisis de la casuística sobre la afectación orgánica por ACL abarcando todo tipo de órganos en una muestra no seleccionada de pacientes tratados en un centro no especializado.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Ámbito de estudio: Hospital universitario regional con cobertura a una población de más de 600.000 habitantes. Período de estudio: Enero 2009 a marzo de 2002. Diagnóstico de ACL confirmado por biopsia en todos los casos. Sólo se incluyeron pacientes que habían recibido todo el tratamiento en nuestro centro. Los datos clínicos y de laboratorio fueron obtenidos a partir de la historia clínica informatizada, cubriendo toda la asistencia hospitalaria y de atención primaria. La afectación orgánica fue confirmada por estudios de imagen y patológicos. Los pacientes con afectación neurológica presentaban signos de disautonomía.

Resultados: 13 pacientes incluidos en el estudio. Mediana de edad: 63 años (rango: 47-70 años). Como diagnósticos concurrentes: mieloma múltiple (3 p.), linfoma linfoplasmocítico (1 p), mieloma múltiple + linfoma plasmocítico (1 p.). El órgano afectado con mayor frecuencia

fue el corazón (10/13 p., 76%), seguido del riñón (7/13 p., 53%). 9/10 p. con afectación cardíaca y 6/7 p. con afectación renal. presentaban afectación de otros órganos. Otras características sobre la afectación orgánica aparecen descritas en la tabla 1.

Los pacientes recibieron diversas pautas de tratamiento, incluyendo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y combinaciones de fármacos como daratumumab, bortezomib y lenalidomida, tal y como aparece descrito en la tabla 1.

La mediana de seguimiento desde el diagnóstico de ACL hasta la fecha del estudio ha sido de 26 meses (rango: 4-133). 2/13 están actualmente vivos. La mediana de supervivencia es de 7,9 meses (rango 1-133). Los datos de supervivencia por órganos aparecen en la tabla 2. Se observa una menor supervivencia en los pacientes con afectación de varios órganos y en los que presentaron afectación hepática. El bajo número de pacientes impidió un estudio estadístico comparativo de subgrupos. La mediana de supervivencia tras el trasplante fue corta, pero un paciente continúa vivo 11 años tras el procedimiento. Sólo 2/13 de los pacientes tratados tuvieron una recaída hematológica confirmada.

Conclusiones: Nuestra serie presenta resultados comparables a los de otros estudios realizados en un contexto similar de datos de vida real en centros no especializados, con algunas particularidades. El pronóstico parece condicionado principalmente por la afectación de varios órganos y ha sido especialmente infausto con afectación hepática. Se necesitan estudios multicéntricos para definir mejor los factores pronósticos con datos de vida real para estos pacientes.

Tabla 1. Descripción de la muestra estudiada.

N (pacientes)	13
Afectación cardíaca (estadio IIIb)	10/13 (4) (76% (30%))
Afectación renal	7/13 (53,8%)
Afectación hepática	3/13 (23%)
Afectación gastrointestinal	3/13 (23%)
Afectación neurológica	2/13 (15,3%)
Afectación cardíaca + renal	9/10 (90%)
+ gastrointestinal	5/9 (55,5%)
+ neurológica	2/9 (22,2%)
+ hepática	1 (11,2%)
Afectación renal + cardíaca	2 (22,2%)
+ gastrointestinal	6/7 (85,7%)
+ hepática	5/7 (71,4%)
+ neurológica	2 (28,5%)
Afectación hepática + cardíaca	1 (14,2%)
+ renal	1 (14,2%)
Afectación hepática + cardíaca	2/3 (66,6%)
+ renal	2/2 (100%)
Tratamientos administrados	1/2 (50%)
Dara-CyBorDex	5
CyBorDex	3 (1^)
VD	1
Dara-VTD	1
DaraRD	1
Dara en monoterapia	1'
VRD	1
Melfalan	1
Auto TPH	7
Auto TPH directo	1

* Hay pacientes con afectación de más de un órgano.

^ Tratamiento administrado en recaída.

' Por intolerancia a lenalidomida.

Dara: Daratumumab.

CyBorDex: Ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona.

VD: Bortezomib + dexametasona.

VRD: Bortezomib + lenalidomida + dexametasona.

VTD: Bortezomib + talidomida + dexametasona.

DaraRD; Daratumumab + lenalidomida + dexametasona.

Tabla 2. Evolución de los pacientes diagnósticos de amiloidosis de cadenas ligeras.

Mediana de edad (Rango de edad)	63 (47-70)
Mediana de seguimiento desde el diagnóstico	26 (4-132)
Mediana de supervivencia global (SG)	7,91 (1-133)
Mediana SG desde el TPH	3,03 (0,2-132,5)
Mediana SG afectación cardíaca	6,34 (0,66-30)
Mediana SG afectación cardíaca IIIb	3,23 (1-5)
Mediana SG afectación cardíaca +	4,82 (0,66-30)
Mediana SG afectación renal	13,12 (3,66-133)
Mediana SG afectación renal +	8,92 (3,66-30)
Mediana SG afectación hepática	1,69 (0,66-3,66)
Mediana SG afectación hepática +	1,55 (0,66-3,66)
Recaída hematológica confirmada	2/13 (15,3%)

PB-022

MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA (MAT) EN PACIENTE DIAGNOSTICADA DE MIELOMA MÚLTIPLE (MM) REFRACTARIO E INFECCIÓN POR SARS COV2. REVISIÓN DE UN CASO.

Alkadi Fernandez Nayua¹, Valverde Ortiz Rocio¹, Alonso Garcia Fabiola¹, Duro Millan Rafael¹, Moya Rodriguez Ruth¹, Fernandez Rodriguez Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introduccion: La MAT en un cuadro clínico grave poco frecuente, que requiere un diagnóstico precoz, ya que un retraso terapéutico puede ser potencialmente mortal. Puede ser primaria o secundaria. La identificación de la causa es fundamental para definir la estrategia terapéutica. Carfilzomib es un inhibidor irreversible del proteosoma de segunda generación empleado en el tratamiento de MM recaída/refractario. Según la literatura, se ha descrito que puede ser factor desencadenante de MAT, aunque la incidencia es desconocida, y el manejo terapéutico está aún por esclarecer. Así mismo, se han publicado casos de SARS CoV2 relacionados con el desarrollo de MAT. Presentamos un caso de MAT secundaria en paciente diagnosticada de MM refractario en 5º línea de tratamiento, e infección por SARS Cov2.

Antecedentes: Mujer de 67 años diagnosticada de MM IgA kappa estadio 3A ISS2, en noviembre 2017. Esquemas terapéuticos recibidos: noviembre/2017 inicia Bortezomib-Talidomida-Dexametasona alcanzando muy buena respuesta parcial (MBRP), progresa el componente monoclonal y se inicia 2º línea Lenalidomida-Dexametasona (4 ciclos), alcanzando remisión completa (RC). En Julio/2019 se realiza trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, manteniendo RC y posterior mantenimiento con Lenalidomida. En junio/2020 progresión en PET/TC, se inicia 3ª línea Daratumumab-Bortezomib-Dexametasona (4 ciclos), y se suspende por neuropatía severa. En octubre/2020 comienza 4º línea de tratamiento Pomalidomida-Dexametasona (6ciclos). Posteriormente progresión en PET/TC, iniciando en septiembre 2021 5º línea Daratumumab-Carfilzomib-Dexametasona (DKd) recibiendo total de 4 ciclos, alcanzando respuesta parcial (RP).

En abril/2022, el día +2 de 5º ciclo DKd, comienza con sd emético y diarrea sin productos patológicos (refiere clínica similar autolimitada tras administración de ciclos previos pero de menor duración). El día +6 de ciclo, acude a Urgencias por deterioro del estado general, crisis hipertensiva (TA200/97), anuria y gingivorragia. No fiebre ni clínica respiratoria.

Resultados: Al ingreso las pruebas complementarias destaca: Creatinina 7 mg/dL FG 5 ml/min LDH 2083 U/L Haptoglobina 3 mg/dL. Hemograma: Hemoglobina 9.5 g/dL Leucocitos 8.2x10⁹/L Neutrófilos 7.3x10⁹/L plaquetas 16x10⁹/L. Reticulocitos 1.62% Frotis sp 1,5% esquistocitos. Coombs directo negativo. ADAMTS 13 normal (45,59%). Ag SARS CoV2 positivo. No se detectó clona HPN. Estudio genético y metabólico de complemento pendiente de resultado.

DIAGNÓSTICO compatible con MAT secundaria a Carfilzomib y/o infección por SARS CoV2.

Tratamiento: Ante la sospecha diagnóstica MAT secundaria, ingresa en Nefrología y se inicia hemodiálisis (HD), y tratamiento con Eculizumab tras confirmar actividad normal de ADAMTS13. Se ha completado inducción de 4 dosis de Eculizumab/semanal y 4 sesiones de HD. Para ampliar estudio diagnóstico se realizó biopsia renal tras recuperación hemoperiférica, en la que no se objetivaron imágenes de trombo (debe considerarse que la biopsia fue realizada tras 2 dosis de Eculizumab y mejoría de función renal).

Conclusiones: De acuerdo con la literatura revisada, Carfilzomib puede ser causa de MAT secundaria. En caso de sospecha, el fármaco inhibidor del proteosoma debe ser suspendido. Se han descrito casos de infección por Covid que se relacionan con el desarrollo de MAT, por lo que no es posible descartar el papel de SARS Cov2 como factor desencadenante asociado. El tratamiento con Eculizumab ha demostrado ser eficaz y seguro, logrando normalización de parámetros de hemólisis, recuperación de citopenias y función renal. Son necesarios estudios prospectivos que profundicen en el conocimiento del mecanismo de acción de la vía de activación del complemento, y permitan optimizar el abordaje terapéutico, así como identificar biomarcadores para monitorizar la respuesta a tratamiento de forma individualizada.

PB-023

INCIDENCIA DE MIELOMA MÚLTIPLE EN NUESTRO CENTRO. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE CASOS.

García Cabrera Isabel¹, Sánchez Moreno Guacimara¹, García Martín Paloma¹, Cornejo Calvo María Elena², Pérez Gutierrez Eva María²

¹Hospital Clínico Universitario San Cecilio; ²Hospital clínico San Cecilio

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la gammapatía monoclonal maligna más frecuente. En términos generales se define por la presencia de más de 10% de células plasmáticas en médula ósea y algún dato clínico (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas) relacionado con éste. La incidencia es de 3-5 casos/100.000 hab/año. El Servicio de Hematología del H. San Cecilio en Granada cubre la zona sur de la capital y la provincia con una población en torno a los 400.000 habitantes. Tiene una larga trayectoria de décadas como servicio de laboratorio y en mayo de 2018 inicia la atención a pacientes con patología oncohematológica. Objetivos Hacer un análisis de la casuística de MM en nuestra población y describir características demográficas, expresión de la enfermedad y diferentes esquemas de tratamiento empleados. Pacientes/Material/Métodos Se realiza un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos obtenidos de la base de datos de la consulta de gammapatía de nuestro centro. La mayoría de la muestra son pacientes de nuevo diagnóstico entre mayo 2018 y marzo 2022. Resultados Se realiza seguimiento a un total de 95 pacientes con diagnóstico de MM desde 2007. De estos, 65 se diagnosticaron a partir de 2018. La mediana de edad de la muestra es de 67 años. El 58% son varones. El 16% de los diagnósticos son MM de cadenas ligeras. La cadena pesada más frecuente es IgG y Kappa la ligera. Existen 5 pacientes en la muestra que al diagnóstico presenta doble pico. Más de la mitad de los pacientes eran candidatos a trasplante con un total de 52 pacientes, frente a 43 pacientes no candidatos. En los pacientes diagnosticados a partir de 2018, el 60% son candidatos a trasplante. Los pacientes no candidatos, 26 en total, presentan una mediana de edad de 78 años. De estos, 11 fueron tratados con esquemas para pacientes fit. El esquema de inducción más usado ha sido el VCD seguido de VRd con 33 y 23 pacientes respectivamente. En 20 pacientes se usa el esquema VD. Figura 2 La distribución por línea de tratamiento se detalla en la figura 3 Conclusiones En nuestra casuística se cumplen las características demográficas descritas en la bibliografía, en cuanto a incidencia, edad y sexo. Así mismo se confirman los datos en cuanto a frecuencia de cadena pesada y ligera. En el tratamiento empleado en primera línea, en términos generales, no hacemos distinción entre candidato o no si el paciente es fit. Históricamente se ha usado el esquema VCD, pero a partir de 2019 se elabora un protocolo a nivel provincial por el que los pacientes comienzan a tratarse con VRd. Existen pocos datos en cuanto a las características clínicas, terapias usadas y supervivencia en España con datos en vida real. Sería interesante disponer de un registro nacional realizado por clínicos para poder comparar datos, analizarlos y poder extraer conclusiones con mayor poder estadístico.

Figura 1.

Diagnósticos 2007-2022	N = 95
Mediana de edad	67 años
Sexo:	
Mujeres	40 (42%)
Hombres	55(58%)
Cadena pesada:	
G	51(70%)
A	20(27%)
M	1(1,5%)
D	1(1,5%)
Cadena ligera:	
Kappa	59(62%)
Lambda	36(38%)

Figura 2.

Candidatos a trasplante	
Sí	52(55%)
No	43(45%)
Esquema tratamiento 1ª línea	
VCD	33(38%)
VRd	23(27%)
VTD	3(3,5%)
DVMP	2(2,5%)
LD	5(6%)
VD	20(23%)

Figura 3.

Línea de tratamiento	Número pacientes	Exitus/ Pérdidas
1ª línea	53	5
2ª línea	24	7
3ª línea	8	1
4ª línea	8	4
5ª línea	2	1

PB-024

PACIENTE CON LESIONES LÍTICAS EN AUSENCIA DE COMPONENTE MONOCLONAL

Almela Gallego Agata¹, Fuertes Nuñez Marta¹, Gilabert Gutierrez Carmen¹, Castellanos Alonso Marta¹, Escalante Barrigón Fernando¹, De las Heras Rodríguez Natalia¹, Fernández Ferrero Silvia¹, Padilla Conejo Irene¹, Rondón García Filomeno¹, Sanchez-Real Linacero Javier¹, Vidal Manceñido María Jesús¹, Ramos Ortega Fernando¹, Rodríguez García Jose Antonio¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: El Mieloma Múltiple es una enfermedad que se debe a una proliferación neoplásica de células plasmáticas, caracterizada por la acumulación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea (=10%), generalmente asociado con un componente monoclonal detectable en el suero y/o la orina, y la presencia de evidencia de daño orgánico relacionado. Aproximadamente el 50-60% de los mielomas son IgG, el 30% IgA y el 2% IgD. El 15% restante corresponde a los mielomas que segregan solo cadenas ligeras kappa o lambda o mielomas Bence Jones. Mucho más raros son los mielomas IgE, IgM, o los biclonales y solo en torno a 1% no segregan paraproteína, mielomas no secretores. Se presenta un caso de la enfermedad de difícil diagnóstico.

Caso clínico Motivo de consulta: Varón de 63 años que ingresa inicialmente en Neumología por dolor de características pleuríticas en hemitórax derecho con disnea de mínimos esfuerzos y derrame pleural asociado

Evolución: Ante el hallazgo en la TC de múltiples lesiones líticas y no evidenciarse ningún tumor primario en la TC de tórax y abdomen ni en la ecografía tiroidea ni en la valoración urológica, y a pesar de la ausencia de componente monoclonal detectable en sangre o en orina y de ratio de cadenas ligeras libres no alterado ni presencia de proteinuria de Bence Jones se decidió solicitar biopsia de médula ósea que fue diagnóstica de Mieloma Múltiple.

Se inició tratamiento según esquema DaraVTD, hasta la fecha ha recibido 4 ciclos y se encuentra a la espera de realización de TASPE con EMR negativa.

Diagnóstico: Mieloma múltiple no secretor con afectación ósea múltiple, ISS 2.

Discusión: El Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (IMWG) define el Mieloma múltiple no secretor (NSMM) como MM en ausencia de proteína M en el análisis por inmunofijación de proteínas en suero y/u orina.

Múltiples trabajos han intentado correlacionar el aspecto morfológico de la célula mielomatosa con el tipo de inmunoglobulina monoclonal segregada, un intenso abigarramiento del contorno nuclear con profundas constricciones nucleares aparece con preferencia en el mieloma IgD.

En el caso clínico previamente descrito se encontraron hallazgos sugestivos por morfología característicos de Mieloma Múltiple IgD (imagen 1 y 2) por lo que se realizó inmunofijación ampliada descartándose componente monoclonal IgD, sin embargo, se demostró la presencia de IgD intracitoplasmática por inmunohistoquímica, por lo que al tratarse de un caso de verdadero NSMM la morfología de las células plasmáticas observadas podría estar en relación con la producción de IgD no secretada.

Dado que el control de Ig es una medida esencial para el seguimiento de la respuesta a la terapia y la detección de recaídas, el método de seguimiento de la eficacia del tratamiento en el NSMM supone un gran reto.

Conclusiones: Ante todo paciente que presente síntomas y signos característicos de MM, sin evidencia de componente monoclonal en suero y/u orina, se debe realizar inmunofijación ampliada con IgD e IgE. Si se sospecha un verdadero NSMM, la Ig sintetizada se debe intentar poner de manifiesto en el interior de las células plasmáticas mediante técnicas inmunofenotípicas. El NSMM requeriría una revisión completa de los criterios de respuesta bien establecidos que se usan para seguir las formas secretoras de MM.

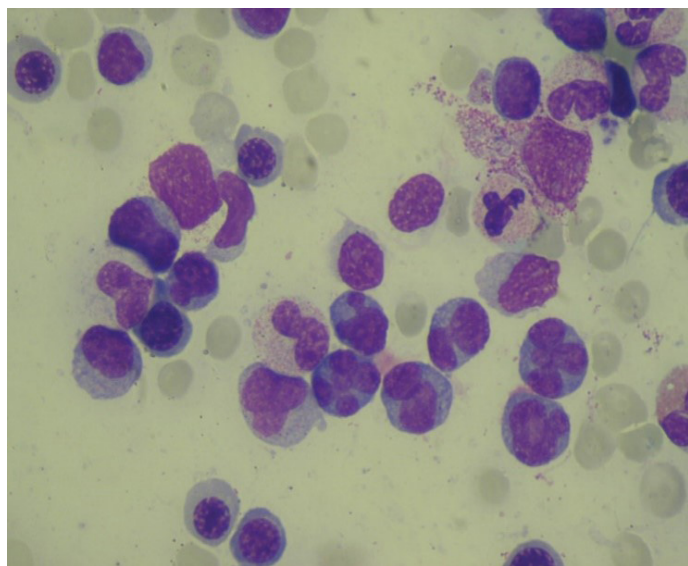


Imagen 1: Frotis de médula ósea con gran abigarramiento del contorno nuclear de las células plasmáticas patológicas (May-Grünwald-Giemsa).

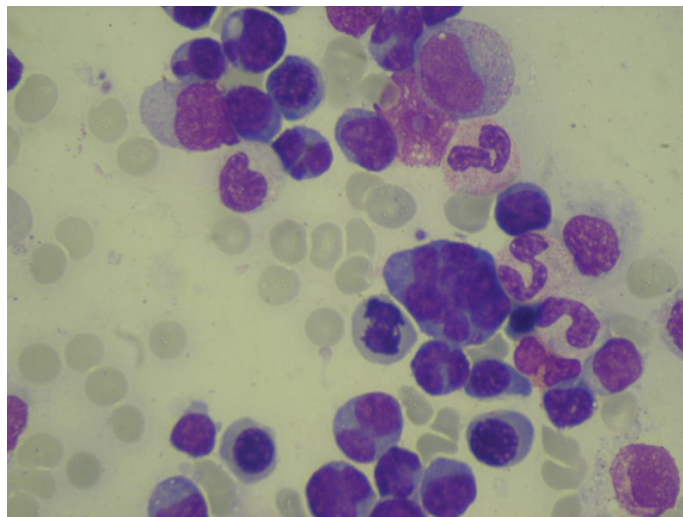


Imagen 2: Frotis de médula ósea con célula plasmática de gran tamaño y contorno nuclear muy irregular (May-Grünwald-Giemsa).

PB-025

RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Fernández Cuezva Laura¹, González Resina Rita María¹, Obregón Membreño Jhosyuriel Ellieth¹, Herrero Gutiérrez Mar¹, Ordás Miguélez Marta Sofía¹, López Gómez Pablo Estuardo¹, López Peña Amaia¹, Rodríguez Lefler Carmen¹, Civeira Marin María¹, Monleón Gil Rafael¹, Etxebarria Bahillo Leire¹, Villarroya Martínez Laura¹, Sánchez Pérez Antonio¹, Godoy Molías Ana Cristina¹

¹Hospital Miguel Servet

Introducción: A pesar de los avances terapéuticos, la mayoría de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) acaban cayendo. Por ello, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan ofrecer esperanza a los pacientes con MM refractario y/o en recaída.

Belantamab-mafodotin es un anticuerpo monoclonal conjugado IgG1 humanizado. Se trata del primer anticuerpo indicado para el tratamiento MM en recaída o refractario al menos a cuatro líneas de tratamiento que incluyan un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38.

Caso clínico: Paciente mujer de 64 años de edad controlada en nuestro servicio desde 2004 por gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgG kappa de bajo riesgo, con posterior transformación a MM quiescente en 2008, siendo incluida en ensayo clínico Quiredex. En 2016 inicia una nueva línea de tratamiento con bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRD), trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, consolidación y mantenimiento con lenalidomida. Tres años después, tras confirmarse recidiva, inicia daratumumab-bortezomib-dexametasona (DvD), alcanzando respuesta parcial, hasta marzo de 2020 cuando aparecen nuevas lesiones óseas osteolíticas y empeoramiento de los parámetros biológicos. Ante la evidencia de progresión, se solicita mediante uso compasivo belantamab-mafodotin, que comienza en mayo de 2020. Inicialmente la paciente desarrolla toxicidad corneal grado 2, dicha toxicidad es controlada con ajuste de dosis de belantamab y colirio con corticoide.

Por otra parte, en noviembre de 2021 ingresa en nuestra planta por osteomielitis en falanges distales de primeros dedos de ambos pies con aislamiento de *Bacteroides ovatus*, *Peptoniphilus*, *Actinomyces timonensis* y *Actinoyces turicensis*, sensibles a amoxicilina-clavulánico, con resolución completa de la infección ósea.

Conclusiones: El Belantamab-mafodotin es una opción terapéutica adicional en pacientes triple refractarios. Como toxicidad no hematológica requiere especial atención la queratopatía, siendo la colaboración con Oftalmología fundamental en el manejo de estos pacientes. El fármaco puede aumentar el riesgo de infecciones, siendo la mayor parte

respiratorias. Nuestro caso ha presentado osteomielitis de primeros dedos de ambos pies en el contexto del tratamiento, con muy buena respuesta a antibioterapia endovenosa tras la realización de cultivo y antibiograma. Actualmente, después de más de dos años de tratamiento, continúa en muy buena respuesta parcial y únicamente presenta queratitis grado 1.

PB-026

USO DEL PVD COMO TRATAMIENTO PARA PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECAÍDA EN NUESTRO CENTRO.

Jimenez Moreno Maria¹, Anguita Arance Maria Magdalena¹, De León Marcano Emil¹, Pimentel Villar Maria Amparo¹, Cabrera Romero Ana¹
¹Complejo hospitalario de Jaén

Introducción: Los pilares de tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) son los fármacos inmunomoduladores, inhibidores de proteasoma y anticuerpos monoclonales. Fármacos como el Bortezomib o la Lenalidomida son habitualmente los más usados como 1ª línea de tratamiento. En el momento de la recaída, apenas se disponía de tratamientos eficaces. Actualmente contamos con otros fármacos que rescatan a pacientes expuestos a fármacos convencionales, como es el caso de la Pomalidomida. El esquema Pvd (Pomalidomida, bortezomib, dexametasona) demostró una eficacia superior en el ensayo OPTIMISMM frente a bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con MM en recaída o refractario (MMRR) tratados previamente con lenalidomida, incluidos aquellos refractarios a lenalidomida.

Objetivos: El objetivo principal es evaluar la respuesta, eficacia y toxicidad del esquema Pvd en pacientes con MMRR a Lenalidomida.

Material y métodos: Se ha analizado de manera retrospectiva (2016-2021) la respuesta de los pacientes con MMRR tratados con Pvd en nuestro centro, que habían recibido previamente tratamiento con Lenalidomida, analizando parámetros de gravedad al debut, toxicidad y respuesta alcanzada.

Resultados: Se incluyeron 3 pacientes, 1 mujer y 2 varones, en edades comprendidas entre 43 y 73 años. Según la clasificación de riesgo el primer caso presentaba ISS-III e ISS-RII; el segundo ISS-I e ISR-I; y el tercero ISS-II e ISR-II. Ninguno presentó citogenética de alto riesgo, en 1 se detectó la presencia de amplificación de 1q. Entre los tipos de MM encontramos 1 IgA Kappa, 1 BJ Kappa y 1 IgG Kappa. Como características de gravedad al debut ninguno presentó insuficiencia renal; respecto a la cuantía de CM sólo 1 caso presentó 5g/dl; y se evidenció afectación ósea difusa en 2 de ellos. En relación a la toxicidad por tratamiento 2 pacientes sufrieron mielotoxicidad, a expensas de neutropenia y trombopenia moderada, obligando a suspensión transitoria y reducción de dosis en 1 de ellos. En relación a esquemas de tratamiento previos, en 1 de ellos se administró en 4ª línea, y 2 de ellos en 2ª línea. Por último, se analizó la tasa de respuesta global: Solo 1 paciente (33,3%) obtuvo RC, 1 paciente (33,3%) alcanzó VGRP y progresó tras 12 ciclos y 1 paciente (33,3%) primariamente refractaria, a la que se administró en 4ª línea, no respondió.

Conclusión: A pesar de que se trata de un análisis con un número limitado de pacientes, se puede extraer que el uso de Pvd, en pacientes con menor número de líneas previas de tratamiento y en recaídas precoces, puede ser beneficioso. Presenta buen perfil de seguridad, pudiendo asumir la posible toxicidad causada sin necesidad de interrupción de tratamiento.

Tabla 1. Resumen de Resultados

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad	49	43	73
Sexo	M	V	V
Fecha diagnóstico	Enero '18	Mayo '16	Junio '19
Líneas de tratamiento	VCd(x3) KRd (x5) Daratumumab (x5) Pvd-->Progresión	VTd(x6) + TASPE Pvd → Progresión	Zometa + VRd (x6) + TASPE Pvd → RC
ISS	III	I	II
ISS-R	II	I	II

Tabla 1. Resumen de Resultados

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Citogenética alto riesgo	No	No	No Amplificación 1q.
Tipo de MM	IgA Kappa	BJ Kappa	IgG Kappa
IR al debut	No	No	No
CM	5 g/dl	0,8g/dl	2,56g/dl
Características de gravedad	Lesiones líticas difusas	No	Lesiones líticas difusas
Efectos 2º tratamiento	Mielotoxicidad	No	Mielotoxicidad
Respuesta alcanzada	Refractaria	VGRP Progresión tras 12 ciclos	RC

Nota: VCd = Bortezomib, Ciclofosfamida, Dexametasona; KRd = Carfilzomib, Lenalidomida, Dexametasona; VTd = Bortezomib, Talidomida, Dexametasona; VRd = Bortezomid, Lenalidomida, Dexametasona; IR = Insuficiencia renal; CM = Componente Monoclonal; VGRP = Muy buena respuesta parcial; RC = Respuesta completa

PB-027

RESULTADOS DE NUESTRA EXPERIENCIA EN EL USO DE D-VMP EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Jimenez Moreno Maria¹, Anguita Arance María Magdalena¹, De León Marcano Emil¹, Cabrera Romero Ana¹, Colacio Moyano Enrique¹

¹Complejo hospitalario de Jaén

Introducción: Los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) no candidatos a TASPE incluyen aquellos con edad superior a 65-70 años o comorbilidades importantes. Con la incorporación de nuevos fármacos se ha logrado un aumento de supervivencia en pacientes mayores. Recientemente, se ha autorizado el uso del esquema D-VMP (Daratumumab, Bortezomib, Melfalán y Prednisona) en pacientes no candidatos con nuevo diagnóstico de MM (MMND), tras demostrar superioridad frente al esquema estándar VMP en el ensayo ALCYONE en términos de SG y SLP. En la actualidad, D-VMP se ha convertido en una atractiva alternativa de tratamiento para este grupo de pacientes. Los efectos 2º observados en relación a Daratumumab fueron infección respiratoria, tos y diarrea.

Objetivos: El objetivo principal es evaluar la respuesta, eficacia y toxicidad del esquema D-VMP en pacientes con MMND no candidatos a TASPE en nuestro centro.

Materiales y métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo desde noviembre '20-noviembre '21 de los pacientes con D-VMP, analizando parámetros de gravedad al debut, toxicidad, evolución de la enfermedad y respuesta alcanzada.

Resultados: Se incluyeron 5 pacientes con MM no candidatos a TASPE, tratados con D-VMP en 1ª línea, de los cuales 3 eran mujeres y 2 varones, en edades comprendidas entre 74 y 77 años. Según la clasificación de riesgo 3 pacientes presentaron ISS-II e ISS-R II 3 pacientes, ISS-III e ISS-R II 2 pacientes. Ningún paciente presentó citogenética de alto riesgo. Entre los tipos de MM encontramos 2 IgA Kappa, 1 IgG Kappa, 1 CL y 1 BJ. Dentro de las características de gravedad 2 casos presentaron al debut IR, requiriendo 1 de ellos diálisis. Con respecto a la cuantía de CM, 1 caso presentó 7,2g/dl; se evidenció afectación ósea difusa en 2 de ellos; y alteraciones iónicas graves (hipercalcemia severa o hiperfosforemia) en 1 caso. En cuanto a la toxicidad 2 casos sufrieron neuropatía 2ª a Bortezomib y neutropenia moderada, transitorios, sin interrupción del tratamiento. Se analizó la tasa de respuesta global: El 60% obtuvieron RC, un 20% RP y un 20% progresó tras 5 ciclos por aparición de plasmocitoma, obligando a cambiar de esquema. La mediana de seguimiento fue de 14 meses hasta febrero de 2022, con una SLP de 9,2 meses y SG del 100% a los 14 meses.

Conclusión: En este estudio se demuestra que el esquema D-VMP consigue una alta tasa de RC con buen perfil de seguridad y efectos adversos manejables. La mejor respuesta se alcanzó tras los 3 primeros ciclos. Por tanto, D-VMP se ha convertido en un esquema a tener en cuenta en pacientes con MMND no candidato a TASPE. No obstante, el tratamiento del paciente frágil debe ser individualizado y preservar la calidad de vida.

TABLA 1: Resumen de resultados

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Edad	75	77	74	76	75
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Fecha diagnóstico	Enero '21	Noviembre '20	Marzo '21	Junio '21	Julio '21
Fecha recalda	Julio '21	No	No	No	No
ISS	III	II	II	III	II
ISS-R	II	II	II	II	II
Citogenética alto riesgo	No	No	No	No	No
Tipo de MM	CL	IgG Kappa	IgA Lambda	BJ Kappa	IgA Kappa
IR al debut	Si (Diálisis)	No	No	No	No
CM	0.1g/dl	2.6g/dl	4.2g/dl	7.2g/dl	1.7g/dl
Características de gravedad	Lesiones líticas Hipercalcemia severa / Hiperfosforemia	Lesiones líticas	No	No	Lesiones líticas
Efectos 2º tratamiento	No	No	Neuropatía periférica	Neuropatía periférica Neutropenia grado 2	No
Respuesta alcanzada	Progresión	RP	RC	RC	RC

CL: cadenas ligeras; IR: insuficiencia renal; CM: componente monoclonal; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa

PB-028

USO DE BELANTAMAB MAFODOTIN A PARTIR DE QUINTA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO. EXPERIENCIA REAL EN DOS CASOS CLÍNICOS.

Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Bobes Fernández Alejandro¹, Pérez López Cristina¹, Estival Monteliú Pablo¹, Gulino Horacio Martín¹, Escribano Serrat Silvia¹, Cucharero Martín Javier¹, Hervas González Irene¹, Ortiz Cañas Paloma¹, Silva Iturralde Carlos¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: El belantamab mafodotin es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el antígeno de maduración de células B (BCMA). Está indicado en monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en progresión tras cuatro líneas terapéuticas y cuya enfermedad sea refractaria a inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores, y anticuerpos monoclonales anti-CD38. Presentamos dos casos clínicos de pacientes con mieloma múltiple IgG kappa multirrefractarios candidatos a tratamiento con belantamab.

Caso clínico 1: Mujer de 67 años diagnosticada en 2011 de MM IgG kappa Durie Salmon IIA ISS 1 que ha recibido tratamiento con siete líneas de tratamiento con los siguientes esquemas: 1era línea mel-falán-prednisona-bortezomib (MPV). 2da línea nueva inducción con lenalidomida-dexametasona (Rd) seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y mantenimiento con lenalidomida (R). 3era línea con Rd por haber presentado muy buena respuesta durante la inducción previo al TAPH. 4ta línea con pomalidomida-ciclofosfamida-dexametasona (PomCyDex). 5ta línea con daratumumab (D) en monoterapia. 6ta línea con daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd). 7ta línea con Carfilzomib-dexametasona (Kd). Nunca alcanzada una remisión completa (RC). La máxima respuesta alcanzada fue una respuesta parcial (RP). En junio de 2021 tras 4 ciclos DRd presenta criterios de progresión. Inició tratamiento con Belantamab mafodotin a dosis de 2,5 mg/kg, recibiendo un total de 5 ciclos hasta la fecha. Actualmente en RC. Como complicaciones del tratamiento ha presentado queratopatía superficial moderada en agosto de 2021 que obligó a interrumpir tratamiento durante varias semanas hasta mejoría manteniendo respuesta.

Caso clínico 2: Varón de 80 años diagnosticado en 2013 de MM IgG kappa Durie Salmon IIA ISS 2 que ha recibido cuatro líneas de tratamiento con los siguientes esquemas: 1era línea con VMP, 2da línea con Rd, DRd como tercera línea y D en monoterapia como cuarta línea por toxicidad a lenalidomida. En enero de 2022 se objetivó progresión biológica significativa junto con múltiples lesiones líticas de nueva aparición por PET-TC. Inicia entonces tratamiento con belantamab mafodotin a dosis de 2,5 mg/kg recibiendo un total de 2 ciclos hasta la fecha. En mayo de 2022 se realizó reevaluación de la enfermedad alcanzando una respuesta parcial. Hasta la fecha no ha presentado complicaciones oftalmológicas ni otros efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Conclusiones: Belantamab mafodotin es una muy buena opción terapéutica en pacientes refractarios a 4 líneas previas de tratamiento

alcanzando respuestas muy significativas no alcanzadas previamente. La queratopatía superficial es una complicación muy frecuente que siempre debe manejarse conjuntamente con oftalmología. La interrupción momentánea del tratamiento mantiene la respuesta alcanzada. Es destacable la posología cada tres semanas que facilita la adherencia y no empeora drásticamente la calidad de vida del paciente. En el futuro, es muy probable que el fármaco tenga indicación en líneas previas de tratamiento junto con otras terapias gracias a los buenos resultados obtenidos hasta la fecha.

Características clínicas					
	Edad	Sexo	Año de Dx	Dx	ISS
Caso 1	67	Mujer	2011	MM IgG kappa	IIA
Caso 2	80	Varón	2013	MM IgG kappa	IIA

Tratamiento, reevaluación y complicaciones										
	1ª Línea	2ª Línea	3ª Línea	4ª Línea	5ª Línea	6ª Línea	7ª Línea	8ª Línea	Respuesta alcanzada (P ciclo)	Toxicidad Belantamab
Caso 1	MPV	Rd-TAPH-R	Rd	PomCyDex	Daratumumab	DRd	Kd	Belantamab	RC (5)	Queratopatía superficial moderada
Caso 2	MPV	Rd	DRd	D	Belantamab	n/a	n/a	n/a	RP (2)	

Abreviaturas: Carfilzomib (K), Daratumumab (D), dexametasona (D), Durie Salmon (DS), ISS (International Staging System), Melifalán-Prednisona-Velcade (MPV), Mieloma Múltiple (MM), Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP), no aplica (N/A), Pomalidomida-Ciclofosfamida-Dexametasona (PomCyDex), Respuesta Completa (RC), Remisión (R); Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH)

PB-029

MULTIPLE MYELOMA: AN UNEXPECTED PRESENTATION

Vieira Lúcia¹, Pombal Rita¹, Nunes Marta¹, Coelho Henrique¹

¹Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

Introducción: Multiple myeloma (MM) is a clonal proliferation of malignant plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin. This case was an unusual presentation of MM, picked up in combination with a potential confounding factor: a severe metformin-associated lactic acidosis (MALA), an extremely uncommon side effect of this hypoglycemic drug.

Methods: Collection of clinical data in SClínico® application.

Results: A 55-year-old man, presented to the emergency department with asthenia, confusion, vomiting and epistaxis. His medical history was significant for high-risk kappa light chain MM, R-ISS III, t(14; 16) and type 2 diabetes. Seventeen months earlier he completed 7 cycles of bortezomib, thalidomide, dexamethasone and high-dose chemotherapy followed by tandem autologous hematopoietic cell transplant and obtained a very good partial response. For his diabetes, he was well controlled on insulin, metformin (1000 mg QD) and metformin+vilidagliptin (1000+50 mg BID).

On physical examination, he presented polypnea, tachycardia and petechiae. Blood investigations revealed anemia (8,4g/dL), thrombocytopenia (25000/uL platelets), acute renal failure (creatinine 11,45mg/dL) and severe metabolic acidosis (pH 7,01). A MALA was assumed and hemodialysis was initiated. Thrombocytopenia remained refractory to pulse high dose dexamethasone.

Further investigation showed an increasing of free light chain level that met the progression criteria. Therefore, cylinder nephropathy in the setting of MM was assumed as the cause of oliguric acute renal failure.

Treatment with daratumumab, bortezomib and dexamethasone was commenced. After the first cycle, the patient perished, with intracranial hemorrhage due to severe refractory thrombocytopenia.

Conclusions: Acute renal failure could be initially solely misattributed to MALA. However, the past medical history of MM should always sound the alarm for an unexpected MM relapse.

PB-030

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS, UNA ENTIDAD INFRECUENTE. A PROPOSITO DE UN CASO.

Hernandez De Castro Isabel Asuncion¹, Lopez De Ugarriza Paula¹, Porro Camarero Alberto¹, Florez Meana Gabriel¹, Rodriguez De Miñon Carmen¹, Alonso Alvarez Sara¹, Ramirez Payer Angel¹, Garcia Gala Jose Maria¹

¹Hospital Universitario Central De Asturias

Introducción: La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) Kappa, también conocida como enfermedad de Randall, es una entidad poco frecuente, secundaria al depósito de inmunoglobulina monoclonal producida por células plasmáticas (CP) clonales CD38+. La afectación orgánica más frecuente es a nivel cardíaco y renal. El diagnóstico es

difícil, en muchos casos tardío y la evolución natural de la enfermedad, agresiva. Debido a ello, el tratamiento debe instaurarse de forma rápida. En la actualidad existen esquemas terapéuticos novedosos con resultados esperanzadores en términos de supervivencia global.

Presentamos un caso clínico de enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) kappa: su diagnóstico y evolución bajo tratamiento de primera línea.

Métodos: Revisión retrospectiva de un caso clínico de enfermedad por depósito de cadenas ligeras en una paciente de nuestro centro.

Resultados: Paciente mujer de 78 años de edad con los siguientes antecedentes médicos: hipertensión, dislipemia, estenosis aórtica severa con fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada y enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefroangioesclerosis. A los dos años del debut de la ERC progresó con edemas periféricos, astenia y disnea. A la exploración física presentaba edema palpebral bilateral y en extremidades inferiores. Analíticamente se objetivó un aumento significativamente de la proteinuria, motivo por el cual se realizó una biopsia renal, que demostró la presencia a nivel glomerular de depósito de material amorfo rojo congo negativo. La inmunofluorescencia (IF) fue positiva para Kappa y negativa para lambda. **(imagen 1)**

Con el estudio histológico se confirmó el diagnóstico de EDCL Kappa y se realizaron estudios complementarios

En suero: Filtrado glomerular de 17 ml/min; inmunofijación (IF) negativa; cadenas ligeras libres Kappa 104, y lambda 28 con un ratio de 3.7 y biomarcadores (BNP y CK) elevados.

En orina: Proteinuria 4.5g/24h de tipo mixto; IF negativa.

En médula osea el inmunofenotipo demostraba un 0.8% de CP, siendo el 74% de ellas patológicas kappa; en la FISH de CP separadas se obtuvo una ganancia 1q en el 5% y un hallazgo muy sugestivo de la entidad de EDCL: la traslocación 11; 14 en un 3% de las CP.

A nivel orgánico presentaba estenosis aórtica severa degenerativa y se descartó neuropatía periférica.

Las escalas de Geriátria fueron normales.

En sesión conjunta multidisciplinar se decidió iniciar tratamiento quimioterápico conCiclofosfamida, Bortezomib y Dexametasona (CyBorDex) y en este caso se añadió daratumumab, siguiendo el esquema *Andromeda*.

Tras 2 ciclos de tratamiento alcanzó muy buena respuesta parcial (MBRP), y en MO se corroboró una buena respuesta proteica. En todo momento preservó la función renal, sin necesidad de diálisis.

Tras dos ciclos, la IF en suero resultó positiva cuando al diagnóstico era negativa, motivo por el cual se realiza el estudio de interferencia por Daratumumab que resultó positivo, excluyendo progresión de la enfermedad. (imagen 2). Actualmente se encuentra asintomática y la evolución ha sido favorable.

Conclusiones: Es necesario un abordaje multidisciplinar con el objetivo de detectar la enfermedad en fase presintomática. Existen nuevos esquemas terapéuticos basados en CyBorDex y Daratumumab, en pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, que han logrado inducir respuestas rápidas y profundas, tanto hematológicas como orgánicas. Asimismo, se debe tener en cuenta bajo tratamiento con Daratumumab que un resultado de IF positiva no implica sistemáticamente progresión de la enfermedad, debiendo descartar interferencia por el fármaco.

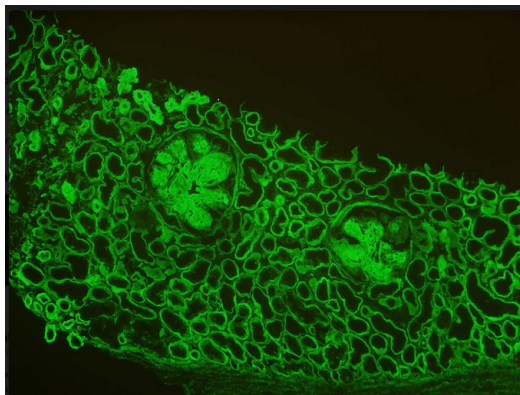


Imagen 1.

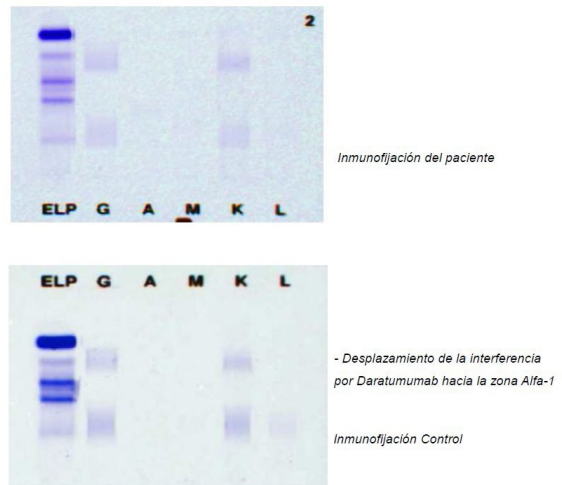


Imagen 1.

SEHH - GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

PB-031

IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA CON LA FORMULACIÓN DEL DARATUMUMAB SUBCUTÁNEO

Aspa Cilleruelo Jose María¹, Castilla García Lucía¹, Callejas Charavía Marta¹, García Ramirez Patricia¹, García Suarez Julio¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: Daratumumab (Darzalex) es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 κ contra el antígeno CD38. Está indicado (según la AEMPS):

En primera línea para pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que candidatos o no a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en función del esquema farmacológico acompañante.

En combinación para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En junio de 2020, el daratumumab subcutáneo (SC), hasta entonces administrado de manera i.v. obtuvo la aprobación de la EMA.

Objetivos: 1. Describir el cambio en la calidad de vida de los pacientes que ha supuesto la nueva formulación del fármaco. 2. Impacto en la práctica habitual del servicio de Farmacia Hospitalaria. 3. Ventajas percibidas por el personal de enfermería del Hospital de Día.

Material y métodos: Estudio descriptivo, unicéntrico de 19 pacientes con Mieloma múltiple en el HU. Príncipe de Asturias que han recibido inicialmente tratamiento con Daratumumab i.v y posterior cambio a la formulación s.c. Se entrevistó individualmente de manera telefónica a los pacientes sobre cuestiones relacionadas con su calidad de vida. Se evaluó cómo el cambio de formulación afectó a la práctica clínica habitual del Servicio de Farmacia hospitalaria y al personal de enfermería del hospital de día de hematología.

Resultados: Las características demográficas de nuestra población de muestran en la Tabla 1. La información más relevante sobre la encuesta de satisfacción realizada a los pacientes se resume en la Tabla 2. En opinión del Servicio de Farmacia Hospitalaria (sección de Citostáticos) a pesar de que la logística del protocolo es similar, este cambio fue valorado muy positivamente. La mayor ventaja percibida por su parte fue la disminución en el tiempo de preparación de los viales. Como propuesta de mejora se sugirió la posibilidad de producir jeringas precargadas. Por otro lado, el personal de Hospital de Día, encargado de la administración del fármaco considera un gran avance esta nueva forma de administración. Consideran que se trata de una administración más sencillas, más rápida y menos cruenta.

Conclusiones: A pesar de la baja población incluida en el estudio, éste refleja la satisfacción unánime percibida por los pacientes. Además, se evidencia una mejoría en la práctica habitual para el personal de farmacia y el personal encargado de la administración del fármaco. La incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración no se vió incrementada con el cambio de formulación.

Edad (años)	63 (55-72)
Sexo	Mujeres n= 6 (32%)
	Hombres n= 13 (68%)
Tipo MM	Bence Jones = 1 (5,26%)
	IgG = 13 (68,4%)
	IgA = 4 (21%)
	IgM = 1 (5.26%)
Número de pacientes que han recibido Daratumumab en 1ª línea	n = 3 (15,8%)
Número de pacientes que han recibido Daratumumab en líneas posteriores	n = 16 (84,2%)
Desplazamiento de manera autónoma al hospital	n = 9 (47.36%)
Mediana de seguimiento	n=9 (15%)

El cambio de formulación ha supuesto una mejoría en mi calidad de vida (puntuación de 0 a 10)	Se observó una satisfacción con respecto al cambio en el 100% de los pacientes. Puntuación media = 9.
La administración de Daratumumab i.v me producía problemas derivados de la infusión intravenosa.	n=2 (10.52%)
He presentado reacciones cutáneas al Daratumumab subcutáneo	n = 1 (5.26%)
Grado de satisfacción global con la administración sc respecto a la i.v	100%
La medicación i.v me producía miedo/ ansiedad.	n = 3 (15.8%)

ensayos clínicos) y supervivencia (observada y neta hasta 10 años). Además, se incluyó un formulario electrónico para realizar peticiones de datos al RTH que se aprueban por un comité científico, asegurando la trazabilidad de los mismos

Resultados: En el periodo 2013-2019, se incluyeron 6.547 neoplasias hematológicas que cumplieron criterios de inclusión para el análisis de la supervivencia (tratadas en los centros dentro de los 6 meses siguientes del diagnóstico de cáncer). Aunque la plataforma de resultados está en proceso de mejora continua, está teniendo buena acogida entre los profesionales de los centros del registro

Conclusiones: Este tipo de sistemas de integración y visualización de datos interactivos acercan la información del RTH ICO-ICS a los hematólogos de forma amigable. Además permiten que el RTH ICO-ICS realice controles de calidad de los datos de forma continua, ganando en eficacia al no generar periódicamente informes de resultados

Conflicto de intereses: No existe ningún tipo de conflicto de intereses

SEHH - HEMATOLOGIA COVID-19

PB-033

PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATÓGICA INGREADOS: IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2

Andrés Hernández Noelia¹, Dávalos Cedillo Carlos², Serrano Gómez Laura¹, Escorcio Faria Dianis², Hernando Megido Adriana¹, Carballo Beltrán David², Chávez Collazos Paula¹, Chamorro Chamorro Pablo², Martínez Expósito Oscar¹, Torres Varona Juan², Fernández Álvarez Rubén³, Fernández González Almudena², Ordóñez Fernández Beatriz¹, Fernández Canal Cristina², Robles Marinas Verónica¹, Fernández Álvarez Carmen², González García Esther⁴

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. Asturias.; ³Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias ISPA; ⁴Servicio de Microbiología

Introducción: La infección por COVID 19 ha impactado de negativamente en los pacientes con neoplasias hematológicas. Su manejo supone un reto, intentando optimizar recursos dadas las tasas de enfermedad grave y crítica, significativamente más altas en pacientes con hemopatías malignas.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo abierto incluyendo los pacientes ingresados en planta de hospitalización de Hematología con aislamiento por infección por SARS-Cov2, confirmada por PCR desde noviembre de 2021 hasta mayo de 2022.

Realizamos un análisis descriptivo de las características de la muestra y la evolución del cuadro infeccioso.

Resultados: Analizados 31 pacientes. 16 hombres (51,6 %) y 15 mujeres (48,4%). La media de edad fue de 74 años.

Las patologías hematológicas de los pacientes fueron: 4 Mieloma múltiple (MM) (12,9%), 6 Leucemia linfática crónica (LLC) (19,4%), 13 Linfomas no Hodgkin (LNH) (41,9%), 1 Síndrome mielodisplásico, 1 Leucemia mielomonocítica crónica (3,2%), 2 Leucemia mieloide aguda (6,5%), 1 Púrpura trombopénica idiopática (3,2%), 2 (6,5%) Leucemia mieloide aguda, 2 Neoplasia mieloproliferativa crónica (6,5%) y 1 Aplasia pura de serie roja (3,2%).

Las variantes SARS-Cov2 identificadas: 13 Ómicron BA.1, 16 Ómicron BA.2, 2 Delta. En Asturias no hay registro de Ómicron BA.2 hasta el 15 de enero de 2022.

El 90,3% habían recibido al menos, tres dosis de la vacuna frente al SARS-Cov2. Al analizar la seroconversión al ingreso, un 65% presentaban serología negativa frente a un 23% con serología positiva. Hubo casos en los que no se determinó estado serológico.

El 35% de la muestra fallecieron, el 67% de ellos con una edad entre los 71 y 90 años. Los antecedentes hematológicos más frecuentes del grupo de fallecidos fueron LLC (27,3%) y LNH (36,4%), habiendo recibido recientemente tratamiento anti-CD20 un 57% de ellos.

Se define la gravedad de la infección por el dispositivo de oxigenoterapia necesario para mantener estabilidad respiratoria siendo el 100% de las muertes casos de neumonía grave con importante insuficiencia respiratoria.

La media de días de ingreso en los fallecidos fue de 24,09 días frente a los 28,64 días de los pacientes dados de alta.

La media de tratamientos recibidos frente al SARS-Cov2 (dexametasona metilprednisolona, tocilizumab, remdesivir y sotrovimab) en los

PB-032

PLATAFORMA INTERACTIVA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DEL REGISTRO HOSPITALARIO DE TUMORES MULTICÉNTRICO ICO-ICS

Osca Gelis Gemma¹, Mosteiro Molina Sonia¹, Pareja Fernández Laura¹, Granada Font Isabel², Zamora Plana Lurdes², Gálvez Escañuela Jordi¹, Melià Florit Àngels¹, Ferrandiz Brotons Ulisses¹, Rispau Pages Martí¹, Escrivà Jordana Josep Maria¹, Marcos Gragera Rafael³, Ribes Puig Josepa¹

¹Registro hospitalario de tumores multicéntrico del Institut Català d'Oncologia e Institut Català de la Salut RTH ICO-ICS; ²Laboratorio Hematología. ICO Badalona. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras.; ³Registro de Cáncer Poblacional de Girona. Pla Director d'Oncologia

Introducción: La plataforma del registro de tumores hospitalario (RTH) ICO-ICS ayuda en la planificación de los servicios oncológicos y en la obtención de indicadores clínicos

Métodos: El RTH ICO-ICS identifica los tumores diagnosticados y/o tratados en 6 hospitales (Girona: ICO, Dr Trueta, 2003-2019; L'Hospitalet: ICO, Bellvitge, 2013-2019; Badalona: ICO, Germans Trias i Pujol, 2013-2019). Una de las fuentes principales para las neoplasias hematológicas es el Laboratorio de Hematología del ICO Badalona que realiza los estudios genéticos de los tres centros ICO. Los datos se procesan mediante el software ASEDAT, se revisan manualmente y se almacenan en un sistema SQL server en servidores del ICO. Se implementó una ETL (Extract-Transfer-Load) para procesar los datos e integrarlos en un formato manejable para el software estadístico R. Se utilizó la librería Shiny para implementar una interfaz on-line, accesible desde la intranet ICO-ICS que muestra de forma interactiva información sobre el paciente (edad, sexo, geolocalización, comorbilidad), las neoplasias (morfología y estadios), tratamientos (trasplantes, quimioterapia, radioterapia,

pacientes fallecidos fue de 3 líneas de tratamiento diferentes frente a una media de 1 tratamiento del grupo que superaron la infección (90% recibieron dexametasona 6mg).

Los pacientes dados de alta presentaron una PCR negativa con una media de 28,64 días, precisando de atención hospitalaria un 33,65% de este tiempo.

Conclusiones: En nuestra serie de casos, la patología linfóide (LL-C+LNH) supone el 64% de los ingresos por infección por SARS-Cov2. La mayor parte, pese a presentar una alta tasa de vacunación, no habían generado anticuerpos. La tasa de letalidad es alta jugando un papel desfavorable edad mayor de 70 años y la ausencia de respuesta a diferentes líneas de tratamiento anti-COVID. La mediana de tiempo para negativizarse la PCR en los pacientes que fueron alta médica, es muy superior a la observada en pacientes sin antecedentes hematológicos.. La inmunosupresión de base de estas patologías intensificada por los tratamientos administrados, aumenta la vulnerabilidad al SARS-Cov2, generando cuadros más graves y mayor riesgo de complicaciones dada la situación de infección persistente.

PB-034

A PROPÓSITO DE UN CASO: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Cuenca Aprell Carlos¹, De Cabo López Erik¹, Bodelón Gago Sheila¹, Megido Lasheras Marta¹, Smucler Simonovich Alicia¹, Galende Del Canto Josefina¹, Aguilera Sanz Carmen¹

¹Hospital Universitario El Bierzo

Introducción: El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH en Inglés) es un síndrome grave hiperinflamatorio severo debido a la desregulación de macrófagos y células citotóxicas. Puede haber formas hereditarias (en niños) y otras adquiridas (en adultos), con desencadenantes infecciosos o neoplásicos. Las infecciones representan las causas principales. Vamos a presentar el caso de un paciente con Síndrome Hemofagocítico tras infección por SARS-COV-2 en nuestro centro.

Descripción del caso: Paciente de 75 años con antecedentes de Linfoma Difuso de célula grande estadio IV-B diagnosticado en Octubre de 2020 y tratado con 6 ciclos de R-CHOP obteniendo una respuesta metabólica completa en Enero 2021. Sin otros antecedentes de interés. Acude a Urgencias el 18 Enero de 2022 con deterioro de estado general y fiebre tras haber sido positivo para infección de coronavirus SARS-COV-2 dos días antes. Presenta astenia intensa, fiebre pero sin clínica respiratoria. En Urgencias es positivo de nuevo para SARS-COV-2 e ingresa en Medicina Interna. Analíticamente se detecta una procalcitonina sutilmente elevada (2'6ng/ml) una ferritina en niveles elevados (>40.000ng/ml), LDH de 365 UI/dl (límite 250) GOT de 165 (límite 40) y bilirrubina total 2'6mg/dl. Presenta hipercalcemia severa con un calcio corregido de 23'1 mg/dl, hipertrigliceridemia por encima de 500. Coagulopatía con TP y TTPA (54% y 46s respectivamente) alargados y un Fibrinógeno <100. Posteriormente a las 48h receptor IL2 >7500 U/ml (Limite 623)

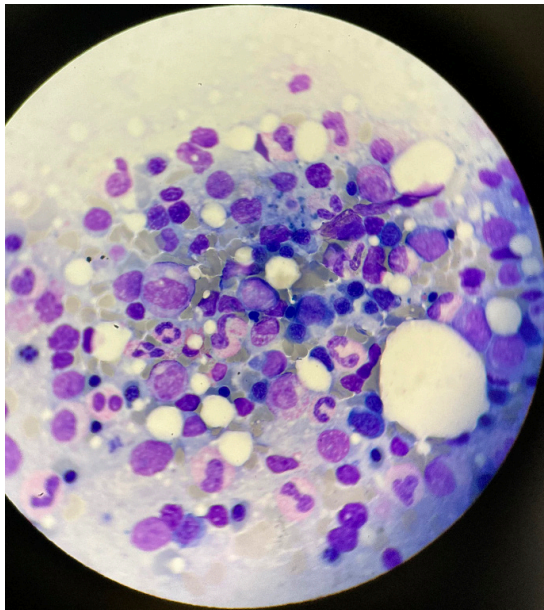
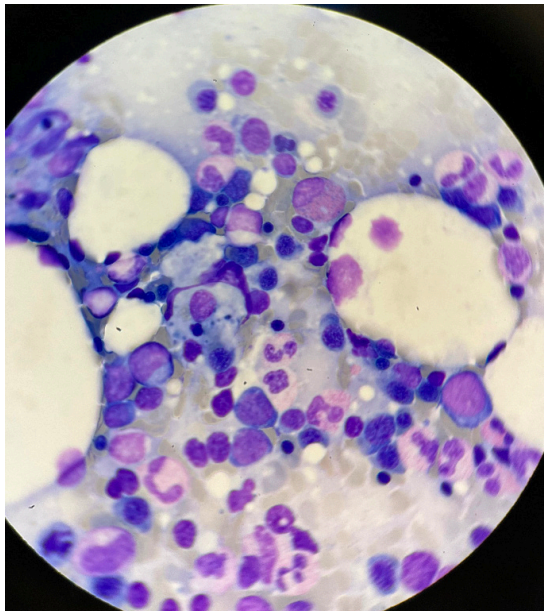
En Hemograma, destaca una trombopenia de 26.000 plt/mm³, y una hemoglobina de 7'6 g/dl con una sutil leucopenia (3600 L/mm³) con fórmula normal. En Frotis de S.P destaca la trombopenia comprobada y se detecta granulación tóxica y vacuolización de neutrófilos sin otros hallazgos relevantes. Se objetiva por TC, Esplenomegalia de 16cm con lesiones focales. No recidiva Linfoma.

En ese momento se interconsulta al hematólogo de guardia, se reafirma que el paciente está en respuesta completa, pero sospecha de Síndrome Hemofagocítico. Revisando HLH 2004 el paciente presentaba criterios de fiebre, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, dos citopenias, hiperferritinemia, esplenomegalia y un receptor de IL2 muy elevado (>7500). Siguiendo protocolo HLH 04 adaptado, se inicia tratamiento con pulsos de Dexametasona mientras se solicita Aspirado de médula ósea, que confirma la presencia de hemofagocitosis. Se añade Anakinra e inmunoglobulinas al tratamiento. Inicialmente experimenta una mejoría parcial clínica, pero a las 24 horas, y antes de la adición de Etoposido, el paciente fallece por fallo multiorgánico, habiendo transcurrido 5 días desde ingreso.

Discusión: Desde el inicio de la pandemia por el nuevo coronavirus SARS-COV-2, se han descrito numerosos síntomas y síndromes asociados a dicho patógeno. Hay pequeñas series descritas de síndrome hemofagocítico asociado a SARS-COV-2 pero siendo un fenómeno infrecuente, de ahí lo interesante de nuestro caso. Es reseñable destacar la

extrema gravedad de esta patología y la gran mortalidad pese a instauración rápida del tratamiento.

Por otro lado, en este paciente, con tratamiento quimio-inmunoterápico un año antes, nos surgen preguntas sobre los factores de riesgo que puedan contribuir a esta entidad de características tan severas con una desregulación inmunitaria tan grave.



PB-035

INFECCIÓN POR COVID-19 Y APLASIA MEDULAR SEVERA ¿DESENCADENANTE O CASUALIDAD?

Clavero López Rubén¹, Doblas Márquez Alberto¹, Mena Santano Ana María¹, Pérez Raya María¹, Ortiz Pareja Macarena¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: la aplasia medular (AM) es un raro trastorno caracterizado por insuficiencia medular como consecuencia de la destrucción de las células hematopoyéticas pluripotenciales por parte de los linfocitos. La mayoría de los casos (80%) son idiopáticos, aunque se puede desencadenar por virus, fármacos, productos químicos y radiaciones ionizantes. La incidencia de la patología es de 2-3 casos por millón de habitantes. Para su tratamiento, se emplean agentes inmunosupresores y el trasplante de médula ósea. El SARS-CoV-2 se ha visto implicado en numerosas alteraciones de las que a nivel hematológico destacan trombocitopenia, linfopenia, eventos tromboticos y coagulación intravascular diseminada.

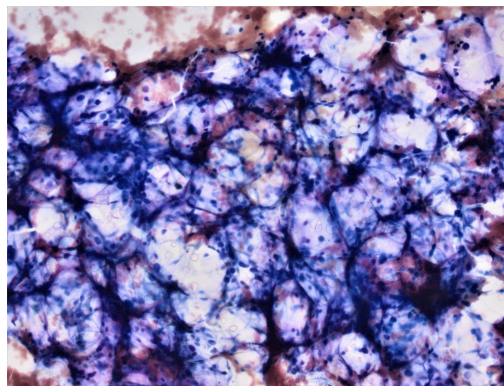
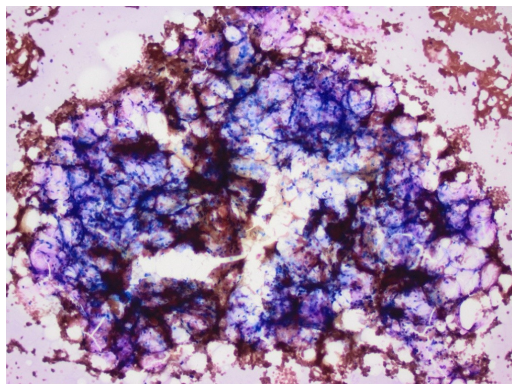
Objetivo: presentar un paciente con infección por COVID-19 y desarrollo de AM.

Paciente, material y métodos: varón de 20 años, natural de Marruecos, que como antecedentes personales destaca fumador de 1/2 paquete al día y ocasional consumidor de cocaína. No toma de medicamentos recientes ni patologías de interés. Ingresó con infección por COVID-19 con desarrollo de pancitopenia progresiva durante su ingreso siendo diagnosticado de AM muy severa. Dos semanas previas había recibido la primera dosis de la vacuna ARNm Moderna Biotech.

Resultados: acude a la urgencia de nuestro centro por clínica hemorrágica consistente en gingivorragia, esputos hemoptoicos y petequias de una semana de evolución. A nivel analítico destacaba **plaquetas 1 x 10⁹/L** sin otras citopenias. Se realizó frotis de sangre periférica en el que se confirmó la trombocitopenia sin objetivarse alteraciones morfológicas. Tres días antes se realizó PCR para SARS-CoV-2 que resultó positiva. Ingresó en nuestra unidad ante la sospecha de púrpura trombocitopénica idiopática en probable relación por COVID-19. Recibió tratamiento con 40 mg de dexametasona durante 4 días e inmunoglobulinas 1 mg/kg dos días sin respuesta. A nivel respiratorio se encontraba paucisintomático. Se completó el estudio con serología para citomegalovirus (CMV) siendo indicativo de reactivación con una carga viral de 363 copias/mL.

En los sucesivos controles analíticos se objetivaban citopenias progresivas hasta el establecimiento de pancitopenia severa junto con alteración del perfil hepático. Destacaba **Hb 804 g/dL**, reticulocitos **10 x 10⁹/L**, **plaquetas 1 x 10⁹/L**, **leucocitos 0.53 x 10⁹/L**, **neutrófilos 0.1 x 10⁹/L**. Ante los hallazgos compatibles con reactivación por CMV, se decide tratar con ganciclovir durante 9 días, pero ante la no mejoría de alteración hepática y ascenso del número de copias hasta **19054 copias/mL**, se modifica tratamiento a foscarnet con negativización de carga viral. Tras el mismo, se normalizaron alteraciones a nivel hepático pero persistía pancitopenia severa por lo que se decide completar estudio con una biopsia de médula ósea. Esta reveló una médula ósea hipocelular con sustitución por componente graso diagnosticándose finalmente de AM muy severa. Tras varias semanas se encuentra con PCR para SARS-CoV2 negativa.

Conclusiones: primer caso reportado en el que el SARS-CoV2 puede ser el desencadenante de una AM. Se necesitan más evaluaciones para poder establecer esa posible asociación y constatar el mecanismo de acción del mismo.



SEHH - INSUFICIENCIA MEDULAR

PB-036

DEGENERACIÓN GELATINOSA DE LA MÉDULA ÓSEA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Guinetti-Ortiz K¹, Cortés A¹, Álamo J², Brillembourg H¹, De Daniel A¹, Saavedra O³, Mayor M³, López N³, Balagué O⁴, Tellez A³, Castro P³, Rozman M², Rovira M¹, Esteve J¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona; ²Unidad de Morfología, Centro de diagnóstico biomédico, Hospital Clínic, Barcelona; ³Área de vigilancia intensiva, Hospital Clínic, Barcelona; ⁴Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: La degeneración gelatinosa de la médula ósea (DGMO) es una entidad hematológica poco frecuente, de fisiopatología no del todo conocida y que se asocia a citopenias. Se ha descrito en asociación con estados de desnutrición severa, principalmente secundaria a anorexia nerviosa y, también, a infecciones crónicas y enfermedades neoplásicas, entre otros. Se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico la movilización del tejido graso de la médula ósea (MO) a periferia para utilizarse como fuente de energía en situaciones de malnutrición importantes. En su lugar, en la MO se depositan mucopolisacáridos, como el ácido hialurónico, formando un depósito gelatinoso. Se generaría una supresión de la hematopoyesis por interferencia de este material gelatinoso extracelular con el microambiente hematopoyético.

Métodos: Se presenta un caso de DGMO de un paciente referido a nuestro centro hospitalario.

Resultados: Se trata de un hombre de 60 años con antecedente de enfermedad de Graves y, un año antes del ingreso, de un linfoma B de alto grado "double hit", con reordenamiento de *MYC* y *BCL6*, en estadio III B, que fue tratado únicamente con ciclofosfamida por un performance status avanzado. Sorprendentemente, al cabo de un año, presentaba una respuesta metabólica completa en un PET/TC de reevaluación. Es derivado a nuestro centro en abril de 2022 por un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva biventricular con disfunción ventricular grave asociado a pancitopenia grave, disfunción hepática y coagulopatía, todo ello en contexto de desnutrición con evidencia de déficits significativos de macro y micronutrientes, como vitaminas del complejo B y oligoelementos como zinc y selenio (Tabla 1). Como parte del estudio de la pancitopenia, y para descartar recaída del síndrome linfoproliferativo, se realiza una biopsia de MO que muestra una médula ósea hipocelular para la edad del paciente con disminución global de la hematopoyesis (inversión de la relación mielo-eritroide). Se observan extensas áreas constituidas por un material amorfo extracelular que es compatible con DGMO. Se descarta infiltración por linfoma (Imagen 1). En los siguientes dos meses, el paciente ha estado ingresado en una UCI principalmente por complicaciones infecciosas como neumonías con necesidad de ventilación mecánica invasiva, bacteriemias por gérmenes resistentes, entre otros, en contexto de persistir pancitopénico a pesar de un adecuado soporte nutricional, tratamiento con G-CSF y agonistas de receptor de trombopoyetina. Recibe soporte transfusional 1 o 2 veces por semana.

Conclusión: En los últimos años, existe una tendencia creciente a reportar casos de DGMO posiblemente por un mayor conocimiento de esta entidad más que por un aumento en su incidencia. Aunque la mejoría del estado nutricional permite la recuperación de las citopenias en algunos pacientes, la fragilidad asociada a la causa subyacente puede interferir en la recuperación, como en el presente caso. Debe considerarse la DGMO en el diagnóstico diferencial de pacientes con estados de malnutrición y citopenias sin otra causa aparente y completarse el

estudio con una biopsia de MO de forma precoz dada la potencial reversibilidad con un tratamiento adecuado.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Datos analíticos al ingreso.

	Resultado	Valores normales	Resultado	Valores normales
Leucocitos	1,07	4- 11 109/L	Creatinina	0,48
Neutrófilos	0,7	2- 7 109/L	FG	> 90
Linfocitos	0,2	0,9- 4,5 109/L	Sodio	132
Monocitos	0,1	0,1- 1 109/L	Potasio	2,2
Hemoglobina	81	130- 170 g/L	Calcio	7
VCM	99	80- 100 fl	Magnesio	1,4
HCM	36	26- 33 pg	Albúmina	27
Plaquetas	6	130- 400 109/L	Prealbúmina	> 0,05
AST	26	5- 40 U/L	Zinc	32
ALT	53	5- 40 U/L	Selenio	39
BT	8,2	0,2- 1,2 mg/dL	Vitamina B1	31
BI	5,2	0,1- 0,6 mg/dL	Vitamina B6	4,2
TP	32,8	80- 100%	NT-proBNP	3478
TTPa	43,6	23,5- 32 seg	IMC	20,8

VCM, Volumen corpuscular medio; HCM, Hemoglobina corpuscular media; AST, Aspartat aminotransferasa; ALT, Alanin aminotransferasa; BT, Bilirrubina total; BI, Bilirrubina indirecta; TP, Tiempo de protrombina; TTPa, Tiempo de tromboplastina parcial activada; FG, Filtrado glomerular; NT-proBNP, N-Terminal propéptido natriurético cerebral; IMC, Índice de masa corporal.

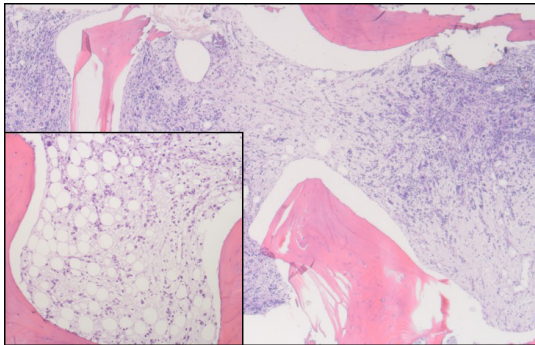


Imagen 1. Médula ósea hipoplásica con material gelatinoso estromal.

SEHH - LEUCEMIAS

PB-037

MANTENIMIENTO CON SORAFENIB POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA FLT3-ITD: SERIE DE CASOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE A CORUÑA

García García Daniel¹, Rodríguez Díaz Nicanor Juan¹, Delgado Prada Manuel¹, Valdés Valiña Valentín¹, Torres Carrete Juan Pío¹, Varela Gómez María Rosario¹, Debén Ariznavarreta Guillermo¹, López Fernández María Fernanda¹, Noriega Concepción Víctor¹

¹Hospital Universitario de A Coruña

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la única opción curativa en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LMA) FLT3-ITD, catalogados por la ELN2017 como de mal pronóstico. La recaída continúa siendo la principal causa del fracaso del mismo. Los inhibidores de FLT3 han sido incorporados al tratamiento quimioterápico de estos pacientes con FLT3 mutado (ITD o TKD),

pero su uso como mantenimiento post Alo-TPH es más controvertido.

El presente estudio pretende analizar el uso de Sorafenib como tratamiento de mantenimiento post Alo-TPH, analizando su eficacia y manejo de toxicidades.

Material y métodos: Se realiza un análisis descriptivo de una serie de casos de cuatro pacientes con leucemia aguda mieloblástica FLT3-ITD, diagnosticados entre 2017 y 2021, que recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y posterior terapia de mantenimiento con sorafenib en el Hospital Universitario de A Coruña.

Resultados: De los 4 pacientes evaluados, con una mediana de seguimiento desde el trasplante de 25.5 meses, en ninguno de ellos se ha evidenciado recaída de la enfermedad y 3 de los 4 permanecen vivos (75%). Dos de ellos fueron tratados con un inhibidor de FLT3 previo al trasplante, en un caso midostaurina y en el otro quizartinib/placebo en ensayo clínico. De los 4 pacientes, 2 de ellos (50%) entraron al trasplante en primera respuesta completa y los otros 2 en segunda respuesta completa; 1 de ellos tenía enfermedad mínima residual (EMR) <0.1 previa al trasplante, 2 de ellos (50%) llegaron a tener EMR < 0.1 después del alo-TPH y los 4 tenían EMR > 0.1 previo al inicio de Sorafenib. Sorafenib ha tenido una tolerancia variable, siendo necesaria su discontinuación en 1 de los 4 pacientes (25%), el descenso de dosis en 3 de los 4 pacientes (75%) y su interrupción temporal en 3 de los 4 pacientes (75%). El tiempo medio de uso de sorafenib fue de 450 días. Entre sus efectos adversos destacan la toxicidad hematológica, presente en 1 de los 4 (25%) y la toxicidad gastrointestinal, presente en 4 de los 4 pacientes (100%), siendo por tanto el efecto adverso más frecuente.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la utilización de sorafenib como inhibidor multidiana de tirosin kinasas en mantenimiento en pacientes sometidos a trasplante alogénico por LMA FLT3-ITD podría ser una opción que disminuya la tasa de recaídas, teniendo un perfil de seguridad manejable con seguimiento estrecho y ajustes de dosis en función de sus toxicidades. La duración de esta terapia de mantenimiento no está firmemente establecida, aunque un mínimo de dos años es lo recomendado. Existen otros estudios en desarrollo que incluyen la incorporación de otros inhibidores de FLT3 como quizartinib o gilteritinib en este tipo de pacientes que quizás nos permitan seguir mejorando la supervivencia de un grupo de pacientes con un pronóstico muy adverso.

Tabla 1. Variables recogidas en la serie de casos, 4 pacientes diagnosticados LMA FLT3-ITD entre 2017 y 2021

	1	2	3	4
Sexo	Mujer	Varón	Mujer	Mujer
Edad al diagnóstico	49 (2018)	67 (2020)	47 (2018)	45 (2020)
Tipo LAM	LAM NPM1 y FLT3-ITD (ratio no cuantificado)	LAM NPM1 y FLT3-ITD ratio alto (0,75)	DX: LAM trisomía 6 Recaída: LAM FLT3-ITD (ratio no cuantificado)	LMA FLT3-ITD ratio alto (1,3)
Riesgo según ELN	Bajo/intermedio	Intermedio	Intermedio – alto	Alto
QT inducción	3+7	3+7	3+7 y Flag-Ida	3+7 y Flag-Ida
Inh FLT3 previo al alo-TPH	Quizartinib	Midostaurin	No	No
Ciclos QT pre alo-TPH	3	2	5	3
Entrada al alo-TPH	1ª RC	1ª RC	Fuera de 1ª RC	Refractaria
EMR pre alo-TPH	Negativa	Positiva	Positiva	Positiva
Tipo alo-TPH	DnE 9/10	Haploidéptico	DnE 9/10	Haploidéptico
Acondicionamiento	AMA (Flu-Bu x4)	AIR (Flu-Cy-Bu x2)	AMA (Flu-Bu x4)	AMA (Flu-Bu x4)
EMR post-TPH	Positiva día +30	Negativa día +100	Negativa día +100	Positiva día +30
Inicio Sorafenib	Día +102	Día +238	Día +148	Día +31
Toxicidades Sorafenib	Gastrointestinal EICH vaginal	Gastrointestinal Cutánea	Gastrointestinal Cutánea Hematológica EICH (cutáneo y hepático)	Gastrointestinal Electrolítico EICH cutáneo
Modificaciones Sorafenib	Reducción dosis Suspensión temporal	STOP (+1 mes)	Reducción dosis Suspensión temporal STOP (+15 meses)	Reducción dosis STOP
Tiempo con Sorafenib	1261 días	29 días	454 días	55 días
Inhibidor FLT3 actual	Sorafenib	Midostaurina	No	No
Situación actual	RC morfológica EMR positiva	RC morfológica EMR positiva	RC morfológica EMR negativa	RC morfológica EMR positiva Falleció mes +7
Tiempo de seguimiento	40 meses	12 meses	44 meses	

PB-038

LA LMA CON EXPANSIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES MADURAS SE RELACIONA CON MUTACIÓN EN RUNX1

Panadero Moratalla Francisca¹, Panadero Moratalla Carmen², Sánchez Jaén María¹, Montoya Morcillo Carmen¹, Martín Carmona Sharay¹, Domingo Monfort Jose Antonio¹, Gómez Catalán Irene¹, Serrano Martínez Ana¹, Algarra Algarra Jesús Lorenzo¹, Marín Sánchez Alberto¹, Martínez Moya María Dolores¹, Ruiz Marcos Francisco Miguel¹, Romero Macías Juan Ramón¹

¹Hospital General de Albacete; ²Hospital General de Villarrobledo

Introducción: Las células dendríticas plasmocitoides (CDp) representan normalmente menos del 1% de las células nucleadas en la médula ósea y en sangre periférica. La expansión clonal neoplásica de precursores de estas células produce la neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (NBCDP), y se ha descrito la expansión de CDp maduras en la leucemia mielomonocítica crónica, sin embargo, el papel de la expansión de CDp maduras en la leucemia mieloide aguda (LMA-CDp) es poco conocida. Este subtipo de leucemia se diferencia de la NCDPB en su baja frecuencia de presentación cutánea y en que la expansión de CDp es de células maduras y se produce de forma paralela a la población blástica, lo cual se ve reflejada en diferencias en la citología y el inmunofenotipo (CD123 más intenso y CD303 y CD56 suele ser negativo en las CDp de la LMA-CDp).

En varias series se está observando que en la LMA-CDp, los blastos suelen mostrar diferenciación monocítica o fenotipo mixto y se asocian muy frecuentemente a mutaciones puntuales en RUNX1.

Dada la alta expresión de antígeno CD123, podría ser útil el tratamiento de este tipo de leucemias con un fármaco dirigido.

Método: Se trata de un estudio observacional descriptivo de un caso clínico perteneciente al servicio de Hematología y Hemoterapia de un hospital de tercer nivel.

Resultados: Varón de 54 años de edad, exfumador, con neumonía por SARS-COV2 pasada y una TBC latente como antecedentes de interés, que consulta por mal estar general.

Análiticamente destaca una leucocitosis ($42 \times 10^3/\mu\text{L}$) asociada a neutropenia ($0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$), $35 \times 10^3/\mu\text{L}$ linfocitos, con hemoglobina y plaquetas dentro de la normalidad.

En la extensión de sangre periférica se observa un 83% de blastos de aspecto monocitoide, de tamaño mediano, con media relación núcleo citoplasma, citoplasma visible, agranular y muy basófilo, a veces vacuolado, con núcleo grande, laxo y presencia de varios nucléolos visibles.

Ante estos hallazgos se decide realizar un aspirado de médula ósea, donde se halla un 64% de blastos de iguales características morfológicas que los observados en sangre periférica, con tinción de MPO negativa.

Por citometría de flujo la población blástica expresa un inmunofenotipo compatible con LMA con maduración a línea monocítica (CD34+/CD64+/CD117+/CD13+/CD33+/CD15+/CD4+/cMPO-/CD14+/CD1c-) y un 6% de células dendríticas plasmocitoides maduras (CD123+/HLA-DR+/CD303-/CD56-).

La biología molecular fue positiva para la mutación RUNX1 por NGS.

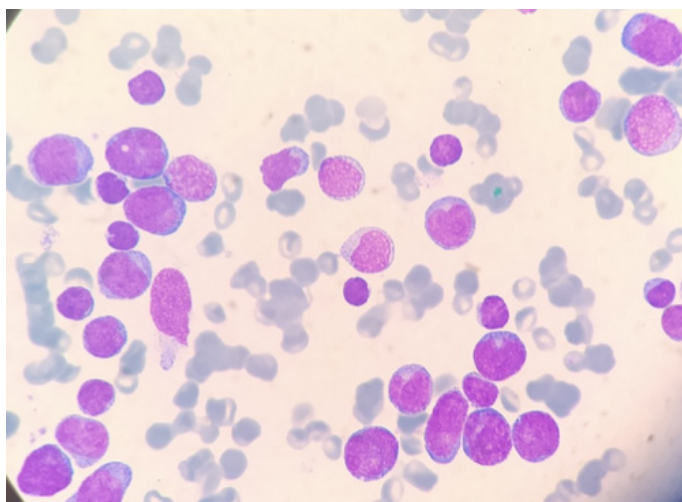
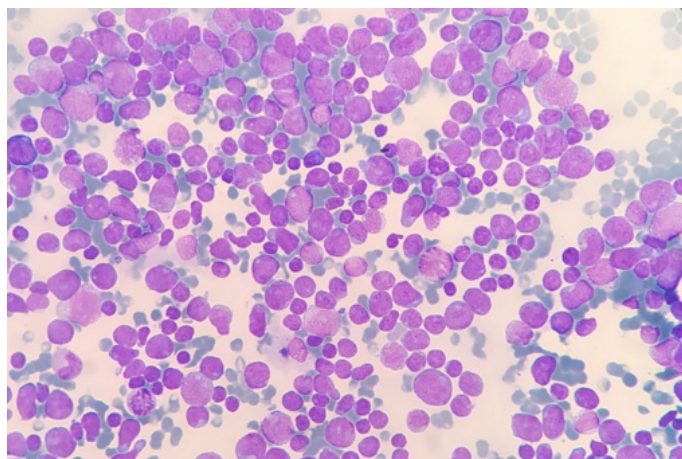
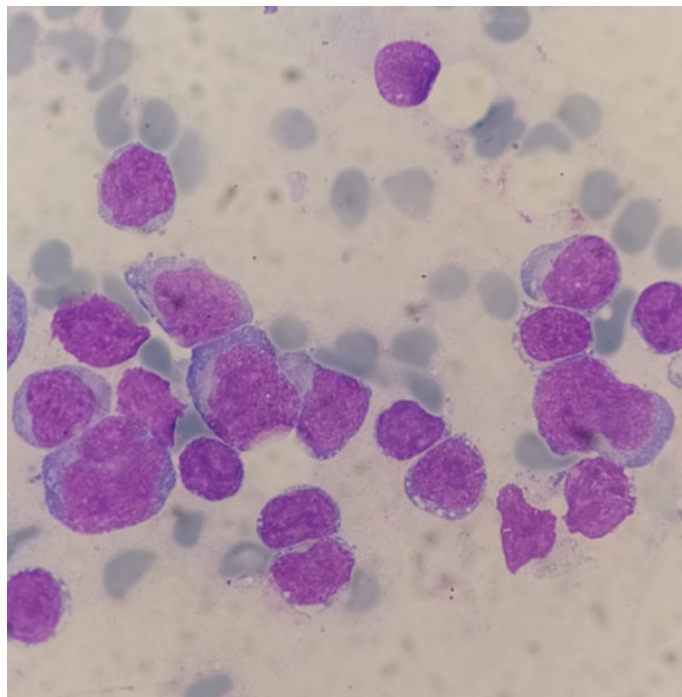
El paciente fue tratado con Fludarabina, Idarrubicina y Citarabina, consiguiendo una respuesta completa tras el primer ciclo de inducción.

Conclusiones: Un subconjunto de pacientes con LMA, en los que se observa una expansión de células dendríticas plasmocitoides maduras, diferente de la población blástica, se relacionan con alta frecuencia a mutaciones en RUNX1.

Las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas confirman que se trata de una entidad diferente a la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas.

Según algunos estudios, este tipo de LMA, confiere un pronóstico adverso y podría ser útil el tratamiento dirigido anti CD123.

La expansión de CDp en pacientes con LMA plantea un desafío en el diagnóstico y sigue siendo poco conocida.



PB-039

VYXEOSR PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RELACIONADA CON LA TERAPIA (LMA-T) O LMA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA (LMA-CRMD): EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

García Lázaro Sandra¹, Jacome Yerovi Cristina¹, Herrera Carrasco Carmen¹, Riaza Grau Rosalía¹, Requena Rodríguez M^a José¹, Díaz Goizueta M^a del Mar¹, Abalo Pérez Lorena¹, Rodríguez González Ramón¹, Bengochea Casado M^a Luisa¹, Berberana Fernández de Murias Margarita¹, Sánchez Godoy Pedro¹

¹Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por su agresividad, su mal pronóstico y su rápida progresión. Desde hace años su tratamiento ha consistido en regímenes de quimioterapia intensiva basados en la combinación de citarabina y antraciclinas (esquema 3+7) con/sin trasplante. En base a esto surge la necesidad de investigar nuevas opciones terapéuticas como podría ser el Vyxeos[®], formulación liposomal de daunorrubicina y citarabina en proporción sinérgica fija, que se administra en 3 ciclos (1 inducción y 2 consolidaciones) y aprobado hasta la fecha en pacientes con LMA con cambios relacionados con la displasia o secundaria a tratamiento.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes con LMA tratados con Vyxeos[®] hasta la fecha en el hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés.

Resultados: Hasta la fecha se han tratado un total de 7 pacientes: 57,14% mujeres y 42,86% varones. La mediana de edad es de 74 años. El 57% fueron secundarias con un cariotipo complejo en el 29% de todos ellos.

La mediana de ciclos recibida fue de 1,86%. Ninguno de los pacientes recibió consolidación con trasplante ni mantenimiento.

Tres de los 7 pacientes (43%) alcanzan remisión completa tras el tratamiento, dos de ellos con enfermedad mínima residual negativa por citometría de flujo. De estos 3 pacientes solo uno de ellos permanece en RC coincidiendo con mutación en NMP1 y cariotipo normal. El resto presentan una recaída a los 14 y 5 meses respectivamente.

De los siete pacientes tratados 4 han fallecido, de los 3 que se mantienen vivos 1 se encuentra en RC, un segundo en recaída pendiente de tratamiento de segunda línea y el tercero se encuentra en fase aplasia a la espera de recuperación de cifras para evaluar respuesta.

Con relación a los efectos secundarios los más comúnmente observados fueron neutropenia y trombopenia prolongada. En los pacientes en los que se obtuvo una respuesta completa, la mediana de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta alcanzar una cifra de = 500 neutrófilos, fue de 25 días y hasta alcanzar una cifra de plaquetas = 50.000 de 36 días. En dos de los casos tuvo lugar la aparición de un rash cutáneo con resolución temprana. Y en tres de los pacientes fiebre prolongada controlada con medida antitérmicas y resuelta a los cinco días aproximadamente desde su aparición.

La principal causa de mortalidad se relaciona con la progresión de la enfermedad y no con la toxicidad, esto nos da una idea de la buena tolerabilidad del fármaco y la posibilidad de ofrecer a los pacientes una alternativa terapéutica incluso en aquellos casos que a priori no serían candidatos a terapias intensivas como el esquema 3+7.

Conclusiones: En nuestra pequeña experiencia podemos decir que Vyxeos[®] es un fármaco que, a pesar de su intensidad farmacológica y de presentar apalias prolongadas, presenta una tolerabilidad excelente lo que permite su uso en pacientes ancianos o con comorbilidades. En nuestro caso, la experiencia hasta ahora ha sido en pacientes ancianos no candidatos a trasplante por lo que no podemos valorar su eficacia/tolerancia en el caso de enfermos en los que se use como puente a trasplante. No obstante, podemos recalcar que es una buena opción terapéutica para pacientes mayores en lo que el uso del esquema 3+7 estaría contraindicado o supondría un riesgo vital especialmente en pacientes con LMA de buen pronóstico.

Sin conflictos de interés.

Tabla1. Características de la serie

Tipo de LMA	Estado mutacional	Cariotipo	Reca	Edad	Sexo	Ciclos	Resposta	Trasplante	Mantenimiento	Recaída	Tiempo hasta la recaída	Rellevo	Causa
LMA/MIS secundaria a SMD	Mutación en FLT3	Normal	2019	70	Varón	1	Refractario	No	No	No	X	S	Neumonía
LMA/MIS secundaria a SMD	Mutación NMP1	Normal	2020	72	Mujer	4	RC	No	No	No	X	No	X
LMA/MIS secundaria a SMD	X	Complejo: Del(7q) y(5q)	2020	67	Varón	1	Refractario	No	No	No	X	S	LMA
LMA/MIS de novo con displasia	BCR/ABL (M/F/CA, P/ET, D/E)	Normal	2020	75	Mujer	3	RC	No	No	S	14 meses	No	X
LMA/MIS de novo con displasia	No	X	2021	73	Mujer	3	RC BAF+	No	No	S	5 meses	S	LMA+Cont
LMA/MIS de novo con displasia	No	Complejo	2022	77	Mujer	1	X	No	No	No	X	S	LMA
LMA/MIS de novo con displasia	No	Normal	2022	75	Varón	1	X	No	No	No	X	No	X

PB-040

LEUCEMIA AGUDA LINFBLASTICA BCR/ABL NEGATIVA EN ADULTOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO CON LOS PROTOCOLOS PETHEMA.

Casado Calderón, María Soledad¹, Lopez-Santamaria Castro, Carolina¹, Alonso Escobar, Nieves¹, Guillen Sarmiento, Carla¹, Cobos Gonzalez, Elena¹, Varea Calero, Daniela¹, Moreno Risco, Belen¹, Crespo Núñez, Celia¹, Campano Val, Javier¹, Cabanillas Núñez, Yolanda¹, Jurado Vinteo, Elena¹, Groiss Buiza, Jorge¹, Rincón Ferrari, Rosario¹, Ramos Fernandez de Soria, Rafael¹, De la Maya Retamar, M^a Dolores¹, Vagace Valero, Jose Manuel¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Introducción: La incidencia anual estimada de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en todo el mundo es de 1 a 5 casos/100 000 habitantes, y más de dos tercios de los casos de LLA son de fenotipo de células B. LLA-B es principalmente una enfermedad de los niños, con tres cuartas partes de los casos que ocurren en niños 60 años. En Europa, la supervivencia global (SG) a 5 años ha mejorado del 29,8% en los años 1997-1999 al 41,1% en 2006-2008 (P < 0,0001), aún en función de la edad. Comparado con el grupo de referencia (de 15 a 54 años: SG >50 %), la SG fue Actualmente, con la aplicación de pautas de quimioterapia de base pediátrica en el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes (hasta 60 años) se ha observado un aumento de la supervivencia global. Se presentan los resultados de la serie de pacientes adultos, candidatos a quimioterapia intensiva, con LLA, tratados con los protocolos del grupo Pethema.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados LLA y tratados con protocolos del grupo Pethema, en el Hospital Universitario de Badajoz desde marzo de 2017 a marzo de 2022.

Resultados: En el periodo estudiado se diagnosticaron, en nuestro Hospital, 68 leucemias agudas en pacientes "Fit", de ellas el 8.8% fueron LLA-B. Los pacientes diagnosticados fueron tratados con los Protocolos LAL-AR-2011, LAL-2019, LAL-07-OLD. En la tabla nº 1 se describen las características de los pacientes estudios.

Como se observa en la tabla nº1 todos los pacientes consiguieron una respuesta completa (RC) tras el tratamiento de inducción-1 con una enfermedad residual (ER) negativa. Los adultos jóvenes (menores de 60 años), que han finalizado el tratamiento, presentaron una ER negativa durante todo el tratamiento y han alcanzado una supervivencia del 100% a los tres años de finalización de este.

Con respecto a los mayores de 65 años, como se observa en la tabla nº2, aunque tras el tratamiento de inducción-1 consiguieron una ER negativa, posteriormente no presentaron un buen aclaramiento de esta, lo que conllevó a la necesidad de utilización de tratamientos de rescates. A pesar de la utilización de diferentes tratamientos de rescates, incluidos la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (blinatumomab e inotuzumab ozogamicina), la supervivencia global de este grupo de pacientes es muy inferior con respecto al grupo adultos jóvenes.

Conclusión: La incidencia LLA en adultos es baja, como se observa en nuestra serie de casos. Aunque actualmente la supervivencia se acerca al 90% para la mayoría niños con LLA, en adolescentes mayores y adultos jóvenes históricamente tienen un pronóstico algo peor siendo mucho más pobre en el adulto mayor. Con respecto a nuestra serie de casos, aunque se trata de una casuística pequeña podemos concluir que, a pesar de la utilización de protocolos más intensivos, la respuesta global de los pacientes mayores de 65 años sigue siendo bastante po-

bre. Y, aunque gracias a la introducción de nuevos tratamientos, como la inmunoterapia, podemos conseguir respuestas completas; la tasa de recaída en la LLA de adultos sigue siendo alta y la terapia de rescate es actualmente insatisfactoria, con una tasa de rescate efectiva del 10 al 20 % en la mayoría de los estudios.

Tabla nº1

PACIENTES	FECHA DIAGNOSTICO	SEXO	EDAD	PROTOCOLO	Respuesta tras Inducción-1	Supervivencia en meses
Paciente 1	Marzo-2017	Varón	27	LAL-AR-2011	RC (ER <0.01%)	60 meses (vivo)
Paciente 2	Junio-19	Mujer	34	LAL-AR-2011	RC (ER <0.01%)	46 meses (vivo)
Paciente 3	Octubre-19	Mujer	61	LAL-AR-2011	RC (ER <0.01%)	20 meses (exitus)
Paciente 4	Marzo-20	Mujer	61	LAL-07-OLD	RC (ER <0.01%)	24 meses (exitus)
Paciente 5	Noviembre-21	Varón	21	LAL-2019	RC (ER >0.01%)	6 meses (en tto activo)
Paciente 6	Marzo-22	Varón	20	LAL-2019	RC (ER >0.01%)	2 meses (en tto activo)

Tabla nº2

TRATAMIENTOS					
Paciente 3	Bloque consolidación (ER negativa)	Bloque consolidación tardía (ER positiva)	1º ciclo de Blinatumumab (ER negativa)	Alotrasplante (AloTPH)	Exitus por recaída precoz tras alo TPH
Paciente 4	Bloques consolidación (ER negativa)	Recaída a los 6 meses del inicio del mantenimiento	1º ciclo de FLAG-Ida (ER positiva)	Dos ciclos de Inotuzumab (ER positiva)	Exitus por progresión LLA

PB-041

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVA: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

Cucharero Martín Javier¹, Polo Zarzuela Marta¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Calo Pérez Aida¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Escribano Serrat Silvia¹, Estival Monteliú Pablo¹, Gulino Horacio Martín¹, Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Hervás González Irene¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹, Mateo Morales Marta¹, Pérez López Cristina¹, Peña Cortijo Ascensión¹, Benavente Cuesta Celina María¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: el cromosoma Philadelphia (Ph) se origina mediante la translocación recíproca entre los loci 9q34 y 22q11. Su presencia es diagnóstica de Leucemia Mieloide Crónica (LMC), pudiendo estar presente en otras entidades como la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Sin embargo, la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con translocación BCR-ABL, incluida como entidad provisional en la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2017, es mucho más infrecuente (2% según algunas series del total de LMA). Tanto para la LMC como para la LLA Ph positiva, el papel de los inhibidores de tirosín quinasa (TKi) en el tratamiento está bien establecido. Por el contrario, existe muy poca bibliografía acerca de su adición a los esquemas quimioterápicos convencionales utilizados para la LMA. En este trabajo se presentará un caso de LMA con expresión de BCR-ABL1 y se hará una revisión bibliográfica de la evidencia disponible sobre esta entidad.

Caso presentado: mujer de 59 años con antecedentes personales de carcinoma ovárico seroso de alto grado estadio IV con infiltración cutánea. En el momento del traslado a Hematología, se encontraba en respuesta completa peritoneal y respuesta parcial mayor cutánea tras 2

líneas de quimioterapia (Carboplatino, Paclitaxel y Bevacizumab como 1ª línea; y Carboplatino y Doxorubicina como 2ª), y tratamiento de mantenimiento con Olaparib. Es derivada a Hematología tras hallazgo de blastos en extensión de sangre periférica. Tras completar estudio, fue diagnosticada de LMA secundaria a tratamiento quimioterápico/cambios de displasia, según la clasificación de la OMS, con t(9; 22)(q34; q11.2) compatible con expresión del transcrito BCR/ABL1 p190, además de delección 7q31. Inició tratamiento quimioterápico de inducción con esquema Idarubicina/ARA-C (3+7), con posterior reinducción con esquema FLAG-IDA por refractariedad al tratamiento en estudio de médula ósea (MO) del día +14. En reevaluación dos meses después con MO, se objetivó persistencia de infiltración por blastos, por lo que se inició tratamiento de 3ª línea con Azacitidina-Venetoclax, alcanzando respuesta parcial. Falleció 4 meses después por progresión de carcinoma ovárico con metástasis cerebrales supra e infratentoriales.

Conclusiones: la LMA Ph positiva es una entidad infrecuente en la práctica clínica con un manejo terapéutico diferente a las demás LMA. La presencia de la translocación 9; 22 confiere a esta enfermedad un peor pronóstico con menor tasa de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. En el caso de nuestra paciente se trataba, además, de una LMA secundaria a tratamiento quimioterápico previo con olaparib, lo que confiere peor pronóstico *per se*. La escasa bibliografía publicada sobre el tratamiento de la LMA con translocación BCR-ABL sugiere un beneficio en la adición de TKi al tratamiento quimioterápico convencional, junto con Trasplante alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) en pacientes jóvenes. Sin embargo, el tratamiento en pacientes no elegibles para TPH, sigue constituyendo un desafío. Por todo ello, son necesarios más estudios con un mayor número de casos para confirmar estos hallazgos y poder profundizar más en el manejo de esta entidad.

PB-042

ORIGEN DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA. FACTORES GENÉTICOS Y OTRAS CAUSAS

Planelles Ripoll Marina¹, Gil Cortes Crsitina², Botella Prieto Carmen³, Cervera Zamora José Vicente⁴, Lopez Marín Javier⁵, Fernández Abellán Pascual¹

¹Universidad Miguel Hernández; ²Hospital Dr. Balmis; ³Hospital Dr Balmis; ⁴Hospital Universitario i Politecnic La Fe; ⁵Isabial-Dr Balmis

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia en la que existe un bloqueo de la diferenciación mieloide debido a la presencia de mutaciones de las que en la mayoría de casos desconocemos la etiología, aunque si se han descrito frecuentes casos de LPA secundarias a tratamiento quimioterápico previo.

El diagnóstico de LPA en una paciente, cuya abuela había padecido esta misma patología, nos hizo pensar en un componente hereditario. Sin embargo, carecemos de evidencia científica que explique esta herencia.

Objetivos.
Primer objetivo: comprobar cuál es la evidencia científica relacionada con el componente hereditario de la LPA y la etiología de la misma, incluyendo los casos de LPA secundaria.

Segundo objetivo: analizar mediante un estudio molecular las mutaciones de línea germinal en la paciente del caso expuesto.

Tercer objetivo: revisar la casuística del Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUA), en busca de antecedentes familiares o casos de LPA secundaria.

Metodología: En primer lugar, se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos sobre la etiología de la LPA.

Se realizó un estudio molecular, mediante NGS, de un panel de 246 genes, que con mayor frecuencia presentan alteración en neoplasia mieloide de origen germinal. Se realizó en muestra de médula ósea al diagnóstico, con posterior confirmación sobre fibroblastos, de la paciente, en caso de detectarse mutaciones.

Por último, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo basado en los pacientes diagnosticados de LPA en el HGUA, desde el año 1998 hasta la fecha, en búsqueda de casos con componente familiar, neoplasia secundaria, o tratamiento quimioterápico previo. Se comparó la evolución de estos casos, con los casos primarios.

Resultados y discusión: No se ha encontrado literatura sobre la herencia en la LPA, sí sobre casos de LPA secundaria a tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia.

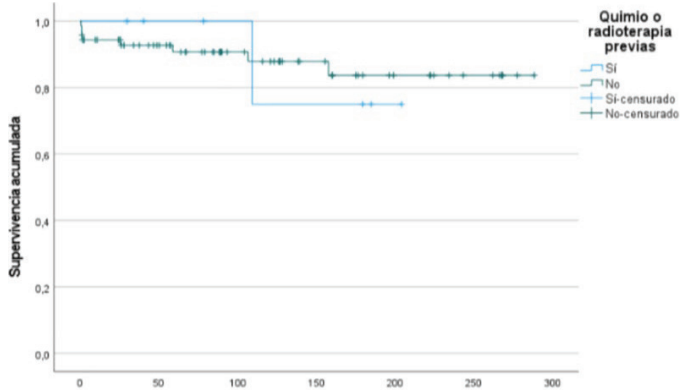
El estudio molecular descarta la presencia de variantes en las regiones

génicas que indiquen predisposición familiar

Sobre 78 casos de LPA del HGUA, 7 casos habían recibido quimioterapia previa (4 por neoplasia, 3 no neoplásicos). No hubo diferencias en supervivencia global, entre caso primarios o secundarios. No se encontró ningún otro caso con relación familiar.

Conclusión: Los resultados de la literatura científica encontrada, ni el estudio molecular, explican un componente hereditario en la etiología de la LPA. Sin embargo, es interesante la comunicación de este caso, para estimular, la búsqueda prospectiva de nueva casuística.

Sí está bien establecida la aparición de LPA secundaria a tratamientos citotóxicos previos, no sólo en pacientes con neoplasia previa. De acuerdo, con parte de la literatura, nuestra experiencia avala que la evolución de los casos secundarios es similar a los casos con LPA primaria.



PB-043

5 AÑOS DE PETHEMA LPA2017: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Estival-Monteliú Pablo¹, Polo Zarzuela Marta¹, Pérez López Cristina¹, Gulino Horacio Martín¹, Escribano Serrat Silvia¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Calo Pérez Aida¹, Cucharero Martín Javier¹, Melo Arias Felipe Andrés¹, Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Ortiz Cañas Paloma Elena¹, Hervás González Irene¹, Silva Iturralde Carlos Patricio¹, Mateo Morales Marta¹, Peña Cortijo Ascensión¹, Benavente Cuesta Celina María¹

¹Hospital Universitario Clínico San Carlos

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) se trata de una de las entidades mejor definidas y con un tratamiento más diferenciado dentro de las leucemias agudas. Desde el uso de antraciclinas hasta el descubrimiento del ácido holo-trans retinóico (ATRA) como agente terapéutico en esta patología y su combinación con trióxido de arsénico (ATO) se han alcanzado tasas de supervivencia global cercanas al 90% a los dos años. El protocolo PETHEMA LPA2017 tiene como objetivo optimizar la toxicidad asociada al tratamiento y disminuir el número de recaídas en el grupo de alto riesgo.

Material y métodos: Se realiza un estudio observacional descriptivo de serie de casos de los pacientes diagnosticados de LPA en el H.U. Clínico San Carlos entre los años 2017 y 2022 y tratados según el protocolo PETHEMA LPA 2017.

Resultados: En total, 10 pacientes fueron diagnosticados de LPA y tratados según el protocolo PETHEMA LPA2017 en el periodo de tiempo entre enero de 2017 y enero de 2022. La muestra presenta el mismo número de hombres que de mujeres y la mediana de edad al diagnóstico fueron 45 años (25-75). Solo 1 paciente fue considerado dentro del grupo de alto riesgo. El 100% de los pacientes presentó coagulopatía al diagnóstico y todos ellos requirieron tratamiento de soporte. Solo hubo un episodio de hemorragia grave (hematoma subdural). En cuanto a los efectos adversos de los fármacos utilizados en el protocolo, destaca la hepatotoxicidad (grado II-III y 2 de ellas grado IV) (7/10), que obligó a suspender el tratamiento con ATO temporalmente en la totalidad de los pacientes afectos. Otros efectos adversos descritos fueron la neutropenia febril (60%), el síndrome de diferenciación por ATRA (60%), prolongación del QT (20%) y pericarditis (2 casos de 10). La pericarditis, fue de tipo leve-moderado, sin elevación asociada de enzimas cardíacas y con resolución de la misma tras la suspensión de ATO y cambio de protocolo a PETHEMA LPA2012. Esta suspensión temporal no produjo

un peor desenlace en ningún paciente.

Al final de la inducción, la totalidad de los pacientes se encontraba en remisión morfológica completa y, asimismo, el 100% alcanzaba enfermedad molecular negativa por RT-PCR tras la consolidación. Por el momento no se han descrito recaídas ni muertes asociadas al tratamiento.

Conclusión: El protocolo PETHEMA LPA2017 permite obtener una elevada tasa de respuestas asociado a un perfil de seguridad tolerable. En nuestra experiencia, la hepatotoxicidad, el síndrome de diferenciación por ATRA, la neutropenia febril y la pericarditis son los eventos adversos a vigilar durante el tratamiento.

PB-044

TRATAMIENTO CON GEMTUZUMAB: EXPERIENCIA EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL DE GRAN CANARIA (CHUIMI)

Morales Espino Eduardo¹, Fernández Martín Rosa¹, Lemes Quintana Cristina¹, Caballero Gómez Mar¹, Guedes Mesa Susej¹, Ortega Nadal Paula¹, Romero Khoury Cristina¹, González San Miguel José David¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: Gemtuzumab Ozogamicina (GO) es un anticuerpo monoclonal tipo IgG dirigido contra el antígeno CD33, vinculado a un agente citotóxico, la caliqueamicina. Debido a sus efectos secundarios, principalmente citopenias y toxicidad hepática, en 2010 se eliminó del mercado. En 2017, recuperó su aprobación por la FDA y la EMA, utilizando dosis más bajas y fraccionadas y demostrando un mejor perfil de seguridad, con resultados beneficiosos, especialmente en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y citogenética favorable. En la actualidad y según las indicaciones del grupo PETHEMA su uso está recomendado en las LMA con alteraciones en el complejo core binding factor (CBF) englobando las LMA RUNX1-RUNX1T1 y las LMA CBF-MYH11 (Guía Asistencial LMA-CBF-2016).

Objetivos: Describir las características de los pacientes con LMA que recibieron GO, su manejo, toxicidad y principales complicaciones.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, retrospectivo. Se incluyen pacientes adultos con LMA CBF, diagnosticados y tratados con GO en el CHUIMI en los años 2020 y 2021.

Resultados: Fueron 6 pacientes, con una mediana de edad de 53 años (24-69 años), 3 hombres y 3 mujeres. Dos presentaban un cariotipo con inv (16) y en 4 de ellos se evidenciaba la t(8; 21). En ningún caso se desarrolló enfermedad venooclusiva hepática, pero en al menos tres de ellos se objetivó toxicidad hepática. En un caso fue en el día +10 tras la 1ª consolidación, sin complicaciones asociadas y recuperación progresiva. En los otros dos, sucedió en el día +2 de tratamiento (uno de ellos en la 1ª consolidación y otro en la 3ª), ajustándose las dosis siguientes de ARA-C (lo cual seguramente influyó en la no recuperación tardía de las cifras de plaquetas). La mediana de duración de la **neutropenia grave** (<500/uL neutrófilos) en la inducción fue de 21 días; en la 1ª consolidación fue de 20 días, en la 2ª fue de 29 días y en la 3ª de 19 días. La duración mediana de **trombocitopenia grave** (<20000/uL plaquetas), fue de 18 días tras la inducción; de 14 días en la 1ª consolidación, 29 en la 2ª y 18 en la 3ª. En 2 pacientes no se administró la 3ª consolidación al haber recuperado tras la 2ª cifras de plaquetas >50000/uL en los días +154 y +70. Todos los pacientes alcanzaron remisión molecular (Q-CBF-MYH11 en sangre periférica <1 copia/10000 ABL y Q-RUNX1-RUNX1T1 <0,1 copia/10000 ABL), 2 de ellos tras inducción, 3 tras 1ª consolidación y 1 tras la 2ª, ninguno ha recaído por el momento (variando su seguimiento entre el año tras tratamiento y los 6 meses). Los seis pacientes presentaron en algún momento una bacteriemia, en 5 de ellos fueron episodios no graves que se resolvieron con antibioterapia de amplio espectro y sólo 1 de ellos fue exitus. En ningún caso evidenciamos **reacciones adversas** asociadas a la infusión de GO; no obstante, se utilizó premedicación previa.

Conclusiones: En nuestra experiencia en el tratamiento con GO, no objetivamos problemas a la infusión, aportando buenos resultados en el control de la enfermedad. Sí existe un retraso en la recuperación de las cifras de plaquetas, sin que ello se haya traducido en peores respuestas y no hemos evidenciado toxicidad hepática grave, por lo que creemos que es un fármaco seguro y de fácil manejo para el tratamiento de la LMA de citogenética favorable.

PB-045

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B (LLA-B) SECUNDARIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE MIELOMA MÚLTIPLE (MM): EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Medina Guerrero Elena¹, Díaz Carbonero Javier Octavio¹, López Andrade Bernardo¹, Lo Riso Laura¹, Pérez Montaña Albert¹, Montolio Chiva Sara¹, Gómez Fernández Paula¹, Horrillo Orejudo Oángel¹, Alonso Carballo Aser¹, Novo García Andrés¹, Jiménez Moya María¹, Bento de Miguel Leyre¹, García Maño Lucía¹, Ballester Ruíz María del Carmen¹, Sampol Mayol Antonia¹, Durán Pastor María Antonia¹

¹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: Varios estudios recientes reconocen el desarrollo de segundas neoplasias malignas en pacientes con MM que reciben quimioterapia de inducción, seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y mantenimiento con inmunomoduladores (lenalidomida). El MM es un factor de riesgo conocido para la progresión de un SMD o LMA, independientemente de la quimioterapia previa. La LLA secundaria tiene una incidencia en torno al 3% en pacientes con neoplasia sólidas o hematológicas previas, según la cohorte del "Californian Cancer Registry" publicado por Rosenberg et al.

Se desconoce este mecanismo fisiopatológico; se cree en posibles mutaciones genéticas causadas por la quimioterapia que producen fallos en la transcripción del ADN (algunas publicaciones sugieren JAK2 con la mutación V617F) provocando una proliferación de blastos de estirpe linfocítica.

Objetivo: Describir casos de pacientes diagnosticados de LLA-B con antecedente de MM en muy buena respuesta parcial (MBRP) con inmunofijación negativa.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en nuestro centro. Se identificaron cuatro casos clínicos de LLA-B (BCR/ABL negativas) con previo MM en MBRP entre noviembre de 2003 y mayo de 2022.

Resultados.

Caso 1: Mujer de 60 años diagnosticada de MM biclonal (CL kappa e IgG Kappa) en noviembre de 2003. FISH no disponible. Inducción con esquema VBCMP/VBAD2-6 ciclos y consolidación con TAPH acondicionado con melfalán en febrero de 2004. Dos años de mantenimiento con interferón y prednisona. MBRP en controles periódicos.

En abril de 2020 por pancitopenia, se diagnosticó LLA pro-B y cariotipo complejo. Inició quimioterapia por edad. El día +10 de tratamiento es exitus por sepsis.

Caso 2: Mujer de 56 años diagnosticada de MM IgG Kappa (R-ISS I, FISH normal) en octubre de 2017. Inducción con VRD-5 ciclos y consolidación con TAPH acondicionado con melfalán en abril de 2018. En julio de 2018 inició lenalidomida (total 29 ciclos). MBRP en controles periódicos.

En diciembre de 2020, por pancitopenia se diagnosticó LLA B y cariotipo no complejo. Ha completado quimioterapia con éxito en respuesta completa (RC) actual y enfermedad mínima residual (EMR) negativa.

Caso 3: Mujer de 72 años diagnosticada de MM IgA Lambda, R-ISS II, FISH de alto riesgo en febrero de 2019. Inducción con VRD-5 ciclos y se realizó consolidación con TAPH acondicionado con melfalán en octubre de 2019. En febrero de 2020 inició lenalidomida (14 ciclos en total). MBRP en controles periódicos.

Debido a neutropenia y trombocitopenia, se diagnosticada en mayo de 2021 de LLA pro-B. Inició quimioterapia intensiva ajustada por edad. En RC actual con EMR negativa, pendiente de finalizar esquema terapéutico.

Caso 4: Mujer de 68 años diagnosticada de MM IgG Kappa en abril de 2018, R-ISS y FISH no disponibles. Inducción con VRD-6 ciclos y consolidación con TAPH acondicionado con melfalán en enero de 2019. Mantenimiento con lenalidomida que finaliza en febrero de 2022. MBRP en controles periódicos.

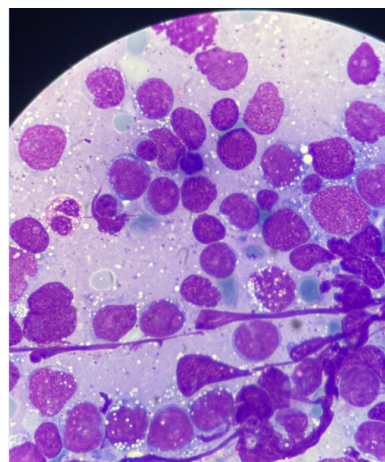
En mayo de 2022 por pancitopenia se diagnostica de LLA B (figura 2). Actualmente ha iniciado la fase de inducción ajustada por edad.

Conclusiones: Las cuatro pacientes de nuestra serie con antecedentes de MM fueron diagnosticadas de LLA-B a partir de un estudio de citopenias.

Según la bibliografía, parece existir una relación entre la exposición a quimioterapia en pacientes con MM y el desarrollo de neoplasias secundarias, especialmente lenalidomida. Aún pendiente de dilucidar estos mecanismos fisiopatológicos, destaca la posible relación entre la lenalidomida y la LLA-B secundaria.

Bibliografía: ¹Bacchiari et al American Journal of blood research. 2021

	Inducción	TAPH acondicionado con melfalán	Mantenimiento	Supervivencia libre de enfermedad	Segunda neoplasia	Supervivencia global
Caso 1	VBCMP/VBAD	Sí	Interferón y prednisona	16 años	LLA - Pro B	< 1 mes. Exitus.
Caso 2	VRD	Sí	Lenalidomida	29 meses	LLA - B	17 meses
Caso 3	VRD	Sí	Lenalidomida	19 meses	LLA - Pro B	12 meses
Caso 4	VRD	Sí	Lenalidomida	27 meses	LLA - Burkitt	No valorable



PB-046

SÍNDROME DE SWEET EN DOS PACIENTES CON LMA EN TRATAMIENTO CON CPX-351-VYXEOS

Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Moles Guerrero María del Mar¹, Murillo Cortés Victoria Minerva¹, Martínez Cisneros Sara Pilar¹, Olave Rubio María Teresa¹, Palomera Bernal Luis¹

¹HCU Lozano Blesa

Introducción: El síndrome de Sweet (SS) o dermatosis neutrofílica febril aguda es una enfermedad inflamatoria poco frecuente caracterizada por la aparición súbita de pápulas, placas y nódulos dolorosos, edematosos y eritematosos en la piel, acompañados de fiebre en un 30-80% de los casos. Además de afectación cutánea, estos pacientes pueden manifestar artralgias o mialgias en un 66% de los casos. Es una entidad definida dentro de las dermatosis neutrofílicas, procesos cutáneos asociados a patologías sistémicas como infecciones, síndromes inflamatorios, o patologías hematológicas; aunque puede ser idiopático o secundario a fármacos. La enfermedad hematológica asociada más frecuentemente es la Leucemia aguda mieloide (LMA), y diversos fármacos entre los que destaca el factor estimulante de colonias granulocitarias. El diagnóstico de SS es de exclusión y se requiere la presencia de los 2 criterios mayores y 2 de los criterios menores. Criterios mayores: 1) aparición súbita de lesiones cutáneas típicas, 2) histopatología compatible con SS. Criterios menores: 1) aparición de las lesiones tras vacunación, infección, neoplasia maligna o trastorno inflamatorio asociado; 2) fiebre y síntomas constitucionales, 3) leucocitosis, 4) excelente respuesta a corticoides sistémicos.

Vyxeos está compuesto por daunorubicina y citarabina liposomal; es un fármaco indicado en el tratamiento de primera línea, en inducción y consolidación, de adultos con diagnóstico de LMA relacionada con tratamiento (LMA-t) o con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD). En un estudio retrospectivo realizado en 54 pacientes a los que se les administró Vyxeos se objetivó una mayor incidencia de eventos adversos cutáneos frente a terapia convencional (7+3). Un 43% de los pacientes desarrollaron rash maculo-papuloso pruriginoso que se resolvió de manera espontánea en el 83% de los pacientes; ninguno tuvo clínica sistémica y fueron categorizados como eritema tóxico secundario a quimioterapia.

Método: Se presentan dos casos de pacientes con LMA en tratamiento con CPX-351 que desarrollaron síndrome de Sweet.

Resultados: Paciente 1. Varón de 64 años, LMA-CRMD, inducción 2 con Vyxeos. Inicia cuadro de fiebre, artralgias y rash cutáneo en forma de lesiones papulo-habonosas eritematosas, alguna con pustulación central. Tras realización de biopsia se inició tratamiento con metilprednisolona 20mg/día con mejoría del cuadro articular, desaparición de lesiones cutáneas y de la fiebre.

Paciente 2: Mujer de 70 años, LMA-CRMD, consolidación 1 con Vyxeos. Febrícula y lesiones cutáneas: pápulas y placas eritematosas con tendencia a pustulización central. Mejoría del cuadro espontáneamente a los 5 días.

Una vez descartadas otras causas infecciosas (VHS, etc), el resultado de la biopsia de piel en ambos pacientes fue: dermatosis neutrofílica sugestiva de SS.

Conclusiones: Se confirmó el diagnóstico de SS en ambos pacientes, los dos acababan de finalizar el tratamiento con Vyxeos. El Síndrome de Sweet debería incluirse en el diagnóstico diferencial del rash papuloso en pacientes con LMA y tratamiento quimioterápico, incluido CPX-351. Serán necesarios más datos y registros para valorar la relación causal entre la administración de Vyxeos y el SS, ya que no hemos encontrado bibliografía que los relacione.



Imagen 1. Paciente 1: lesiones cutáneas y artritis antes de realización de biopsia e inicio de tratamiento con corticoides.



Imagen 2. Paciente 1: lesiones cutáneas tras iniciar tratamiento con corticoides.



Imagen 3. Paciente 2: lesiones cutáneas antes de realización de biopsia.

PB-047

USO DE HIPOMETILANTES EN MONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EXPERIENCIA DE 7 AÑOS

Colmenares Gil, R¹, Cubillas García de la Torre, D¹, Blanco Sánchez, A¹, Gil Alós, D¹, Gil Manso, R¹, Parra Virto, E¹, Ramos Moreno, G¹, Íñiguez García, R¹, Poza Santaella, M¹, Zamanillo Herreros, I¹, Martínez Sánchez, P¹, Calbacho Robles, M¹, Martínez López, J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) tiene una mediana de edad al diagnóstico superior a los 70 años. Estos pacientes no suelen ser candidatos a quimioterapia intensiva y trasplante de progenitores hematopoyéticos, y las opciones terapéuticas son limitadas. Además, en muchos casos, presentan LMA secundarias, en algunos casos a síndrome mielodisplásico y en otros casos en relación con terapias recibidas previamente. Las opciones terapéuticas son limitadas, estando la mayoría basadas en el tratamiento con hipometilantes, como azacitidina o decitabina. Ambos fármacos han mostrado mejorar la supervivencia global en comparación con tratamiento de soporte convencional.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes con nuevo diagnóstico de LMA desde enero de 2015 a diciembre de 2021 que recibieron como primera línea de tratamiento azacitidina o decitabina. Se definió supervivencia global (SG) como el tiempo entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente y supervivencia libre de progresión (SLP) como el tiempo desde el diagnóstico a la progresión, recaída tras respuesta completa o respuesta parcial o muerte. Se analizaron los resultados con el programa IBM SPSS® Statistics versión 25, empleando curva de Kaplan-Meier y test de log rank para cálculo de SG y SLP.

Resultados: Se incluyó a 37 pacientes en el estudio. 20 (54,1%) eran mujeres; la mediana de edad fue de 75 años (rango 44-86) (figura 1). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (59,5%). El 51,4% de los pacientes presentaban una LMA secundaria (9 pacientes a SMD o LMA previa, incluyendo un paciente con SMD secundario a mieloma múltiple; 8 por tumores sólidos y 2 por neoplasias mieloproliferativas), y 2 pacientes ya habían recibido azacitidina por ello. 7 pacientes que progresaron a pesar del tratamiento con hipometilante recibieron líneas de tratamiento posteriores (uno llegó a recibir dos líneas posteriores).

La mediana de seguimiento fue de 6,9 meses, y la SG fue de 6,8 meses (figura 2). Hubo diferencias significativas respecto a la SG en aquellos pacientes que presentaban antecedente de cardiopatía (4,7 meses vs. 8,2 meses) y en aquellos pacientes con hemoglobina inferior a 8 g/dl al diagnóstico (4,8 meses vs. 7,9 meses). La elevación de LDH (superior a 300 U/L) también fue un criterio que se acercó a la significación estadística.

Respecto a la SLP, la mediana fue de 3,6 meses, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas en las diferentes categorías.

Conclusiones: Los pacientes con LMA no candidatos a tratamiento intensivo siguen siendo un desafío para el hematólogo, por las escasas opciones terapéuticas disponibles, limitadas además por las comorbilidades que presentan los pacientes y por los resultados subóptimos en cuanto a SLP y SG que producen los fármacos empleados tradicionalmente. En esta cohorte de pacientes llama la atención el elevado número de LMA secundarias, de peor pronóstico.

	Mediana	Rango
Edad (años)	75	44-86
Leucocitos (x1000/ μ l)	3,7	0,8-150
Plaquetas (x1000/ μ l)	51	4-476
Hemoglobina (g/dl)	8,6	4-12,5
LDH (U/L)	318	86-12821
FG (ml/min/1,73m ²)	68	15-131
Blastos en médula ósea (%)	40%	20%-95%

Figura 1. Características de los pacientes y su LMA.

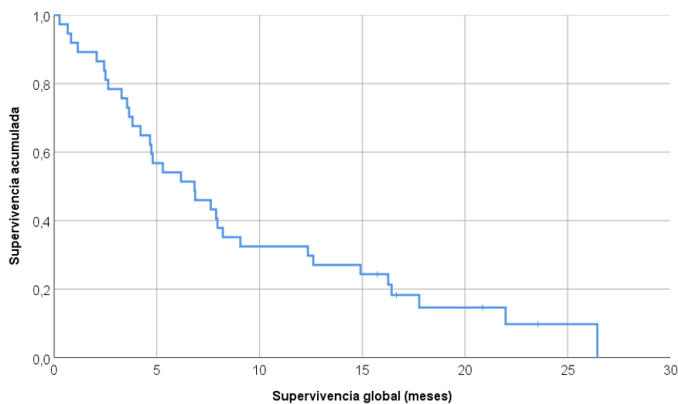


Figura 2. Curva de supervivencia del conjunto de la muestra.

	Nº pacientes	Mediana SG (meses)	Nº pacientes	Mediana SG (meses)	p
Edad (<75 años/75 años o más)	12 (32,4%)	4,7	25 (67,6%)	7,6	0,857
Sexo (Varón/Mujer)	17 (45,9%)	4,7	20 (54,1%)	6,8	0,578
Hipertensión arterial (SI/NO)	22 (59,5%)	6,2	15 (40,5%)	6,8	0,384
Diabetes mellitus (SI/NO)	12 (32,4%)	5,3	25 (67,6%)	6,9	0,960
Dislipemia (SI/NO)	13 (35,1%)	4,7	24 (64,9%)	7,6	0,244
Fumador (SI/NO)	8 (21,6%)	2,5	29 (78,4%)	6,9	0,077
Cardiopatía (SI/NO)	15 (40,5%)	4,7	22 (59,5%)	8,2	0,037
EPOC (SI/NO)	4 (10,8%)	5,3	33 (89,2%)	6,8	0,696
Leucos (<10x1000/ul / >10x1000/ul)	28 (75,7%)	6,8	9 (24,3%)	4,8	0,506
Plaquetas (<50x1000/ul / >50x1000/ul)	18 (48,6%)	5,3	19 (51,4%)	6,9	0,635
Hemoglobina (<8 g/dl / > 8 g/dl)	11 (29,7%)	4,8	26 (70,3%)	7,9	0,029
Alteraciones en coagulación (SI/NO)	15 (40,5%)	6,8	22 (59,5%)	6,2	0,878
LDH(< 300 U/L / > 300 U/L)	18 (48,6%)	9,1	19 (51,4%)	4,7	0,051
FG (<60 ml/min/1,73m2. >60 ml/min/1,73m2)	15 (40,5%)	8,0	22 (59,5%)	5,3	0,378
LMA secundaria (SI/NO)	19 (51,4%)	6,2	18 (48,6%)	6,8	0,598
Blastos en médula ósea (<40% / >40%)	17 (45,9%)	4,2	20 (54,1%)	7,6	0,764
Infección al debut (SI/NO)	4 (10,8%)	2,4	33 (89,2%)	6,9	0,088
Tratamiento (azacitidina/decitabina)	28 (75,7%)	6,9	9 (24,3%)	6,2	0,135

Figura 3. Supervivencia global según las características de los pacientes.

SEHH - LINFOMAS

PB-048

EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON RECAÍDA/REFRACTARIEDAD EN LINFOMA DE HODGKIN.

Villafuerte Gutiérrez, Paola¹, García-Pallarols, Francesc², García Suárez, Julio¹, Salar Silvestre, Antonio², Sanchez-Gonzalez, Blanca²

¹hospital Príncipe de Asturias; ²hospital del Mar

Antecedentes: El linfoma de Hodgkin (LH) supone el 10% de todos los linfomas. Aunque la mayoría de los pacientes diagnosticados de LH alcanzan la curación con el tratamiento de primera línea, existe un porcentaje de pacientes que recaen o son refractarios al tratamiento. Diferentes grupos han establecido distintos factores de riesgo de recaída tras la primera línea, con impacto pronóstico en la supervivencia global (SG).

El objetivo de este estudio fue identificar las variables relacionadas con la recaída/refractariedad (R/R) en los pacientes diagnosticados de LH en el Hospital del Mar, Barcelona.

Métodos: Se incluyeron todos pacientes diagnosticados de LH durante 2008-2018 que recibieron el tratamiento de primera línea con intención curativa y que presentaron R/R durante el seguimiento de al menos 12 meses. Se realizó el análisis estadístico con el método de Kaplan-Meier para las curvas de supervivencia y el análisis univariante de los posibles factores de riesgo relacionados con la R/R mediante la Regresión de Cox.

Resultados: Se identificaron 17 pacientes con LH R/R. La mediana de edad fue 46 años (rango 18-68 años). Las características de los pacientes con LH R/R se muestran en la **tabla 1**. La mediana de supervivencia global SG de los pacientes en recaída fue de 102 meses y 38,9 meses para los pacientes primarios refractarios (**Figura 1**). De todas las variables estudiadas mediante el análisis univariante, la Hb <10.5 g/dl (HR 3,22; IC 95%:1,14-9,13; p = 0,02) y el estadio avanzado (HR 2,72; IC

95%:1,01-7,53; p = 0,045) fueron predictores de R/R (**Figuras 2A-B**). No se pudo demostrar la asociación estadísticamente significativa en el resto de factores predictores considerados en el análisis como la masa voluminosa, el ECOG mayor o igual a 2, la sintomatología B, la edad >60 años y la afectación extranodal. A 9 pacientes se les realizó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras tratamiento de rescate. La mediana de SG de los pacientes sometidos a TAPH (n=9) no se alcanzó y a los que no se les realizó el trasplante (n=8) la mediana de SG estimada es 102 meses.

Conclusión: En nuestra serie, la hemoglobina y el estadio avanzado se asociaron a mayor riesgo de R/R, hallazgos descritos en la literatura. Sin embargo, otros factores no pudieron ser demostrados como predictivos de R/R, probablemente debido a nuestro tamaño muestral. Son necesarios estudios que combinen diferentes factores biológicos, clínicos y moleculares, como la biopsia líquida, para establecer mejor los pacientes con linfoma de Hodgkin con mayor riesgo a la R/R.

Tabla 1. Características de los pacientes con LH R/R (n = 17)

Características	Casos N = 17
Edad	
<35 años	6 (35.3%)
>35 años	11 (64.7%)
<50 años	10 (58.8%)
>50 años	7 (41.2%)
Sexo	
Femenino	9 (52.9%)
Masculino	8 (47.1%)
Estadio al diagnóstico	
I-II	7 (41.2%)
III-IV	10 (58.8%)
Hemoglobina	
<10.5	5 (29.4%)
>10.5	12 (70.6%)
Síntomas B	
Sí	5 (29.4%)
No	12 (70.6%)
Extranodal	
Sí	8 (47.1%)
No	9 (52.9%)
ECOG	
0-1	14 (82.4%)
>2	3 (17.6%)
Tratamiento de 1ª línea	
ABVD	13 (76.5%)
BEACOPP escalado	1 (5.9%)
Brentuximab-AVD	1 (5.9%)
Otros	2 (11.8%)
Refractario a la primera línea de tratamiento	
Sí	9 (52.9%)
No	8 (47.1%)
Tratamiento en la recaída/refractariedad	
ABVD	1 (5.9%)
BEACOPP escalado	0
Brentuximab-ESHAP	2 (11.8%)
GEMOX	4 (23.5%)
ESHAP	2 (11.8%)
DHAP	3 (17.6%)
Otros	5 (29.4%)
Refractario tras tratamiento de rescate	
Sí	8 (47.1%)
No	9 (52.9%)

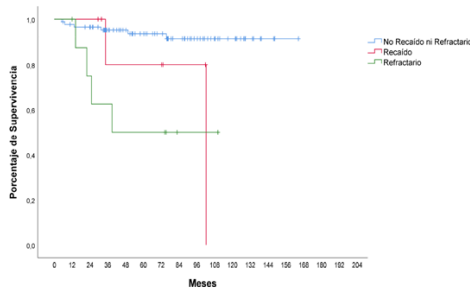


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con LH refractarios (n=9)vs LH recaídos (n=8) vs pacientes con LH no R/R (n=108). p < 0,005

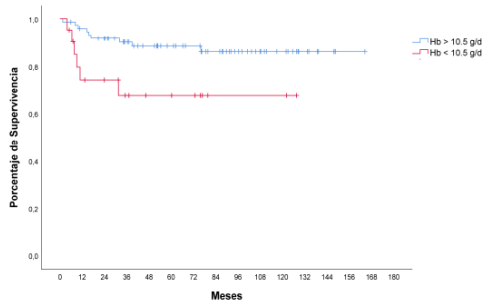


Figura 2 A. Supervivencia global de los pacientes con LH R/R (n=17) según el valor de Hemoglobina. p = 0,02

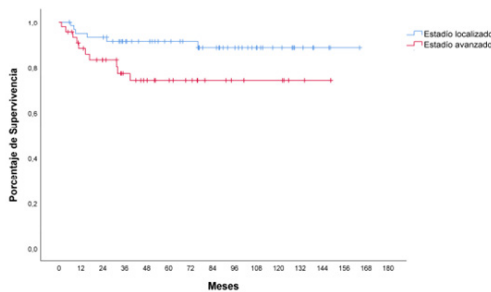


Figura 2 B. Supervivencia global de los pacientes con LH R/R (n = 17) según el estadio. p = 0,045

PB-049

PRIMER CASO CONFIRMADO EN ESPAÑA DE INFECCIÓN POR “CANDIDATUS NEOEHRlichia MIKURENSIS” EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE NEOPLASIA HEMATO-LÓGICA

González Carmona, Paola¹, Portillo Barrio, Arantza², Vargas Pabón, Manuel¹, Muñoz Lobato, Sara¹, García Iglesias, Lorena¹, Blanco Costa, María Isabel³, González Fernández, Daniel³, Ramiro Bejarano, Irene María⁴, Ferreras García, Alberto⁵, Álvarez Álvarez, Raquel⁶, Oteo Revuelta, José Antonio²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital de Jarrow; ²Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja CIBIR; ³Servicio de Microbiología del Hospital de Jarrow; ⁴Servicio de Urgencias del Hospital de Benavente CAZA; ⁵Servicio de Medicina Interna del Hospital de Benavente CAZA; ⁶Unidad de Partos, Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Universitario Asistencial de León CAULE

Introducción: Se presenta el caso clínico de una paciente de 68 años diagnosticada en septiembre de 2020 de Linfoma B Difuso de Célula Grande centro germinal estadio IV-B, diagnosticado en pieza de esplenectomía, que completó tratamiento de primera línea según esquema R-CHOP obteniendo respuesta completa; la cual presenta a los 5 meses

empeoramiento del estado general, fiebre vespertina y posteriormente, desarrolla un evento trombotico venoso y un cuadro de neutropenia febril sin foco infeccioso claro, por lo que se completan estudios ante la sospecha de recaída de la enfermedad hematológica.

Métodos: Se extraen hemocultivos, urocultivos y serologías sin obtener documentación microbiológica; se solicita PET-TAC sin datos de actividad tumoral y se realiza aspirado medular, obteniendo muestras para citomorfología y citometría de flujo sin evidenciar recaída de su linfoma.

Se extrae muestra de cultivo medular para estudiar la posibilidad de presencia de otros agentes infecciosos y se derivan muestras del extracto de ADN de médula ósea y suero obtenidas en la fase aguda de la infección para el estudio de “*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*”, así como muestras de sangre-EDTA y suero recolectadas a los 4 y 6 meses al Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores (CRETAV) adscrito al Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR) en Logroño (España), donde se había detectado esta bacteria circulando en garrapatas en España en 2013, ante la posibilidad de implicación de este agente en el cuadro clínico.

Resultados: Mediante PCR de amplio espectro del gen ARNr 16S se obtuvieron secuencias que mostraron un 98% de identidad (1305-1335/1332-1362 pb) con “*Ca. N. mikurensis*” en médula ósea, suero (del proceso agudo) y sangre (4º mes tras la infección); mientras que los ensayos de PCR de seguimiento con ADN extraído de muestras de suero (tomadas al 4º y 6º mes), y de sangre con EDTA (tomada al 6º mes), arrojaron resultados negativos.

Tabla 1. Resultados de los análisis de secuencias obtenidos con diferentes dianas de PCR para la detección de “*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*”

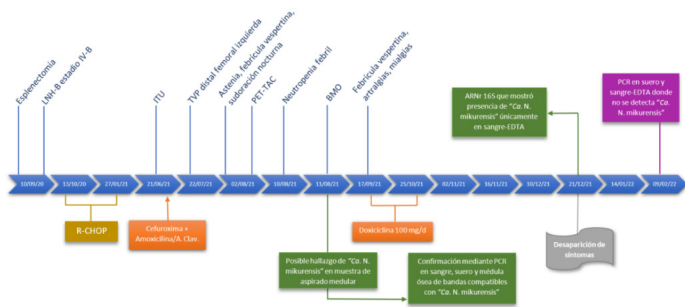
Etapa de la enfermedad	Tipo de muestras	Genes diana de la PCR		
		Mayor % de identidad (pb idénticas/pb totales)	Número de acceso en GenBank	
		16S rRNA	16S rR-NA-EHR	“ <i>Ca. N. mikurensis</i> ” groEL
Muestras de la infección aguda	Médula ósea	98% (1335/1362 pb) CP054597	100% (306/306 pb) CP054597	99,3% (1224/1233 pb) MN701626 *98,9% (1218/1232 pb) CP054597
	Suero	95,4% (753/789 bp) † CP054597	N.D.	99,3% (1224/1233 pb) MN701626 *98,9% (1218/1232 pb) CP054597
Muestras tras 4 meses	Sangre-ED-TA	98% (1305/1332 bp) CP054597	N.D.	N.D.
	Suero	N.D.	N.D.	N.D.
Muestras tras 6 meses	Sangre-ED-TA	N.D.	N.D.	N.D.
	Suero	N.D.	N.D.	N.D.

pb: pares de bases; “*Ca. N. mikurensis*”: “*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*”; N.D. No detectado.

*El % de identidad con el genoma de referencia de “*Ca. N. mikurensis*” (número de acceso de GenBank: CP054597), detectado en un paciente sueco, fue más bajo que con el del aislado Omsk-41_Micagr de “*Ca. N. mikurensis*”, que se detectó en un pequeño mamífero de la Siberia rusa (número de acceso de GenBank: MN701626).

† Secuencia obtenida solo en un sentido (muestra insuficiente).

+Aportación del Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro-Centro de Investigaciones Biomédicas de La Rioja (CIBIR), La Rioja, España.



LNH-B: Linfoma no Hodgkin B; R-CHOP: Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona; ITU: Infección del tracto urinario; BMO: Biopsia de médula ósea; "Ca. N. mikurensis": "Candidatus Neoehrlichia mikurensis"

Imagen 1. Evolución clínico-diagnóstica

La secuencia nucleotídica mostró 100% identidad (306/306 pb) con "Ca. N. mikurensis" a partir de médula ósea al utilizar como diana un fragmento del ARNr 16S de *Anaplasmataceae* (16S rRNA-EHR) y un 99,3% de coincidencia (1224/1233 pb) en médula ósea y 99,3% (1224/1233 pb) en suero del episodio agudo al utilizar como diana un fragmento del gen *groEL* de "Ca. N. mikurensis". Se interroga nuevamente a la paciente, que refiere haber sufrido picadura por garrapata (20 días antes del inicio de la sintomatología) en su domicilio. Se instaura tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 horas durante 3 semanas con desaparición de la fiebre y resolución de las alteraciones analíticas.

Conclusiones: Se presenta el primer caso documentado y confirmado de infección por "Ca. N. mikurensis" en España a partir de muestra de aspirado medular, suero y sangre-EDTA; donde se observa la desaparición del patógeno a lo largo de los meses tras completar el tratamiento antibiótico.

Es importante que el hematólogo integre un algoritmo diagnóstico en aquellos pacientes con neoplasias hematológicas y/o antecedentes de terapia anti-CD20 y/o esplenectomía, ya que presentan una mayor probabilidad de desarrollar una infección por "Ca. N. mikurensis" caracterizada por febrícula persistente, artralgias/mialgias y eventos trombóticos venosos que fácilmente nos podrían orientar erróneamente a sospechar la recaída de la enfermedad hematológica.

PB-050

ÉXITO TERAPÉUTICO DE TERAPIA ANTI-PD1 EN LINFOMA HODGKIN MULTIRREFRACTARIO CON INFILTRACIÓN DEL SNC: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Gutiérrez López de Ocariz, Xabier¹, Buendía Ureña, Buenaventura¹, Cuevas Palomares, Laida¹, Unamunzaga Cilaurren, Ariane¹, Pérez Persona, Ernesto¹, Vega González de Viñaspre, Ana¹, Salcedo Cuesta, Laura¹, Fernández Pérez, Mónica¹, Ezkurra Ibarra, Maider¹, Onandía Pérez, Arantza¹, García Villafañe, Cecilia², Guinea De Castro, José María¹

¹Hospital Universitario de Álava; ²Osatek-Vitoria

El linfoma de Hodgkin (LH) se presenta generalmente con afectación nodal, sin embargo, la afectación del sistema nervioso central (SNC) es extremadamente infrecuente (0,2-0,5 %) en comparación con los linfomas no Hodgkin (LNH) en los que aparece en un 5-30%. No existe un tratamiento estándar.^{1, 2, 3}

Describimos un paciente con LH clásico multirrefractario con infiltración del SNC con buena evolución y respuesta completa con terapia anti-PD1 (nivolumab), no descrito previamente en la bibliografía.

Se ha realizado una búsqueda en la bibliografía utilizando las principales bases de datos Pubmed, Cochrane Library y Embase, considerándose aquellos artículos publicados desde 2000 hasta 2022; encontrándose un total de 22 casos.

Varón de 29 años, natural de Paraguay, sin antecedentes médicos de interés diagnosticado en Noviembre de 2017 de LH clásico subtipo esclerosis nodular, estadio IV-B con infiltración de médula ósea (MO).

Inició ABVD, constatándose progresión de la enfermedad tras 6 ciclos, por lo que inició ESHAP. Tras 3 ciclos sin respuesta y ante la ausencia de otras alternativas se inició BeGEV, suspendido por mala tolerancia clínica tras 2 ciclos con enfermedad estable.

En esta situación de quimio-refractariedad, inició Brentuximab, lográndose franca mejoría clínica, resolución de sintomatología B, normalización de cifras hemoperiféricas y respuesta parcial (RP) en el PET-TAC tras 4 ciclos.

Se traslada a España y a los 3 días de su llegada presenta un crisis tónico-clónica generalizada, por lo que acude a Urgencias destacando presencia de una masa occipital izquierda, compatible con posible meningioma. Se confirma diagnóstico de LH (imagen-1).

Se realiza PET-TAC (imagen-2) donde destaca afectación supra e infra-diafragmática, así como focos hipermetabólicos intracanales medulares a la altura de L3-L4 y D8-D9 compatible con infiltración tumoral. Se realiza RMN (imagen-3) observándose implantes intracanales en L3-L4 y D8-D9 y lesión extraaxial multilobulada occipital izquierda (meningioma atípico vs infiltración linfomatosa), se amplió estudio con espectroscopia compatible con linfoma cerebral extraaxial.

Se realizó biopsia cerebral constatándose infiltración por linfoma (estudio inmunohistoquímico de PD1 resulta negativo). Se inicia Nivolumab y se realiza tipaje HLA de sus hermanos. Tras 6 ciclos se observa RC metabólica por PET (imagen-2) y desaparición de los implantes tumorales en RMN (imagen-3).

Se realiza alo-TPH haploidéptico de su hermano acondicionado con protocolo Baltimore.

Tras revisar la literatura cabe destacar que la infiltración de SNC por LH es sumamente infrecuente (sólo 22 casos reportados). Debido a su baja incidencia y la ausencia de datos en la bibliografía no existe un tratamiento estandarizado.

No existe evidencia de uso de inhibidores el chek-point (antiPD1) en este subconjunto de pacientes aunque si está reportado la eficacia de los mismos en linfoma cerebral primario, lo que hace suponer la capacidad de atravesar barrera hemato-encefálica. No obstante, es conocido que en este subtipo de linfoma existe una alta expresión de PD-L1, situación que no ocurría en nuestro paciente.^{4,5}

Además también existe evidencia de eficacia de pembrolizumab y nivolumab en metástasis cerebrales de tumores de órgano sólido (carcinoma microcítico de pulmón, melanoma...)^{6,7}

Este es el primer caso reportado donde se demuestra la utilidad de nivolumab en pacientes con LH con infiltración del SNC sin expresividad inmunohistoquímica de PD1.

La infiltración del SNC en LH multirrefractario/recidivante es infrecuente, por ello no existe evidencia para establecer un estándar de tratamiento. Este caso demuestra la potencial utilidad de nivolumab, pudiendo resultar potencialmente curativo tras alo-TPH. No obstante, será necesario la realización de ensayos clínicos prospectivos que avalen este resultado

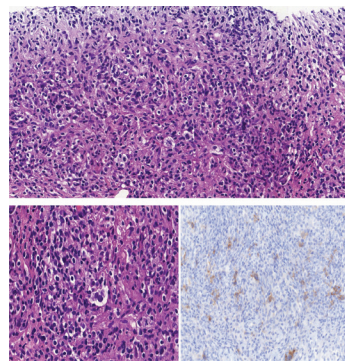


Imagen-1: En la imagen superior se observa proliferación neoplásica, con formación de nódulos tumorales totalmente rodeados por gruesas bandas de colágeno. En la imagen inferior izquierda se observan células de gran tamaño, de hábito Reed-Sternbergoides, con focal artefacto de retracción citoplasmático, entremezcladas con células mononucleadas de núcleo picnótico y escaso citoplasma, que muestran un aspecto momificado. Se encuentran sobre un fondo monomorfo con presencia de linfocitos de pequeño tamaño con numerosos histiocitos y ocasionales plasmáticas y eosinófilos. Las células neoplásicas muestran expresión inmunohistoquímica de PAX5 débil, con focal expresión de CD30 (imagen inferior derecha), compatible con linfoma de Hodgkin clásico, subtipo esclerosis nodular.

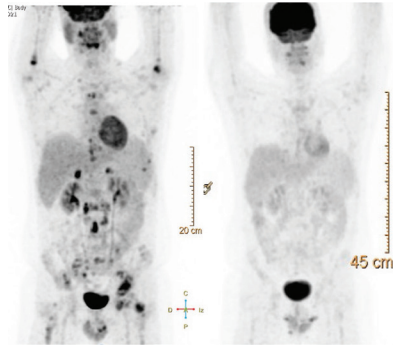


Imagen-2: En la imagen de la izquierda se muestra el PET-TAC al diagnóstico donde se pone de manifiesto la presencia de adenopatías hipermetabólicas supra e infradiafragmáticas (DS 4), focos hipermetabólicos en ambas glándulas suprarrenales (DS 5), en músculo psoas izquierdo (DS 4) y a nivel intracanal medular a la altura de L3-L4 y D8-D9 (DS 5). En la imagen de la derecha se muestra el PET-TAC tras 6 ciclos donde no se observa captación patológica (respuesta completa)

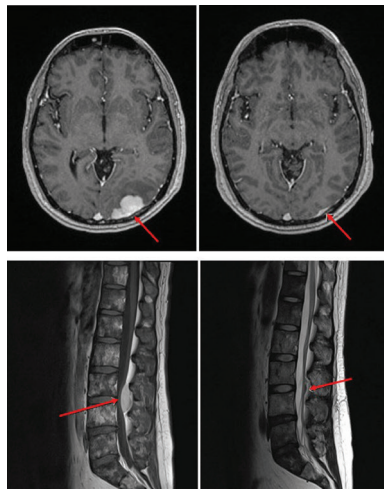


Imagen-3: En la imagen de la superior izquierda destaca la presencia de una lesión extraaxial multilobulada occipital izquierda, de aproximadamente 1,9 x 3,5 x 4 cm con moderado edema vasogénico asociado, mientras que en la imagen inferior izquierda destaca la presencia de componente de masa intradural extramedular a nivel de L3-L4 en vertiente posterior y lateral derecha, que comprime moderadamente el saco tecal. En la imagen superior derecha se observa práctica resolución completa de la lesión extraaxial occipital, mientras que en la imagen inferior derecha destaca desaparición casi completa del implante intradural de L3-L4.

PB-051

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LINFOMAS DEL ÁREA ASISTENCIAL DE NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.

Ponce Navarro, Alejandro¹, Sánchez Muñoz, Raquel¹, Pinochet Almonacid, Sebastián Esteban¹, Jurado Herrera, Sergio¹, Gomez Nuñez, Maria Remedios¹

¹Hospital Universitario Torrecárdenas

Introducción: Los linfomas son la neoplasia hematológica más frecuente y engloba a un grupo muy heterogéneo respecto a las características clínicas, pronósticas y de tratamiento. Es importante conocer la incidencia y características de los linfomas en el propio área asistencial para comparar con los registros y así determinar diferencias significativas. Se presenta un estudio descriptivo de linfomas en los dos últimos años en nuestro hospital.

Métodos: Se ha consultado el registro de linfomas del año 2020 y 2021 y se ha realizado un estudio estadístico.

Resultados: Como se puede observar el gráfico 1, el linfoma difuso de célula B grande (LDCBG) es el linfoma más frecuente con un 35% del total diagnosticado en el año 2020 y 2021, coincidiendo con el

Registro Español de Linfomas (RELINF)¹. Sin embargo el segundo linfoma más frecuente fue el linfoma de Hodgkin existiendo una diferencia con el registro español, siendo en éste el Folicular, en nuestra área, el folicular fue el tercero con un 18%. Respecto a los linfomas marginales, en RELINF la incidencia es superior al 11%, nuestro resultado fue de un 12% a expensas de un 9% de MALT.

Respecto a los linfomas menos frecuentes como el linfoma anaplásico ALK, linfoma de Burkitt o el linfoma T hepatoesplénico se confirmaron como de baja incidencia diagnosticando sólo uno o dos.

Según el registro RELINF, sorprende la incidencia del linfoma T/NK nasal con un 5.4%¹, en dos años no se diagnosticó ninguno en nuestra área.

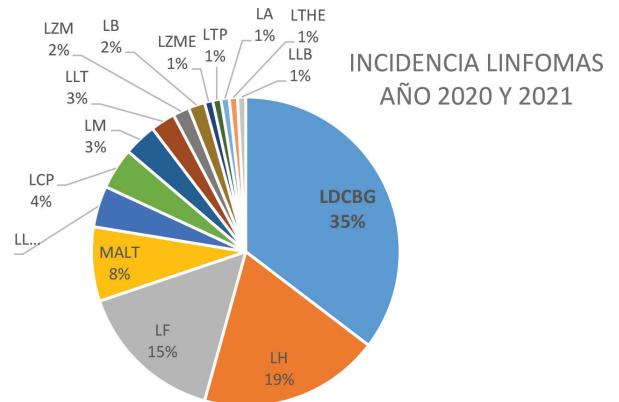
Respecto a los linfomas T periféricos y excluyendo el linfoma/leucemia linfoblástico T, el linfoma de células T periférico NOS fue el más frecuente coincidiendo con RELINF¹.

Respecto a la topografía diagnóstica se pueden observar los resultados en el gráfico 2 siendo obviamente la exéresis ganglionar lo más frecuente con un 45% seguido del estómago. Se puede observar en la tabla 1 el número de diagnósticos por órganos, siendo algunos infrecuentes como la glándula parótida o la vejiga.

Conclusiones: La incidencia de los linfomas se suele asemejar al registro nacional encontrando algunas diferencias, en nuestro caso el LDCBG es el linfoma más frecuente como en la población general sin embargo en nuestra área el segundo linfoma más frecuente es el linfoma de Hodgkin, otra diferencia es que encontramos una menor incidencia del linfoma T/NK nasal. Los linfomas menos frecuentes como el anaplásico o el linfoma T hepatoesplénico también lo son en nuestra zona.

El 45% de los linfomas han sido diagnosticados por exéresis ganglionar con una gran diferencia porcentual con otra topografía como el estómago y las partes blandas con un 10% y un 6% respectivamente.

Se declara que no existen conflictos de interés y no se han recibido ayudas ni financiación para el desarrollo del trabajo.



Legenda: LDCBG: linfoma difuso de célula B grande. LH: linfoma de Hodgkin. LF: Linfoma folicular. MALT: linfoma de la zona marginal tipo MALT. LL: linfoma linfocítico. LCP: linfoma cerebral primario. LM: linfoma del manto. LLT: linfoma linfoblástico T. LZM: linfoma de la zona marginal nodal. LB: linfoma de Burkitt. LZME: linfoma de la zona marginal esplénico. LTP: linfoma de células T periférico. LA: linfoma anaplásico. LTHE: linfoma T hepatoesplénico. LLB: linfoma/leucemia linfoblástica B.

Gráfico 1. Incidencia de linfomas en nuestra área asistencial en el año 2020 y 2021.

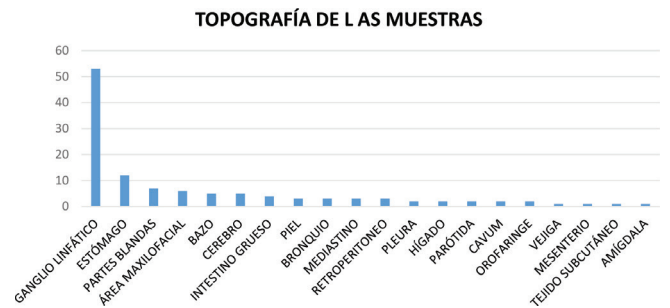


Gráfico 2. Incidencia de linfomas por órganos diana/ topografía de las muestras.

Tabla 1: número de linfomas diagnosticados por órganos.

TOPOGRAFÍA	n
GANGLIO LINFÁTICO	53
ESTÓMAGO	12
PARTES BLANDAS	7
ÁREA MAXILOFACIAL	6
BAZO	5
CEREBRO	5
INTESTINO GRUESO	4
PIEL	3
BRONQUIO	3
MEDIASTINO	3
RETROPERITONEO	3
PLEURA	2
HÍGADO	2
PARÓTIDA	2
CAVUM	2
OROFARINGE	2
VEJIGA	1
MESENTERIO	1
TEJIDO SUBCUTÁNEO	1
AMÍGDALA	1

PB-052

NODULOS PULMONARES EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE HODGKIN TRATADA 9 AÑOS ANTES. ¿HAY QUE PENSAR EN UNA RECAIDA?

Paniagua Tarancon, Angel¹, Villalon Blanco, Lucia¹, Olmedilla Arregui, Pilar¹, Martin Alvarez, Helena¹, Valenzuela, Claudia², Jimenez Heffernan, Jose Antonio², Gomez Martinez, Ana³, Herrero De Egaña, Helena¹, Garcia Roa, Maria¹, Martinez Barranco, Pilar¹, Trelles Martinez, Roberto¹, Arribalzaga Juaristi, Karnele¹, Ricard De Andres, Pilar¹, Garcia Bueno, Maria Jose¹, Peñalver Parraga, Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundacion Alcorcon; ²Hospital Universitario La Princesa; ³Hospital Univertario Clinico San Carlos

Introducción: La aparición de nódulos pulmonares o adenopatías mediastínicas patológicas en un paciente previamente tratado de una Enfermedad de Hodgkin (EH) hace que nuestra primera sospecha sea una recaída. No obstante, en el diagnóstico diferencial se deben incluir otros procesos neoplásicos, infecciosos e inflamatorios.

Métodos y resultados: Varón de 48 años diagnosticado de EH tipo esclerosis nodular estadio IV en 2012, que recibió tratamiento con AB-VDx6 ciclos (noviembre 2012 - abril 2013) y radioterapia mediastínica (30Gy, junio 2013), con remisión completa en octubre 2013.

En enero 2021 presentó un fenómeno de Raynaud, síndrome constitucional y disnea. En TAC de mayo 2021 se observó una lesión nodular espiculada con pequeños nódulos adyacentes en LII y otra lesión en el segmento basal lateral del LII, con halo en vidrio deslustrado periférico y broncograma aéreo. En el PET/TAC se confirmó la presencia de dichas lesiones y de adenopatías paratraqueales, precarinales y subcarinales; hemograma, perfil renal y hepático normales, PCR elevada y estudio de autoinmunidad negativo. Se realizó una biopsia percutánea del nódulo pulmonar, no concluyente (incluyendo cultivos). La broncoscopia no mostró lesiones endobronquiales, los cultivos de LBA fueron negativos y la biopsia transbronquial tenía un infiltrado linfoplasmocitario crónico reactivo.

Ante la ausencia de diagnóstico histopatológico se realizó lobectomía izquierda (julio 2021). La pieza presentaba extenso infiltrado multinodular (constituido por folículos linfoides de centro germinal reactivos, con numerosas células plasmáticas, aislados eosinófilos e histiocitos espumosos intraalveolares), tabiques fibrosos con proliferación de vasos y hemorragia difusa focal, sin evidencia de malignidad ni conclusión diagnóstica. Tras la cirugía, el paciente estuvo asintomático y en PET/TAC de sept 2021 no existían captaciones.

Ingresó en enero 2022 por fiebre, derrame pleural, astenia, pérdida de peso, febrícula y disnea; se objetivó anemia y elevación de reactantes de fase aguda. En TAC pulmonar, presencia de nódulo en pulmón contralateral.

Ante persistencia de este cuadro, se revisó la histología de la pieza quirúrgica, llegando al diagnóstico histopatológico de pseudotumor inflamatorio. Se iniciaron esteroides con mejoría del síndrome constitucional, la disnea y desaparición de la febrícula.

Conclusiones: El pseudotumor inflamatorio es una neoplasia mesenquimal benigna, pero que puede tener un curso clínico variable, incluyendo malignización con invasión local, recidiva o enfermedad metastásica.

Aunque puede aparecer en los tejidos blandos de cualquier órgano, su localización más frecuente es la pulmonar; en niños es el tumor pulmonar más común, mientras que en adultos es = 1%. Puede simular entidades neoplásicas por lo que es necesario incluirla en el diagnóstico diferencial sobre todo en situaciones en las que el diagnóstico histopatológico sea compatible con un proceso inflamatorio.

No existen actualmente recomendaciones de tratamiento, empleándose desde exéresis quirúrgica hasta esteroides e incluso quimioterapia.

PB-053

RITUXIMAB COMBINADO CON IBRUTINIB EN LINFOMA DEL MANTO TIPO BLASTOIDE COMO TERAPIA PUENTE AL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Jimenez Morales, Sara¹, Martinez chinchilla, Carlos¹, Fernandez Roman, Isabel¹, Bonete Roman, Monica Clara¹, Atroshko, Anna¹, Manzanares Perez, Marina¹, Machuca Aguado, Jesus¹, Rodriguez Fernandez, Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El linfoma del manto (LCM) está experimentando mejoras en la disponibilidad de opciones terapéuticas que ayudan a ofrecer un mejor tratamiento al paciente y una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos implicados. La variante blástica suma complejidad a esta entidad siendo la supervivencia libre de progresión y la supervivenciaglobal (SG) menores con respecto al no blastoide. El tratamiento con Ibrutinib da lugar a altas tasas de respuestas, pero la duración media de la remisión es <6 meses. La asociación con Rituximab, supone un régimen activo y seguro en LCM blastoide en recaída o refractario y genera tasas de respuesta y de remisión completa máselevadas (SG: 30 meses vs 12.8 con Ibrutinib monoterapia), demostrando mejores resultados la asociación de ambos que el Ibrutinib en monoterapia.

Métodos: Analizar diagnóstico y tratamiento del LCM blastoide a partir de la descripción de un caso clínico en nuestro centro. Los datos disponibles se recogen a partir del programa del DAE-Diraya.

Resultados: Varón de 42 años sin antecedentes personales de interés que ingresa por síndrome febril y síntomas B.

Hemoglobina 4,7 g/dl, leucocitos 129.930 x10⁶, linfocitos 103.310 x10⁶, plaquetas

71.000 x10⁶, LDH 870 UI/L.

-Frotis de sangre periférica: destaca 74 % células indiferenciadas, de tamaño mediano con alta relación núcleo-citoplasmática, núcleo excéntrico, cromatina laxa y nucléolos (Figura 1).

-Estudio de médula ósea: 54% de linfocitos maduros, morfología sugestiva de linfoma del manto (Figura 2). Inmunofenotipo: Población B clonal lambda débil (49.2%) con inmunofenotipo CD19+, CD38+, CD20+, CD5+, CD45+, CD79b+, CD10-, CD23-, sIgM+d.

-Hibridación in situ fluorescente (FISH): reordenamiento IgH-CCND1-t(11; 14)(q13; q32) positivo 70%.

-TC toraco-abdominal: esplenomegalia 32 cm y múltiples conglomerados adenopáticos supra e infradiaphragmáticos.

-Biopsia de ganglio inguinal: fuerte coexpresión de CD20, CD5 y ciclina D y negatividad para CD3, CD10, CD23, BCL6 y CD138. Ki67 70-80%. (Figura 3).

Ante los hallazgos compatibles con LCM tipo blastoide estadio IV, se inicia quimioterapia con esquema Nórdico presentando en PET intermedio una excelente respuesta. En PET de fin de tratamiento signos de progresión, tratándose con R-DHAP alcanzando una enfermedad estable tras 2 ciclos. Se plantea tercera línea de tratamiento con Ibrutinib como puente para consolidar con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH). En PET de reevaluación a los tres meses continua con enfermedad estable, por lo que se solicita por uso compasivo la asociación de Rituximab. A la espera de ALO-TPH, recibe un total de 6 ciclos, con PET previo en respuesta completa. Finalmente se somete a ALO-TPH de donante no emparentado siendo éxitus a los 8 días del mismo por shock séptico.

Conclusiones:

- El LCM blastoide sigue suponiendo un gran desafío diagnóstico y terapéutico.
- El Ibrutinib es una opción terapéutica en pacientes quimiorrefractorios con altas tasas de respuestas pero la duración media de la remisión es <6 meses, por lo que la consolidación con ALO-TPH lo antes posible es necesaria.
- La asociación de Rituximab a Ibrutinib puede mejorar la calidad de la respuesta aumentando la SG como se describe en la literatura y mostramos en nuestro caso, permitiendo llegar al ALO-TPH.

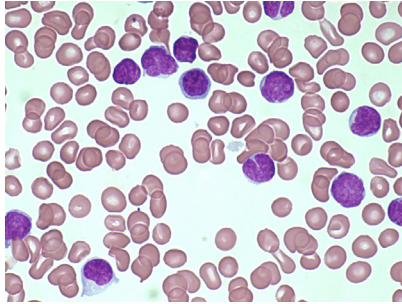


Figura 1. Frotis de sangre periférica

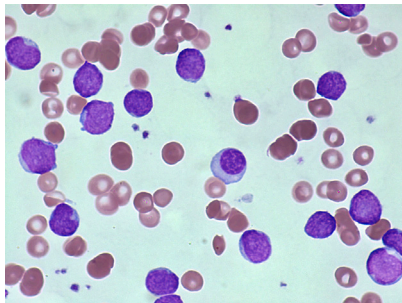


Figura 2. Médula ósea infiltrada por neoplasia linfoide con morfología sugestiva de linfoma del manto.

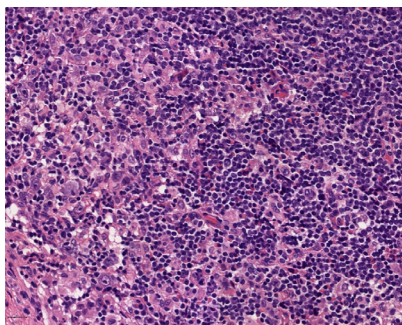


Figura 3. Biopsia de ganglio inguinal. Tinción hematoxilina-eosina

PB-054**BRENTUXIMAB EN LNH T ANGIOINMUNOBLÁSTICO**

Uribe, Lucia¹, Sánchez, Ana¹, Oliva, Ana¹, Busnego, María Teresa¹, Hillebrand, Paulina¹, Marin, Alejandro¹, Tenorio, Pablo¹, De Ramos, Jorge¹, Figueroa, Alexander¹, Breña, Joaquín¹, Notario, Cristina¹, Cabello, Ana¹, Marrero, Carmen¹, Hernanz, Nuria¹, Rios, Pablo¹, Mesa, M Carmen¹

¹Humsc

El linfoma T angioinmunoblástico es uno de los linfomas T más frecuentes, con un pronóstico adverso y una mediana de supervivencia menor a 3 años a pesar de las nuevas terapias. Brentuximab vedotina (BV) es un anticuerpo conjugado dirigido contra CD30 que se une de forma covalente al agente E-MMAE-originando de forma selectiva la

muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30.

Paciente 1 Mujer de 71 años. Diagnóstico en enero 2017 de LNH T angioinmunoblástico, estadio IV-B, con infiltración pleural a raíz de sd constitucional, dolor abdominal y eosinofilia. TAC tóraco-abdomino-pélvico con adenopatías mediastínicas, en ángulo cardiofrénico, adyacentes al bazo, mesentéricas y retroperitoneales. Derrame pleural derecho de nueva aparición. 1ª línea: 8 ciclos CHOP, hasta junio de 2017. PET-TC en agosto de 2017 sin evidencia de enfermedad. Primera recaída en octubre de 2020: conglomerado adenopático cervical y afectación supradiaphragmática en PET-TC. La biopsia ganglionar se cataloga de LNH T angioinmunoblástico CD30+. 2ª línea de quimioterapia: GEMOX x 6 ciclos, hasta febrero de 2021. Importante intolerancia al tratamiento, sobre todo a los 2 últimos ciclos, confirmándose alergia a Platinos. PET-TC tras 5º ciclo GEMOX: respuesta parcial (RP). Tratándose de una paciente frágil, pero con ECOG 0 y buena capacidad para desarrollar sus actividades, se inicia BV como uso compasivo. Requiere ajuste tras 2º ciclo por sintomatología de polineuropatía distal en MMII y MMSS. El PET-TC tras 3º ciclo Brentuximab ya mostró respuesta completa metabólica (RC), que se mantuvo en hasta el final del tratamiento, habiendo recibido un total de 16 ciclos. En la última visita en mayo de 2022 la paciente se encuentra bien clínicamente, activa. Su mayor queja: polineuropatía residual periférica asociada al Brentuximab con control sintomático con duloxetine y zaldiar.

Paciente 2 Mujer de 56 años, natural de Venezuela, sin antecedentes médicos de interés, diagnosticada en febrero de 2019 de LNH angioinmunoblástico estadio IIIA a raíz de aparición de adenopatías laterocervicales y supraclaviculares. En el PET-TC: enfermedad supra e infradiaphragmática, incluido mediastino y posible afectación esplénica. Medula ósea (MO) no infiltrada. 1º línea de tratamiento: CHOP x 6 ciclos, con profilaxis intratecal y consolidación con autotrasplante de MO en agosto de 2019. El PET TC de reevaluación y el de los 3 meses tras trasplante autólogo mostraron RC. Recaída en mayo de 2020, con enfermedad a nivel supra e infradiaphragmático. 2º línea: ICE x 3 ciclos con objetivo de posterior realizar alotrasplante de hermana compatible. Sin embargo, el PET-TC tras el 3º ciclo evidencia refractariedad al tratamiento. En agosto de 2020 se solicita tratamiento de 3º línea con BV en monoterapia como puente para realizar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con la mejor respuesta posible. Buena tolerancia a lo largo de tratamiento con neuropatía leve como mayor efecto secundario. El PET TC tras 3º ciclo se mantuvo en respuesta parcial (RP), tras el 10º en mejor RP y en marzo de 2021 habiendo recibido 13 ciclos de brentuximab en muy buena RP. Recibe trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos HLA idéntico en julio de 2021. El Anti-CD30 Brentuximab-Vedotin ha demostrado mejorías en la SLP y la SG en LNH T CD30+ en las series de casos reflejadas en las últimas publicaciones. En nuestro centro, las dos pacientes con LNH T angioinmunoblástico refractario a las quimioterapias recibidas previamente mostraron buena respuesta y mantenida en el tiempo.

PB-055**PÉNFIGO PARANEoplÁSICO EN PACIENTE CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE**

Galán Vega, Jacobo¹, Álvarez Juárez, Miguel Ángel¹, Carmona Zabala, Itziar¹, Moreno Paredes, Nahir¹, Cardos Gómez, Virginia¹, Lerma Verdejo, Ana¹, Cervigón González, Iván¹, García Vela, María Jesús¹, Solano Ramos, Fernando¹

¹Hospital Nuestra Señora del Prado

Introducción: El Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) es la forma más frecuente de Linfoma No Hodgkin en nuestro medio y representa el 80% de los linfomas agresivos, siendo la incidencia en Europa de 93.000 casos nuevos/año.

Presentamos el caso de una mujer de 58 años sin antecedentes personales de interés salvo exfumadora que comienza en mayo de 2021 con cuadro clínico de síntomas B y sensación de ocupación abdominal, así como presencia de lesiones sobrelevadas y pruriginosas en tronco, espalda y boca que le dificultan la deglución (imágenes 1 y 2)

Métodos: Tras la biopsia inicial mediante aguja gruesa del conglomerado retroperitoneal, se completa el estudio con analítica, serologías, Mantoux, PET-TAC, biopsia de médula ósea, biopsia cutánea y ecocardiograma transtorácico.

Resultados: La anatomía patológica del conglomerado revela una proliferación linfoide difusa con áreas de necrosis, talla mediana-grande, núcleos irregulares y citoplasmas microvacuolados con positividad

para CD45, CD20, bcl-2, CD10 y bcl-6 con Ki67 del 70%; compatible con el diagnóstico de Linfoma B Difuso de Célula Grande (NOS). La biopsia cutánea mostró inicialmente una espongiosis eosinofílica con vesiculación e intenso infiltrado eosinofílico en la dermis superficial, compatible con diagnóstico de pénfigoide ampolloso.

Dado lo agresivo de la presentación, la paciente recibe tratamiento según esquema DA-R-EPOCH (Dosis Ajustadas de Rituximab, Etoposídeo, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) mostrando respuesta completa. De manera intercurrente la paciente presentó infección por SARS-CoV-2 entre el primer y segundo ciclo presentando tras ello +/- efecto citotóxico de la quimioterapia, un cuadro de bronquiolitis constrictiva que le comprometió francamente causándole disnea de mínimos esfuerzos con necesidad de oxigenoterapia domiciliaria y caquexia extrema.

Seis meses tras finalizar el tratamiento, la paciente ingresa en Neumología por exacerbación del cuadro respiratorio y a la vez presenta de manera súbita nuevas lesiones cutáneas (imagen 3) y a nivel oral con ulceración, por lo que se vuelven a biopsiar mostrando la anatomía patológica un adelgazamiento epidérmico con pérdida de crestas, hipergranulosis irregular junto a infiltrado linfocitario y exocitosis salpicada junto a numerosos queratinocitos necróticos e inmunofluorescencia directa positiva para IgA compatible con probable pénfigo paraneoplásico. Presenta mejoría inicial con bolos de metilprednisolona. Se amplía el estudio mediante TAC de tórax que muestra estabilidad del proceso respiratorio, pero se advierte a nivel abdominal un importante aumento de volumen de partes blandas en mesenterio y retroperitoneo, con marcado efecto masa sobre la vena renal izquierda y arteria renal derecha.

Conclusiones: El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad autoinmune que supone una grave amenaza para la vida y cuya etiopatogenia no está del todo clara. Se piensa que es originado por anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales que reaccionan con antígenos epiteliales incluyendo proteínas de la familia de las plaquinas, demogleína y desmocolina. Es frecuente que se infradiagnostique aunque la presencia de lesiones cutáneas y estomatitis debe hacernos pensar en esta entidad. La primera línea de tratamiento son dosis altas de esteroides, aunque también se pueden usar agentes inmunosupresores como ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus o azatioprina. Las dosis altas de inmunoglobulinas no han demostrado ser eficaces y en algún caso podrían utilizarse los recambios plasmáticos. De manera concomitante es importante la detección y tratamiento del tumor responsable.

El pronóstico es infausto y la mortalidad muy alta sobre todo por complicaciones respiratorias, infecciones secundarias y fallo multiorgánico.



Imagen 1. Lesiones cutáneas en espalda.



Imagen 2. Lesiones en cavidad oral.



Imagen 3. Recidiva en tórax.

PB-056

UNA NUEVA CARA DEL LINFOMA NK EXTRANODAL TIPO NASAL: DIABETES INSÍPIDA COMO DEBUT CLÍNICO

Civeira, maria¹, herrero gutiérrez, mar¹, castillo malla, jennifer silvana¹, rodriguez lefler, carmen¹, lópez peña, amaia¹, ordás miguel, marta¹, lópez gómez, pablo¹, obregón membreño, jhossyuriel¹, gonzález resina, rita¹, fernández cuezva, laura¹, moreno carbonell, marta¹, gonzalez gomez, eduardo¹, aules leonardo, anuska¹, diaz morfa, miguel¹, ferrando lamana, lucia¹, iborra muñoz, ana¹, salvador osuna, carlos¹

¹hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: El linfoma no hodgkin extranodal NK/T tipo nasal se caracteriza por angioinvasión con destrucción de los vasos, necrosis y asociación con el virus de Epstein Barr (VEB). Es una patología muy rara (insólito en Europa) y agresiva que suele debutar con clínica del tracto aerodigestivo superior, en su mayoría nasal. La afectación extranasal es inusual.

Objetivo: Presentamos un caso clínico cuya sintomatología inicial fue un cuadro de diabetes insípida.

Métodos: Varón de 52 años sin antecedentes de interés, que ingresa en nuestro centro por cuadro de polidipsia y poliuria de una semana de evolución y lumbalgia no traumática. A la exploración física el paciente presentaba congestión nasal y lesiones eritematosas sobre elevadas en tronco, brazos y piernas.

Recibió desmopresina por sospecha de diabetes insípida de origen central sin mejoría. En el estudio de imagen inicial se objetivó una lesión en adenohipófisis (10x7x10mm) y aumento de tamaño de la glándula pituitaria.

Durante el ingreso, presentó parestesias en piernas y cara y disfagia a líquidos, motivo por el que fue valorado por otorrinolaringología y neurología. Se descartó mediante TC-SCAN patología hemorrágica/trombótica cerebral aguda y, como hallazgo aislado, se observó ocupación del seno maxilar. Además, presentaba rinorrea acuosa, congestión nasal e hipoestésias a nivel malar y L2-L3.

Ante el empeoramiento neurológico y la discordancia clínico-radiológica, se realizó una punción lumbar diagnóstica, así como biopsias de las lesiones cutáneas.

Resultados: Tanto en el líquido cefalorraquídeo como la piel estaban infiltrados por células de talla media-alta, núcleo de contorno irregular, cromatina granular y frecuentes nucleolos; con inmunofenotipo: FSC intermedio, SSC intermedio, superficie CD3 -, CD56+, CD2+, CD4-, CD8-, granzima + y perforina +. El infiltrado de la dermis muestra tendencia a la angiocentricidad y angioinvasión con necrosis fibrinoide focal y asocia edema del dermis papilar y necrosis epidérmica. La hibridación in situ frente a virus de Epstein-Barr resultó positiva y la actividad proliferativa ki-67:>90% (imagen 1 y2). Además, presentaba 320.000 copias de DNA EBV en plasma, asociado a peor pronóstico y útil en la monitorización de la enfermedad.

Realizado el estudio de extensión, diagnosticamos al paciente de: Linfoma extranodal NK tipo nasal, estadio IV (afectación de piel, SNC y nasal) de riesgo alto (PINK=2 e IPI=3). Iniciamos tratamiento según esquema SMILE.

Conclusiones: La diabetes insípida como primer síntoma secundario a la infiltración linfomatosa no está descrita hasta la fecha en el linfoma extranodal NK/T tipo nasal siendo nuestro ejemplo un reto

diagnóstico.

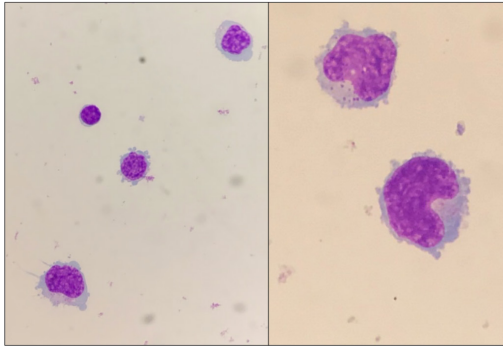


Imagen 1

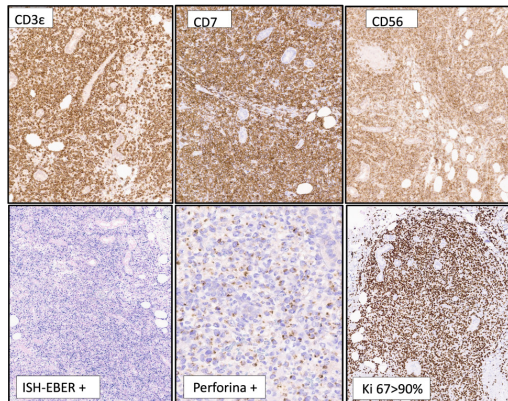


Imagen 2

PB-057

LINFOMA CARDIACO PRIMARIO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Aranguren del Castillo, Laura¹, Martín Martitegui, Xabier¹, Beteré Reynolds, Juan¹, Lobo Olmedo, Ana¹, Casado Sánchez, María¹, Arrieta Aguilar, Julia¹, Amutio Díez, Elena¹, García Ruiz, Juan Carlos¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: El linfoma cardíaco primario es una entidad rara (0,5% linfomas extranodales) que comprende tanto linfomas extranodales exclusivamente cardíacos como linfomas nodales en los que la enfermedad afecta principalmente al corazón. La mayoría son neoplasias de células B, siendo el Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB) el subtipo histológico más frecuente. El pronóstico es pobre, con una mediana de supervivencia de 6-12 meses y una elevada tasa de mortalidad temprana. La inmunoterapia de primera línea dirigida al subtipo histológico es el estándar de tratamiento, aunque la resección quirúrgica o “debulking” también han sido descritos.

Métodos: Analizamos las características clínicas e histopatológicas, el tratamiento recibido y la evolución posterior de dos pacientes diagnosticados de linfoma cardíaco primario entre los años 2019 y 2021 en el Hospital Universitario Cruces.

Resultados: Presentamos el caso de un varón de 73 años y una mujer de 85 años sin antecedentes personales relevantes que consultan por clínica de tos, disnea y síndrome general. En ambos casos se objetiva una masa que se origina del pericardio derecho e infiltra cavidades derechas, siendo la biopsia compatible con LDCGB, CD5-positivo (CD5+), fenotipo no centro germinal (CG) y con doble expresión de C-MYC y bcl-2. El primer paciente presenta estadio IVA con IPI alto, mientras que la segunda paciente presenta estadio IIA con IPI intermedio-alto.

Ambos pacientes reciben tratamiento con seis ciclos de inmunoterapia basada en Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (R-CHOP), con dos dosis de Rituximab en monoterapia posteriores en el caso de la segunda paciente. En ambos casos se administra el primer ciclo de tratamiento en régimen hospitalario, en el caso del primer paciente en la Unidad Coronaria, como estrategia de prevención de síndrome de lisis tumoral y complicaciones cardiovas-

culares.

Como complicaciones, el primer paciente presenta un episodio de flutter atípico con respuesta ventricular controlada y en la segunda paciente se objetiva un trombo endoluminal en aurícula derecha, precisando anticoagulación en ambos casos. Tras constatarse en prueba de imagen una adecuada respuesta clínica, los ciclos restantes se administran de forma ambulatoria sin complicaciones.

Ambos pacientes se encuentran actualmente asintomáticos y en situación de remisión completa de su enfermedad con un seguimiento de 28 y 6 meses respectivamente.

Conclusiones: El linfoma cardíaco primario es una entidad rara, que afecta sobre todo a pacientes de edad avanzada y que requiere de un manejo específico por el riesgo de complicaciones cardiovasculares que entraña. El LDCGB CD5+ es un subgrupo agresivo, habitualmente extranodal, que entraña mal pronóstico y con frecuencia resistencia al tratamiento. Presentamos dos casos de linfoma cardíaco primario subtipo LDCGB CD5+ tratados con inmunoterapia de primera línea de forma exitosa y segura, utilizando estrategias de prevención de síndrome de lisis tumoral y complicaciones cardiovasculares.

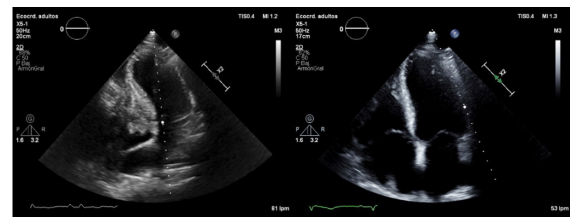
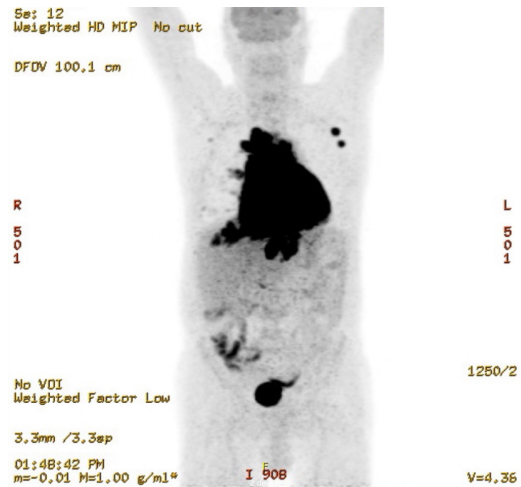


Imagen 1. Ecocardiograma (apical, cuatro cámaras). Izquierda: masa con epicentro en pericardio derecho



que invade cavidades derechas. Derecha: resolución de la masa tras tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP.

Imagen 2. PET-TC contraste 18FDG. Gran masa mediastínica hipermetabólica que se introduce en las cavidades derechas cardíacas con infiltración pericárdica, pleural y adenopatías supra e infra diafragmáticas.

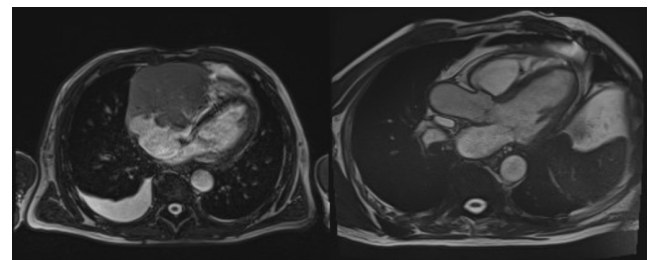


Imagen 3. RM cardíaca. Izquierda: tumoración agresiva epicentrada en pericardio derecho con infiltración extensa de cavidades derechas y miocardio de VI. Derecha: respuesta morfológica casi completa, con lesión de aspecto

residual centrada en surco AV derecho.

PB-058

PACIENTE CON DESARROLLO DE DOS LINFOMAS ASOCIADOS A VEB Y SU MANEJO CLÍNICO.

Doblas-Márquez, Alberto¹, Clavero-López, Rubén¹, Pérez-Raya, María¹, Muñoz-López, Francisco Daniel¹, Mena-Santano, Ana María¹, Tejuca-González, Patricia¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) se ha asociado a diversos linfomas de células B y T. Dicho virus tiene la capacidad de permanecer latente dentro de los linfocitos B y T. Situaciones como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y terapias inmunosupresoras favorecen su reactivación.

El Linfoma No Hodgkin T angioinmunoblástico (LTAI) representa el 20% de los linfomas T y el 2% de los Linfomas No Hodgkin (LNH). Hasta en un 95% de los casos existe asociación con el VEB. El tratamiento estándar es desconocido, aunque el esquema más utilizado es CHOP. Dada su alta tasa de recaídas y su mal pronóstico se considera razonable la consolidación con TPH autólogo (AutoTPH) en primera Remisión Completa (RC). Hasta el 20% desarrollan un segundo linfoma B VEB positivo.

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) positivo para el VEB no especificado de otra manera (NOS) representa <5% del total de LDCGB. Es una entidad agresiva que precisa para su diagnóstico positividad para VEB y ausencia de inmunodeficiencia. El tratamiento estándar es R-CHOP-like, presentando un peor pronóstico en comparación con el LDCGB VEB negativo.

Objetivo: Presentar un caso de una paciente con antecedente de dos linfomas distintos asociados a VEB.

Material, método: Mujer de 58 años diagnosticada octubre de 2013 de LTAI tras biopsia de adenopatía cervical donde se objetiva infiltrado linfoide de células T CD4+ y otras CD8+, así como positividad para CD10+, con presencia de red de células dendríticas foliculares CD23 positivas y EBER+. Estadio IVs-A con afectación supra e infradiafragmática e infiltración medular. Inicia en octubre 2013 tratamiento con CHOP y Metotrexate a Altas Dosis (MTX AD), recibiendo 6 ciclos. PET-TAC post 3º y 6º ciclo en RC. Se realiza AutoTPH como consolidación en octubre de 2014, manteniendo respuesta posteriormente.

Resultados: En mayo de 2020 es valorada por Dermatología por prurito generalizado y nódulos subcutáneos en ambos brazos. En la biopsia de una de las lesiones presenta un infiltrado linfoide atípico B y T polimorfo con presencia de células grandes B clonales positivas para CD20, PAX-5, CD30 y EBER, con índice Ki67 superior al 65%.

Se solicita PET-TAC urgente y se objetivan infiltración supra e infradiafragmática, con incremento metabólico en bazo y nódulos hipermetabólicos subcutáneo en ambos brazos.

Con todos los datos anteriores, se sugiere inicialmente el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo B post-TPH asociado a VEB. No obstante, no aplica ese diagnóstico pues la paciente no había recibido tratamiento inmunosupresor, por lo que revisado el caso se cataloga como LDCGB NOS asociado a VEB, estadio IV-es B, IPI 4. Se inicia tratamiento en julio de 2020 con R-CHOP con profilaxis del SNC con MTX AD y triple intratecal en ciclos impares recibiendo un total de 6 ciclos. PET-TAC post 3º y 6º ciclo en RC. Dado los antecedentes, se plantea consolidación con TPH alogénico.

Conclusiones:

1. El VEB es un virus oncogénico, pudiendo ser causa fundamental o evento secundario en el contexto de la linfomagénesis.
2. El LDCGB NOS asociado a VEB puede aparecer más frecuentemente tras LTAI, menos frecuente en coexistencia y de forma excepcional como diagnóstico previo.
3. El LTAI y LDCGB NOS asociado a VEB, son dos tipos de LNH raros, agresivos, con respuesta variable al tratamiento, tendencia a la

recaída y menor supervivencia global, por lo que la consolidación con TPH es razonable considerarla en primera remisión completa, casos en recaída/refractarios o de aparición secuencial.

PB-059

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE RENAL, RESOLUCIÓN TRAS CAMBIO DE INMUNODEPRESIÓN.

Doblas-Márquez, Alberto¹, Tejuca-González, Patricia¹, Pérez-Raya, María¹, Mena-Santano, Ana María¹, Clavero-López, Rubén¹, Muñoz-López, Francisco Daniel¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: Los Síndrome Linfoproliferativo Posttrasplante (SLPT) son proliferaciones linfoides o plasmocíticas que se desarrollan como consecuencia de la inmunosupresión (IS), constituyendo una de las complicaciones más graves que pueden sufrir los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido (TOS) o de progenitores hematopoyéticos alogénico (AloTPH). La incidencia, entre 1 y 20%, está en aumento debido al aumento de trasplantes y nuevos fármacos IS. Es más frecuente en trasplantes de corazón y pulmón, seguido de médula ósea, hígado y riñón, siendo en este último inferior al 1%.

Entre los SLPT se reconocen 4 subgrupos: lesiones no destructivas (LND), SLPT polimorfos (SLPT-P), SLPT monomorfos y Linfoma Hodgkin.

La mayoría están asociados a la infección por VEB. El 50% se presentan en el primer año, pero pueden aparecer más tardíamente, hasta un 15-25% después de 10 años del trasplante. Es importante detectarlos precozmente, ya que se asocian a unas tasas de mortalidad global del 25-60%, siendo mayor en AloTPH que en TOS.

En los SLPT, el primer paso a seguir es tratar de reducir la IS, siempre que se pueda, pudiendo revertir algunos casos de SLPT, sobre todos las LND y SLPT-P. En caso de no respuesta, el tratamiento con Rituximab en monoterapia es el estándar, pudiendo utilizarse la quimioterapia o los linfocitos específicos contra el VEB en caso de no respuesta.

Objetivo: Presentar el caso de un paciente con síndrome linfoproliferativo posttrasplante renal y su manejo.

Material, método: Varón de 46 años con antecedente de enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía intersticial por reflujo vesicoureteral, por lo que se realiza Trasplante Renal (TR) el 04/10/1997 de donante óptimo. Posteriormente se inicia tratamiento inmunosupresor (IS) con Prednisona (PD), Ciclosporina (CsA) y Micofenolato de Mofetilo (MMF). A los dos meses del TR presenta toxicidad renal por CsA por lo que se cambia IS a Tacrolimus (TcR). A los 8 meses del TR se suspende MMF por episodios infecciosos de repetición, continuando el paciente con PD y TcR.

Resultados: En septiembre de 2021, en control rutinario ecográfico se objetivan múltiples adenopatías abdominales que se confirman en TAC toracoabdominal y posteriormente en PET-TAC (Imagen 1) con presencia de afectación supra e infradiafragmática, con algunos conglomerados adenopáticos y esplenomegalia. Se realiza biopsia de adenopatía supraclavicular, siendo compatible con SLPT-B polimórfico monotípico EBER+, con estadiaje III-S.

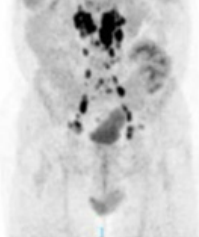
Tras los hallazgos, se solicita estudio analítico con serología, objetivándose IgG positivo para VEB pero sin carga viral en sangre periférica. Tras comentar caso con el servicio de Nefrología, se consensúa tratar de reducir IS, suspendiéndose TcR e iniciando Sirolimus y nueva valoración.

Se repite PET-TAC el 14/02/2022 (Imagen 2) donde se objetiva desaparición de las adenopatías hipermetabólicas existentes, así como de la afectación esplénica.

Conclusiones:

1. Los SLPT representan una complicación relativamente frecuente con una importante morbimortalidad en los pacientes trasplantados.
2. La mayoría de los SLPT se asocian al VEB y aunque son más frecuentes de manera precoz coincidiendo con la primoinfección por VEB, pueden aparecer mientras dure el tratamiento immuno-

supresor.
3. En algunos:
inmunosup
SLPT-P. En
y en caso d



reducción de la
estructuras y los
en monoterapia
a quimioterapia.

Imagen 1: PET-TAC (24/09/2021) diagnóstico. Afectación supra e infradiaphragmática y esplénica. Estadio III-S

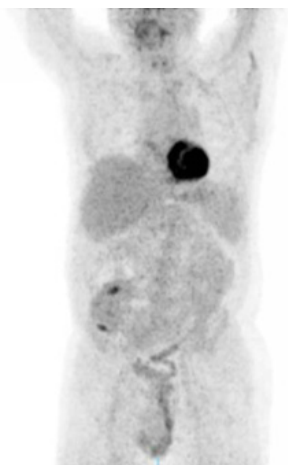


Imagen 2: PET-TAC (14/02/2022) tras modificación de inmunosupresión. Reversión de adenopatías y afectación esplénica.

PB-060

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Carranco Falcón, AR¹, Solé Rodríguez, M¹, Zapata Bautista, R¹, Ramírez García, S¹, Rodríguez Rodríguez, JN¹

¹HU Juan Ramón Jiménez

Introducción: el linfoma primario del sistema nervioso central (LPS-NC) es una patología infrecuente (1% de los linfomas) y difícil de diagnosticar (síntomas inespecíficos e insidiosos y necesidad de neurocirugía muchas veces no disponible en todos los centros). Su pronóstico ha mejorado en los últimos años por lo que es de vital importancia diferenciarlo de otros tumores de sistema nervioso central (SNC).

Objetivo: revisión de los resultados del tratamiento de pacientes diagnosticados de LPSNC en un solo centro de segundo nivel con servicio de Neurocirugía.

Pacientes, material y métodos: Se realizó una búsqueda de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin B en muestras de biopsia de SNC en la base de datos de Anatomía Patológica de nuestro centro entre los años 2004 y 2021. Posteriormente se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas excluyendo a los pacientes con inmunodeficiencias y/o afectación sistémica por el linfoma.

Resultados: se identificaron 7 pacientes con estos criterios cuyas características basales se resumen en la Tabla 1. La incidencia estimada de LPSNC fue de 0,073 casos por 100.000 habitantes-año. Un paciente se diagnosticó mediante necropsia y el resto por biopsia abierta/estereotáctica. En dos de los pacientes fue necesaria 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 78 días (rango 42-132). Los tratamientos recibidos, las respuestas alcanzadas y la situación actual de los pacientes se resumen en la Tabla 2. Los pacientes que fallecieron lo hicieron por progresión de la enfermedad. Todos los pacientes que se sometieron a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH) están vivos y en remisión completa actualmente.

Conclusiones: la incidencia estimada en nuestra población es muy baja con respecto a lo descrito en otras series (hasta 3 casos por 100.000 habitantes-año). Este infradiagnóstico podría explicarse por la inespecificidad y lentitud de inicio de los síntomas (en nuestra serie el síntoma

de inicio más frecuente fue el deterioro cognitivo progresivo), así como por el hecho de asumir otros diagnósticos basándose sólo en pruebas radiológicas. Dado que la serie es corta no podemos establecer si el retraso diagnóstico influye en la supervivencia o no, siendo nuestra supervivencia y tasas de respuesta similares a las observadas en otras series en función del tipo de tratamiento recibido (mejor pronóstico en los pacientes que reciben quimioterapia seguida de consolidación con TAPH). El tratamiento con temozolamida podría ser una alternativa en pacientes mayores no candidatos a TAPH.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Parámetro	N=7
Sexo:	
Hombre	5
Mujer	2
Edad: media (rango)	57 años (rango 19-79)
Síntomas al diagnóstico:	
Alteraciones visuales	1
Focalidad neurológica	4
Cefalea	2
Deterioro cognitivo	5
Síntomas cerebelosos	3
Crisis convulsivas	0
Afectación:	
Unifocal	5
Multifocal	2
Subtipo histológico:	
Linfoma difuso de células grandes B	5
Linfoma B inclasificable	2

Tabla 2. Tratamientos recibidos, respuesta alcanzada y situación actual del paciente.

Paciente	Edad	1ª línea de tratamiento	Situación actual
1	63	BAM (GELTAMO)	Exitus tras progresión a los 13 meses del diagnóstico
2	19	BAM (GELTAMO) + TAPH	Remisión completa a 10 años del diagnóstico
3	70	Temozolamida + Rituximab + Metotrexate	Exitus en segunda recaída a los 4 años del diagnóstico
4	75	Paliativo (corticoides)	Exitus a los 4 meses del diagnóstico
5	43	Ninguno (diagnóstico por necropsia)	Exitus
6	49	B-RAM (GELTAMO) + TAPH	Remisión completa a 4 años del diagnóstico
7	79	Temozolamida + Rituximab + Metotrexate	Remisión completa a 8 meses del diagnóstico

PB-061

ACTINOMICOSIS CERVICOFACIAL IMITANDO UNA RECAÍDA DE LINFOMA DE HODGKIN: EL PET Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA PUEDEN SER ENGAÑOSOS.

Aguilar Balta, Andre¹, Escoda, Lourdes², Casanova, Evelin², Martinez, María³, Nebot, Laura³, Cano, Paula⁴, Arnaldos, Angeles¹, Almuni, Jordi¹, Vallansot, Rolando², Vicent, Ana², Cervera, Marta², Talam, Carme², Aguinaco, Reyes², Araguás, Carmen², Restrepo, Juan², Rovira, Jordina², Do Nascimento, Janilson², Martín, Silvia², Martín-Consuegra, Sofía², Franco, Sally², Sarrá, Josep²

¹Hospital Joan XXIII; ²Institut Català d'Oncologia - Tarragona; ³Institut Català de la Salut; ⁴Hospital Joan XXIII

Introducción: El Linfoma de Hodgkin (LH) está compuesto por una

minoría de células tumorales (Reed Sternberg) rodeadas por un grupo de células no neoplásicas, con elevada producción de citoquinas y consumo de glucosa, que se reducen por efecto de la quimioterapia. Estas características hacen que el PET-FDG pueda ser utilizado en la estratificación diagnóstica y para evaluar la respuesta al tratamiento.

La Actinomicosis es una infección bacteriana supurativa granulomatosa crónica, producida por el género *Actinomyces*. Su diagnóstico se basa en el aislamiento bacteriano en cultivos y en la visualización microscópica de cortes histopatológicos. Las técnicas de imagen, si bien no son diagnósticas, permiten definir las dimensiones, el grado de lesión y compromiso del tejido subyacente.

Caso Clínico: Mujer de 35 años diagnosticada de LH tipo Esclerosis Nodular IIB, que alcanza respuesta completa metabólica (RC) tras 6 ciclos de ABVD.

Tres años después, presenta recaída de la enfermedad confirmada por biopsia ganglionar, con aparición de adenopatías a ambos lados del diafragma y afectación esplénica. Recibe tratamiento con ESHAP alcanzando una segunda RC, con posterior AutoTPH.

A los seis años de la segunda RC, consulta por pérdida de peso y síndrome febril, aparición de adenopatías cervicales y ascenso en LDH, anemia macrocítica y neutropenia leve. Temiendo una segunda recaída como primera opción diagnóstica, se realiza PET-FDG, que informa la presencia de hipermetabolismo en cavum, amígdalas palatinas (Imagen 1 y 2) y adenopatías laterocervicales bilaterales. Se realiza una amigdalectomía bilateral para confirmar el diagnóstico.

El estudio histopatológico muestra pequeños focos de morfología compatible con LH, y de forma sorpresiva, una hiperplasia folicular linfóide con presencia de *Actinomyces* spp. (Imagen 3)

Planteamos tratamiento de rescate con Brentuximab como puente a AloTPH, asumiendo LH en tercera fase, pero, ante la duda diagnóstica, se decide iniciar tratamiento antibiótico con Amoxicilina, consiguiendo resolución del cuadro clínico, verificado mediante PET-FDG.

Conclusiones: Es conocido que un PET-FDG con lesiones hipercaptantes no siempre indica enfermedad maligna, ya que los procesos inflamatorios o infecciosos pueden conducir a un aumento de captación de 18 FDG de forma imprevisible. Habitualmente el estudio histopatológico confirma el diagnóstico, pero en este caso persistían dudas.

La actinomicosis es una infección infrecuente y de difícil diagnóstico, puede simular otras lesiones granulomatosas crónicas, infecciones micóticas y neoplasias malignas, por lo que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial. Las penicilinas durante 6 a 12 meses, siguen siendo el tratamiento de elección.

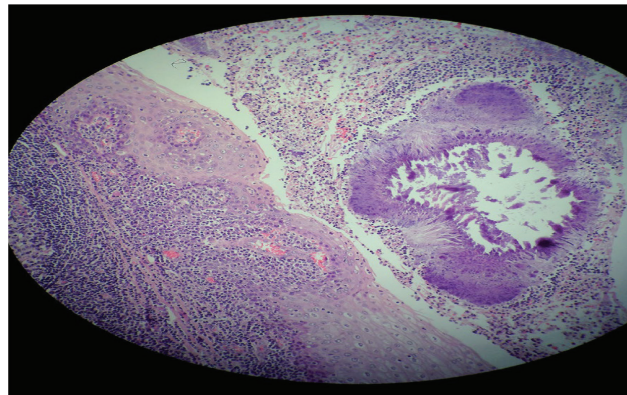


Imagen 3: Se observan gránulos de azufre de *Actinomyces* spp en tejido amigdalares, mediante tinción hematoxilina-eosina. (Rev Chilena Infectol 2016; 33 (5): 576-579.

PB-062

SINDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE EN PACIENTE CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN TRATAMIENTO CON HYPERCVAD.

Moret Rueda, Marta¹, Torres Jiménez, Williana¹, Pérez Ortega, Alba¹
¹Hospital Virgen de la Luz

Introducción: El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) constituye un cuadro neurológico agudo caracterizado por síntomas neurológicos de inicio rápido y gravedad variable siendo los más frecuentes la cefalea, alteraciones del nivel de consciencia, confusión, crisis convulsivas y déficits visuales como visión borrosa, hemianopsia homónima o incluso ceguera cortical¹ asociados a una imagen radiológica distintiva que muestra áreas de edema vasogénico de predominio en región parieto-occipital con afectación de sustancia blanca profunda aunque también puede llegar a afectarse la sustancia gris cortical, dependiendo de la severidad del cuadro². Por definición se trata de una entidad reversible clínica y radiológicamente, aunque el tratamiento es básicamente sintomático, en la mayoría de los casos se consigue la reversión completa de la clínica y además de las alteraciones radiológicas¹. No obstante con el incremento diagnóstico del síndrome cada vez son más los reportes de SEPR con evolución desfavorable e irreversible³.

Material y métodos: Se revisa el caso de una paciente de 64 años, sin antecedentes patológicos relevantes, que ingresó en nuestro hospital para recibir la primera parte del ciclo del esquema de quimioterapia HyperCVAD del 13 al 23 de Octubre/2020. Remitida inicialmente al Servicio de Hematología del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca para estudio de una masa en fosa nasal izquierda, por lo que se realiza biopsia de la misma siendo la anatomía patológica diagnóstica de Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes, estadio IE. La masa medía aproximadamente con importante afectación de senos paranasales y de la órbita, por lo que se inició tratamiento quimioterápico según esquema HyperCVAD (Bloque 1: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Dexametasona) asociado a quimioterapia intratecal (Metotrexato + Citarabina + Glucocorticoide), debido a la proximidad de la masa al sistema nervioso central. El análisis del LCR no evidenció afectación del SNC por Linfoma.

Resultados. Discusión: En el día +21 de la primera parte del ciclo la paciente presentó pérdida espontánea de agudeza visual binocular asociada a cefalea, sin focalidad neurológica evidenciable, asociada a cuadro de hipertensión arterial de difícil control con antihipertensivo oral (Ibesartán) pautado, manteniéndose con presión arterial sistólica 170-174mmHg (al ingreso sobre 120mmHg y diastólica en cifras normales). Analíticamente destacaba únicamente la existencia de una leucocitos leve de 13200 con a expensas de neutrófilos, con función renal conservada y elevación de LDH a 902 UI/L con PCR de 20.4mg/L. Fue valorada por el servicio de Oftalmología del centro desestimándose patología ocular como causa inicial del cuadro. Tras ello fue valorada conjuntamente con el Servicio de Neurología. En la Resonancia Magnética (RM) se identificó un “aumento de señal en sustancia blanca subcortical

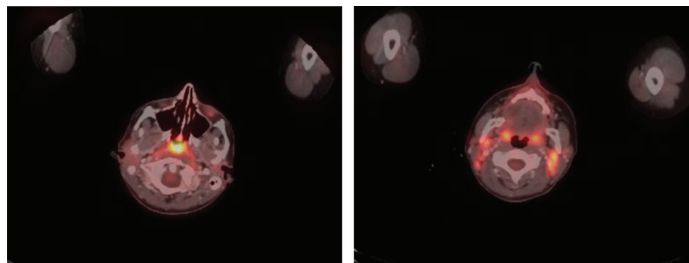


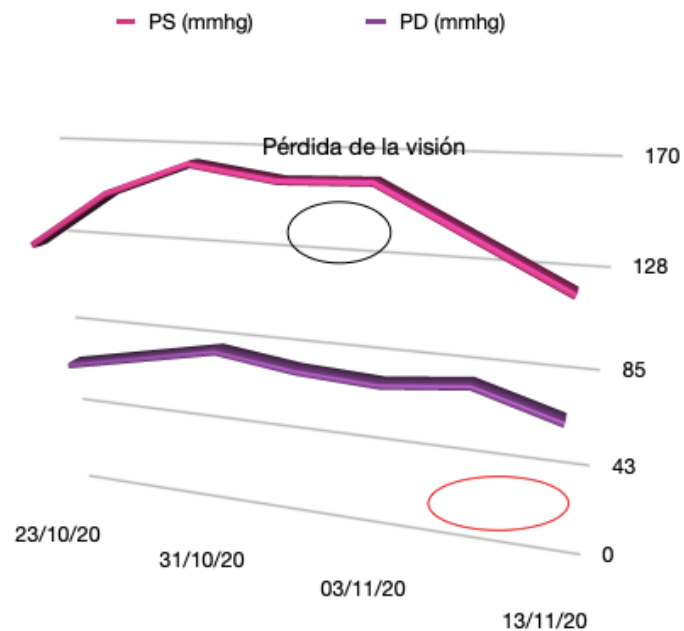
Imagen 1 y 2: PET – FDG. Captación de 18 FDG a nivel de cavum (SUV max. 9.04 g/ml), amigdalares bilaterales (SUV max. DER 6.20 g/ml - IZQ 5.60 g/ml).

de ambos lóbulos occipitales y regiones superiores de lóbulos parietales de forma bilateral y más o menos simétrica, que no restringe el agua libre en el estudio de difusión, en relación a edema vasogénico” siendo esta imagen compatible con un Síndrome de Encefalopatía posterior reversible (SEPR). Resolución completa de los síntomas 3 días después de iniciado el tratamiento. RM cerebral normal al alta.

Conclusión: El síndrome de PRES constituye una entidad relativamente poco descrita aunque progresivamente más conocida en los últimos años. Se expone un caso de síndrome de encefalopatía posterior reversible en una paciente en tratamiento con esquema HyperCVAD, que hasta el momento no había sido descrito en la literatura, asociado a otros factores de riesgo. Este cuadro es cada vez más descrito por lo que precisa continuarse su estudio.

Cuadro 1. Principales características de la paciente con SEPR.

Edad	64 años
Sexo	Femenino
Antecedentes patológicos	Negados
Diagnóstico	Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes, estadio IE.
Tiempo de evolución desde el tratamiento al SEPR	21 días
Motivo de ingreso	Neutropenia febril y Mucositis grado III
Signos y síntomas de SEPR	HTA, pérdida de la agudeza visual bilateral.
HTA previa al SEPR	2 días antes de inicial la clínica.
RM	Aumento de señal en sustancia blanca subcortical de ambos lóbulos occipitales y regiones superiores de lóbulos parietales de forma bilateral y más o menos simétrica, que no restringe el agua libre en el estudio de difusión, en relación a edema vasogénico
Tratamiento	Labetalol, SSF, Dexametasona
Tiempo hasta la resolución del SEPR	3 días
Prueba de imagen posterior al tratamiento	Normal



* TS: tensión sistólica.
* TD: tensión diastólica.

Figura 1. Registro de la presión arterial durante el ingreso.

PB-063

PSEUDOTUMOR CEREBRI IN EARLY FOLLICULAR LYMPHOMA TRANSFORMATION

Rochate, D.¹, Dias, A.R., Oliveira, J.², Moreira, A.¹, Leal, A.R., Pavão, C.², Oliveira, F.¹, Viveiros, C., Araújo, A.L.², Fraga, C.¹

¹Department of Hematology, Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, PONTA DELGADA, Portugal

Introduction: A pivotal event in the natural history of Follicular Lymphoma (FL) is histological transformation to more aggressive malignancies, most commonly diffuse large B cell lymphomas (DLBCL). The clinical presentation at the time of higher-grade transformation is often heralded by rapid and commonly discordant growth of localized lymph nodes that may be associated with pain, appearance of unusual extranodal involvement (central nervous system (CNS), liver and bone), sudden and excessive rise in levels of LDH or development of new B symptoms.

Material and Methods: Clinical case report.

Description: A 37-year-old man diagnosed with FL Grade 1-2, staging IV-A bulky, FLIPI 2. At diagnosis presented with bulky mass (16cm), scattered osteoblastic lesions in vertebra, sacrum and iliac bone and normal LDH. At the end of 6 cycles of R-CHOP, achieved complete response (CR) demonstrated in PET-CT. Proposed to maintenance treatment, the patient presented multiple swelling nodules scattered through the upper body, neck and head, more prominent in maxillary and submandibular regions, associated with malaise and increase of LDH (>8000U/L). CT-CTAP revealed *de novo* multiple subcutaneous nodules in cervical, mandibular, sublingual, abdominal regions, persistence of bulky mass, infiltration of left kidney and stable bone involvement. In rapid disease progression, the patient started pulse methylprednisolone of 500mg (3 days). Incisional nodule biopsy revealed DLBCL, GC type, Ki67 80%, CD20-, CD3-, CD5-. A head-CT was normal. Considering early and aggressive transformation to DLBCL, the patient started second line on ESHAP and was proposed to autologous stem cell transplant. On D3 of ESHAP there was significant clinical improvement with clear reduction in nodules and significant reduction in LDH value (471U/L). Three weeks later the patient presented in emergency room with progressive asthenia, headache, vomiting and visual changes. At observation the patient was hypotensive (96/36mmHg), with bilateral reactive mydriasis, bilateral blind spot enlargement and new cutaneous nodules. Head-CT scan was normal. Ophthalmoscopy revealed bilateral hemorrhagic edema of the papillae, with no peripheric hemorrhage and no apparent signs of vasculitis. Optical coherence tomography showed no macular edema. With the diagnostic hypotheses of Pseudotumor cerebri (PCT) vs. Infiltration of CNS, a lumbar puncture (LP) was performed, with immediate improvement in headache and vision changes. Cerebrospinal fluid was clear, negative for virus and cytology. Methylprednisolone pulses of 1000mg (5 days) were started, with significant clinical improvement. The patient started second cycle of ESHAP with clinical stability and response assessment scheduled.

Conclusion: PTC is a syndrome of elevated intracranial pressure in the absence of a secondary cause of intracranial hypertension, associated with papilledema and visual defects. This work exhibits a rare case, here PCT occurred in the context of aggravation of the underlying DLBCL demonstrating the severity and challenging nature of an early histologic transformation of FL.

PB-064

LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO (LCP) PRECEDIDO DE LESIONES CENTINELA 3 AÑOS ANTES

Montané, Clara¹, Senin, Alicia, López, Patricia, Oliveira, Ana, Bosch, Anna, Sanz, Gabriela, Arévalo, Carolina¹, Arribas, Iago¹, Ribes, Júlia¹, Climent, Fina², Vidal, Noemí², Velasco, Roser³, Sureda, Anna⁴, Domingo-Domenech, Eva, González-Barca, Eva⁴

¹Servicio de Hematología. Hospital Duran i Reynals-Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, Barcelona. ²Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁴Unidad de Neuro-oncología, departamento de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge - Institut Català d'Oncologia, Barcelona.; ⁴Servicio de Hematología. Hospital Duran i Reynals-Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, Barcelona. Universidad de Barcelona.

Introducción: El LCP es una forma extraganglionar de linfoma no Hodgkin (LNH). Suelen ser linfomas B difusos de célula grande (LD-CG-B) y corresponden al 1% de todos los linfomas.

Presentamos el caso de una paciente que se diagnosticó de un LCP a los 3 años de presentar un cuadro neurológico con lesiones ocupantes de espacio (LOEs) en SNC que se resolvieron.

Caso clínico: Una mujer de 24 años con antecedente de hipotiroidismo autoinmune, acudió a urgencias en 2019 por cefalea y diplopía. A la exploración destacaba papiledema bilateral. La resonancia magnética craneal mostró 5 lesiones supratentoriales de 4-15 mm con localización predominante en hipocampo izquierdo (Fig.1). El PET/TC no mostró traducción metabólica de las lesiones cerebrales y descartó la presencia de afectación sistémica. Orientado como tumoración glial de bajo grado, se inició dexametasona y se realizó la biopsia cerebral, que mostró un infiltrado linfocitario inflamatorio perivascular sin evidencia de neoplasia. La sintomatología y las lesiones radiológicas en la RM craneal se resolvieron completamente durante el seguimiento.

En febrero de 2022 reconsulta por cefalea, vómitos y confusión de varias semanas de evolución. Durante el ingreso inicia diplopía, nistagmo y parálisis del oblicuo inferior izquierdo. El TAC craneal muestra una lesión focal en el III ventrículo. La RM craneal muestra de dos nuevas lesiones supra e infratentoriales e hidrocefalia (Fig.2), que requiere de la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal. La biopsia cerebral es compatible con un LDCG-B con expresión de CD20, CD10; positividad para BCL-6, c-MYC y Ki67 (90%); BCL2 y p53 negativos y sin translocaciones de BCL-6, BCL-2 y c-MYC. El estudio de extensión por PET/TC muestra afectación única en SNC con 3 lesiones cerebrales (septum, región subependimaria y IV ventrículo), así como captación de la región orbitaria derecha sugestiva de afectación del nervio óptico (Fig.3).

Con el diagnóstico de LCP inicia tratamiento según el esquema MATRIX (Metotrexate, Citarabina, Rituximab, Tiotepa). Presenta buena evolución de la clínica neurológica, con resolución de la desorientación e inestabilidad, así como importante mejoría de la sintomatología oculo-motora después del segundo ciclo, momento en el que se procede a la recogida de progenitores para autotransplante.

Discusión: Se han descrito lesiones centinela que preceden en el tiempo al LCP en algún caso clínico o serie de casos, si bien es extraordinario un decalaje de 3 años entre los dos eventos. Se corresponden con un infiltrado inflamatorio de linfocitos T y desmielinización, como en nuestro caso. Las lesiones retroceden espontáneamente o con corticoides, por lo que se han postulado como una respuesta inmune del huésped al linfoma o bien la realización de una biopsia errática. En el caso que nos ocupa, a pesar del tratamiento con corticoterapia previo a la biopsia, la reaparición de las lesiones a los 3 años de su remisión sugiere que podría tratarse del primer supuesto.

Por este motivo es importante realizar seguimiento y mantener la sospecha de linfoma cuando la evolución no es la esperada para dichas lesiones.

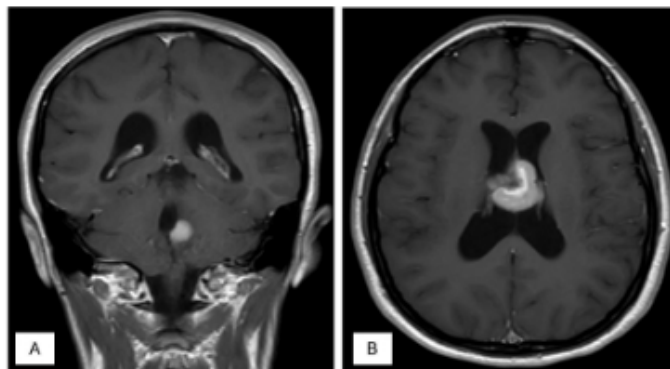


Fig. 2. Imágenes correspondientes a la RM craneal 2022. Se muestran 2 de las 3 lesiones detectadas.

A. Lesión en pared lateral izquierda de IV ventrículo (9,5 x 8 x 12 mm) con edema vasogénico en plano coronal.

B. Plano axial con lesión en septum con extensión a ambos cuerpos de los ventrículos laterales y región subependimaria (24 x 22 x 20 mm) que condicionan hidrocefalia descompensada.

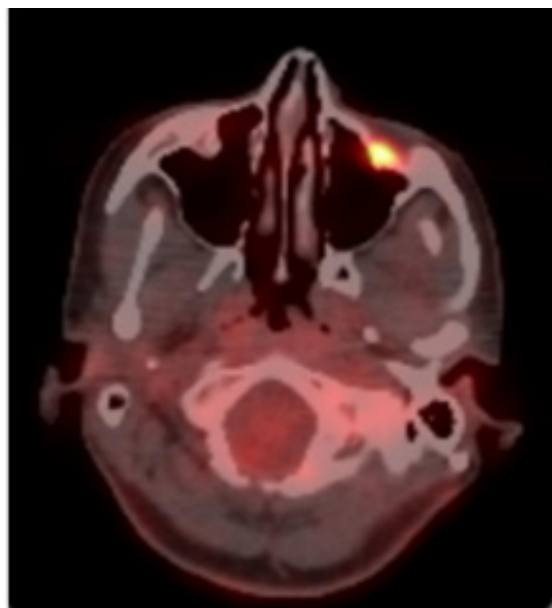


Fig. 3. Imagen de PET/TAC correspondiente a la captación orbitaria superior derecha sugestiva de afectación del nervio óptico.

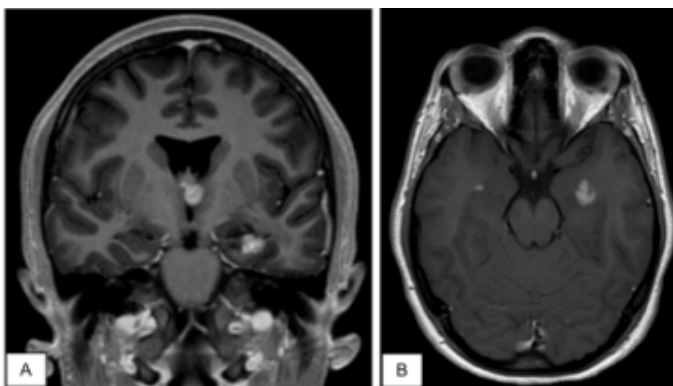


Fig.1 Imágenes correspondientes a la RM craneal de 2019.

A. Plano coronal con imágenes hipercaptantes correspondientes a una lesión en techo de III ventrículo, adyacente a foramen de Monro izquierdo (10 mm); y a tres lesiones a nivel temporal izquierdo, en hipocampo (15, 9 y 7 m).

B. Plano axial con imágenes hipercaptantes correspondientes a una lesión temporal derecha, en el límite anterior del asta temporal (4 mm), y a las tres lesiones temporales izquierdas, anteriormente descritas, en las que se aprecia edema perilesional.

PB-065

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA POLATUZUMAB VEDOTINA-RITUXIMAB-BENDAMUSTINA EN LINFOMA B DIFUSO DE CELULAS GRANDES: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Amarilla Lanzas, Irene¹, Torres Tienza, Ana¹, Mosquera Tapia, Marta¹, Jiménez Montero, Pablo¹, Valencia Castillo, Sandra¹, García Mateo, Aranzazu¹, Marcellini Antonio, Shally¹, Galán Álvarez, Pilar¹, Olivier Cornacchia, María Carmen¹, Queizán Hernández, José Antonio¹

¹Hospital General Segovia

Introducción: Polatuzumab vedotin es un anticuerpo conjugado anti-CD79b, aprobado, en combinación con rituximab (R) y bendamustina (B), para pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LB-DCG) no candidatos a trasplante, gracias a los resultados del estudio GO29365, que mostró una supervivencia global y supervivencia libre

de progresión del 12.4 y 9.5 meses respectivamente. Sin embargo, los datos en vida real son limitados. El objetivo del presente estudio es mostrar los resultados en términos de eficacia y seguridad de pacientes con LBDCG tratados en nuestro centro con el esquema rituximab-polatumab-bendamustina.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico, que incluye a los pacientes tratados con Pola-RB desde 1 de enero de 2020 hasta 30 de mayo de 2022. Las variables de eficacia analizadas fueron el tipo de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), calculadas hasta fecha de fin de estudio. El perfil de seguridad se estudió en función de las reacciones adversas (RA) descritas y su gravedad. Los datos fueron obtenidos a través de revisión de historia clínica de los pacientes.

Resultados: Se han recogido un total de 3 pacientes, las 3 mujeres (tabla 1). La edad media al diagnóstico fue de 80 años. Todos los linfomas expresaban C-MYC y BCL2 por inmunohistoquímica pero no mostraban reordenamiento por FISH. Al inicio de primera línea de tratamiento las 3 pacientes se encontraban en estadio IIA. Las pacientes fueron tratadas con R-CHOP y ciclofosfamida, vincristina, prednisona, gemcitabina en primera línea, obteniendo repuesta metabólica completa en todos los casos. El tratamiento con polatumab-RB se administró como segunda línea en el 100% de la muestra. El número de ciclos recibidos fue de 6, 5 y 4, respectivamente. Las 3 pacientes presentaron respuesta metabólica completa (RMC) tras Pola-RB. La paciente 1, mostró progresión de la enfermedad tras 17 meses, iniciando tercera línea con ciclofosfamida-prednisona por edad y comorbilidades. Las pacientes 2 y 3 continúan en RMC. La mediana de la SG fue de 21,2 meses (41,5-20,2), la mediana de SLP fue de 7,63 meses (5,57-29,33). Todos los pacientes manifestaron reacciones adversas (RA), siendo las de tipo hematológico las más frecuentes, consistente en neutropenia y trombocitopenia. Otras RA descritas fueron infección bacteriana y toxicidad gastrointestinal. Actualmente una de las 3 pacientes falleció a causa de progresión de su enfermedad.

Conclusiones: Los datos de la vida real de nuestra cohorte de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B confirman que la combinación Pola-BR es una opción de tratamiento que induce a respuestas duraderas y sin excesiva toxicidad. Es necesario un mayor tiempo de seguimiento, así como mayor número de pacientes tratados para la obtención de mayor evidencia.

Paciente	Diagnóstico	Estadio	IPI	Tratamiento 1ª línea	Recaída 1	Tiempo hasta recaída (meses)	Tratamiento 2ª línea	Respuesta
nº1	LBDCG, transformado de folicular	IIA	IPI (3) riesgo intermedio-alto	R-CHOP/ 21 X 4 ciclos	01/01/20	13,16	R-Polatumab-Bendamustina	RMC
nº2	LBDCG	IIA	IPI (2) riesgo intermedio-bajo	R-CHOP/21 x 4 ciclos.	01/12/21	4,06	R-Polatumab-Bendamustina	RMC
nº3	LBDCG	IIB	IPI (3) riesgo intermedio-alto	R-CHOP/21 x 6 ciclos	01/09/21	5,13	R-Polatumab-Bendamustina	RMC

PB-066

LINFOMA DE EFUSIONES EXTRACAVITARIO EN PACIENTE VIH POSITIVO: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Mena Santano, Ana María¹, Pérez Raya, María¹, Clavero Lopez, Ruben¹, Fernandes Riveiro, David¹, Espeso De Haro, Manuel¹

¹HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

Introducción: El Linfoma primario de las efusiones (LEP) es un Linfoma no Hodgkin (LNH) tipo B de alto grado producido por el virus Herpes Humano 8 (VHH- 8) que afecta principalmente a personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), representa menos del 1% de todos los linfomas. Se %caracteriza por la presencia de derrame linfomatoso maligno en las diferentes cavidades serosas del cuerpo (pleura, pericardio, peritoneo) siendo la afectación extracavitaria extremadamente infrecuente. El diagnóstico se realiza por análisis del líquido acumulado en las serosas o mediante biopsia de tejido en caso de masas sólidas demostrando la presencia de linfocitos neoplásicos característicos. El tratamiento consiste en distintos regímenes de quimioterapia asociados a terapia antirretroviral en pacientes HIV positivos.

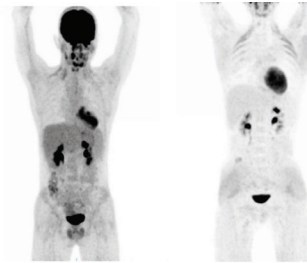
Paciente, material y métodos: Se reporta un caso de linfomas de efusiones extracavitario en paciente VIH positivo.

Resultado: Paciente de 54 años, como antecedentes de interés destaca VIHcon excelente control. Acude por síndrome constitucional de varios meses de evolución, con ausencia de síntomas B. En exploración, conglomerado adenopático axilar derecho con BAG compatible con diagnóstico de linfoma de efusiones extracavitario asociado a VHH8, CD30 positivo con ausencia de marcadores B. Estudio de extensión compatible con estadio III-A, IPI 0. Se inicia tratamiento con EPOCH. En PET-TAC tras tercer ciclo presenta RMC Deauville 1. Tras 4 ciclos se somete a autotrasplante de médula ósea, sin incidencias, pero presenta ausencia de implante plaquetar con requerimientos transfusionales periódicos y ausencia de respuesta a pulso de dexametasona 40 mg durante 4 días unido a inmunoglobulinas 1 gr/Kg. En el día +90 del autotrasplante ante persistencia de trombocitopenia severa con BAMO sin alteraciones y habiéndose descartados causas secundarias, se inicia tratamiento con Eltrombopag sin respuesta a pesar de dosis elevadas (100 mg/día), siendo sustituido por Romiplostin (10 mcg/Kg) manteniendo plaquetas >50 x10⁹/L (dosis de 10 mcg/kg). Actualmente, 9 meses tras autotrasplante mantieneRMC.

Conclusiones

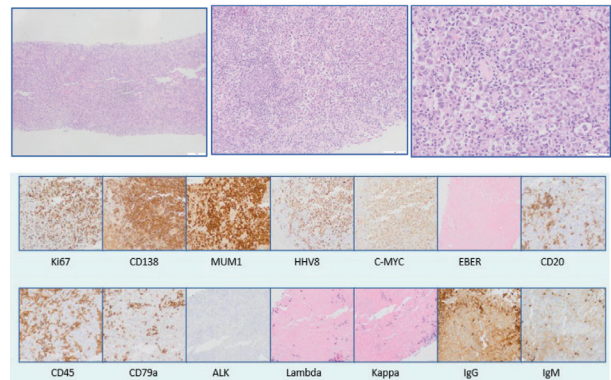
-Una mejor comprensión del mecanismo por la cual HHV8 causa la desregulación inmune podría ayudarnos a mejorar su pronóstico, ya que esta desregulación podría tener un papel importante en tratamiento futuros.

-La afectación extracavitaria es muy infrecuente, pero siempre debemos tenerla presente para un correcto diagnóstico. Su localización no parece suponer un empeoramiento pronóstico.



PET-TAC al diagnóstico

PET-TAC tras 4 EPOCH



En la biopsia del ganglio linfático se observaban células plasmáticas polipáticas entre las cuales se distinguían grupos de células de morfología anaplásica y sternbergoides, con positividad intensa para CD138, MUM-1, HHV-8 y c-myc, y débil y focal para EBER (virus de Epstein Barr), EMA y CD30. Los marcadores de células B, CK AE1AE3, CD3, CD45, CD15, bcl2, ALK, CD10 y bcl6 eran negativos, así como kappa y lambda. Se apreciaba una leve y focal positividad de membrana para IgM e IgG. El índice proliferativo de estas células era cercano al 100%.

PB-067

APLASIA MEDULAR ASOCIADA A TRICOLEUCEMIA, EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

Awol Tanko, Rahinatu¹, González Fernández, Antonio¹, Espeso de Haro, Manuel¹, Queipo de llano Temboury, Maripaz¹, Rubio Lacambra, Laura¹, Hernández Sanchez, Agustin Maria¹

¹Hospital Universitario Quironsalud Malaga

Introducción: La tricoleucemia es un proceso linfoproliferativo B infrecuente (2%). El diagnóstico es mediante estudio en sangre periférica

y médula ósea. El tratamiento estándar consiste en análogos de purina y la mayoría alcanza remisión completa (90%) y duradera hasta en un 75%. La Cladribina causa mielosupresión reversible. La literatura acerca de la incidencia y manejo de la aplasia medular grave tras este tratamiento es escasa principalmente por la alta mortalidad que presentan estos pacientes. Presentamos nuestra experiencia en pacientes tratados con Cladribina, uno de ellos con aplasia medular posterior al tratamiento manejado con éxito.

Materiales y métodos: Caso 1: Varón de 47 años con antecedente de neumonía por COVID19 y tromboembolismo pulmonar en marzo de 2020. En 2021, se diagnostica en contexto fiebre, neumonía y citopenias. Destaca en analítica: hemoglobina 11.3 g/dl, neutropenia de $0.2 \times 10^9/L$ y plaquetas $197 \times 10^9/L$. Por imagen hay ausencia de esplenomegalia, adenopatías en grasa prehepática (14x16mm) y entre la confluencia esplenoporal y cava intrahepática (27x8mm). El estudio medular informa de infiltración masiva linfocitaria con expresión CD103/CD25/CD11c y restricción de cadena ligera lambda. Disminución de serie granulocítica y monocitopenia. Mutación BRAF. La biopsia de médula informa de infiltración difusa por proceso linfoproliferativo, disminución de serie eritroide/mieloide y ausencia de fibrosis reticulínica. El paciente recibe infusión de cladribina 0,1mg/kg durante 7 días sin incidencias. Presentó ingreso largo y complicado por toxicidad hematológica grado 4 prolongada, al día +36 se realiza biopsia de médula ósea que informa de fibrosis reticular y colágena MF3 con 0,33% de enfermedad residual. Se orienta como aplasia medular sin filiar, dado ausencia de hallazgos diagnósticos (No hemólisis, coombs directo e indirecto negativos, parvovirus, hepatitis B y C, virus Epstein Barr, Gripe A y B negativos). Además de shock séptico con ingreso en unidad de cuidados intensivos, probable aspergilosis pulmonar con insuficiencia respiratoria con detección de galactomano positivo tratado exitosamente con Posaconazol.

Tras mejoría clínica, persistiendo pancitopenia severa, se procedió al alta día +90, aunque seguía precisando de soporte transfusional. El paciente consiguió independencia transfusional en día +180 y neutrófilos $>0.5 \times 10^3/\mu l$ el día +200. Actualmente presenta recuperación progresiva de hemoperiferia con neutrófilos $2.8 \times 10^3/\mu l$ Hemoglobina 11g/dl y plaquetas $89 \times 10^3/\mu l$.

Caso 2: Paciente de 46 años diagnosticado de Tricoleucemia en contexto de neumonía y pancitopenia. Destaca esplenomegalia de 22,6cm y adenopatías supra e infra diafrágicas. Biopsia de médula ósea informa de infiltración masiva por proceso linfoproliferativo B CD20+, BCL2+, CD25+y Anexina A1+. Fibrosis reticulínica ligera (MF-1 de la EUMNET/OMS). Recibió cladribina durante 7 días, presentando como complicaciones: toxicidad hematológica y fiebre neutropénica por mucositis oral y colitis por Clostridium Difficile. Recibió filgrastim. El estudio medular de revaloración informa hipoplasia medular y ausencia de fibrosis reticular e infiltración neoplásica.

Conclusiones: La escasa literatura sobre la aplasia post-2Cda en la Tricoleucemia hace difícil identificar los factores de riesgo que puedan desencadenar esta complicación. Comentar el papel de las infecciones previas al tratamiento de 2Cda en la tricoleucemia (Helbig, G et al), y aunque desconocemos su importancia destacamos la infección severa por COVID19 en nuestro caso. Se ha descrito focos de hipoplasia y fibrosis reticular en la tricoleucemia frecuentemente post tratamiento con 2Cda (Gillis et al)². Desconocemos la correlación entre estos focos, la mielosupresión de 2Cda y la aparición de aplasia medular pero se valora la importancia de su caracterización como estándar para optimizar mejor un soporte intensivo y comorbilidades posteriores al tratamiento con Cladribina para mejorar la supervivencia.

PB-068

LINFOMA DE LA ZONA GRIS EN PACIENTE ANCIANO CON MUY BUENA RESPUESTA A BRENTUXIMAB. A PROPÓSITO DE UN CASO

Clavero López, Rubén¹, Calavia Aranda, Eva María¹, Pérez Raya, María¹, Mena Santano, Ana María¹, Muñoz López, Francisco Daniel¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: El linfoma de la zona gris (LZG) es una neoplasia infrecuente descrita inicialmente en 2005. Comparte características entre el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y el linfoma de Hodgkin clásico (LHC). La variante no mediastínica se presenta típicamente en mujeres de avanzada edad y estadios evolucionados. La inmunohistoquímica muestra linaje de células B (CD20, PAX5), positividad para

BCL6 y MUM1, expresión frecuente de CD30 y positividad rara para el virus de Epstein-Barr.

Los pacientes con LZG tienen tasas de supervivencia inferiores en comparación con LHC o LDCGB. Aunque no existen guías establecidas para el manejo de esta entidad, la evidencia actual sugiere que los esquemas basados en el LDCGB son efectivos en el tratamiento del LZG. El más empleado es la terapia R-CHOP. Otro fármaco que ha demostrado eficacia en el LH resistente al tratamiento es el Brentuximab (anti CD30). Dada la fuerte positividad CD30 que suele presentar el LZG, podría ser una nueva herramienta eficaz para estos pacientes.

Material y métodos: Revisión basada en un caso clínico. Se presenta el caso de un LZG no mediastínico refractario a varias líneas de tratamiento que consigue remisión completa con Brentuximab.

Resultados: Varón de 82 años diagnosticado tras exéresis de adenopatía axilar izquierda en junio de 2015 de linfoma B inclasificable con características intermedias entre LDCGB triple expesor (c-Myc, BCL2 y BCL6 positivos) y LHC estadio IIIs-B. La inmunohistoquímica reveló positividad para CD30, CD20, CD79, PAX-5, BCL6, MUM1, CD15 y Ki-67 60%.

Inició tratamiento con R-CHOP-Bleomicina a dosis reducida en julio de 2015. Tras 3 ciclos se realiza PET-TAC en el que se objetivó respuesta metabólica parcial, con persistencia de adenopatía hipermetabólica axilar izquierda (Deauville 4). Continuó mismo esquema hasta completar 6 ciclos y posterior PET-TAC de reevaluación en el que persistía dicha adenopatía con aumento del tamaño y mayor captación. Se realizó exéresis de la adenopatía que corroboraba mismo patrón histológico con negatividad para CD20 por uso previo de Rituximab.

En mayo de 2016 se realiza nuevo PET-TAC ante la sospecha de recaída, confirmándose dicha situación con presencia de lesiones hipermetabólicas óseas, hepáticas y esplénicas. Posteriormente se inicia tratamiento de segunda línea con R-GPD. Completa 6 ciclos y en PET-TAC post 6º ciclo se evidencia nueva progresión de las lesiones previas (**imagen A**).

Se decide inicio de tercera línea de tratamiento con Brentuximab en diciembre de 2016. En PET-TAC post 3º ciclo se evidencia RC (**imagen B**). Recibe un total de 14 ciclos de Brentuximab. Desde entonces permanece en RC hasta febrero de 2019 en el que se constata nueva recaída mediante PET-TAC con infiltración esplénica y ósea. Se inicia nuevamente Brentuximab que tras control post 3º ciclo en PET-TAC se evidencia nuevamente RC. Tras 9º ciclo de Brentuximab se realiza nuevo PET-TAC con presencia de aumento metabólico en región mesentérica sin adenopatías hipermetabólicas viscerales u óseas. Finalmente, dado deterioro del estado clínico de paciente y ante refractariedad de varias líneas de tratamiento, se decide no continuar con tratamiento intensivo, siendo finalmente exitus en enero de 2020.

Conclusiones: -Resulta todo un reto diagnóstico y terapéutico esta entidad debido a la heterogeneidad de su presentación, infrecuencia y falta de experiencia en el tratamiento.

-Existen discrepancias sobre el tratamiento para estos tipos de linfomas, aunque se recomienda tratar el más agresivo.

-En casos como el presentado con CD30 positivo, el uso de Brentuximab podría ser una buena opción terapéutica, incluso como retratamiento.

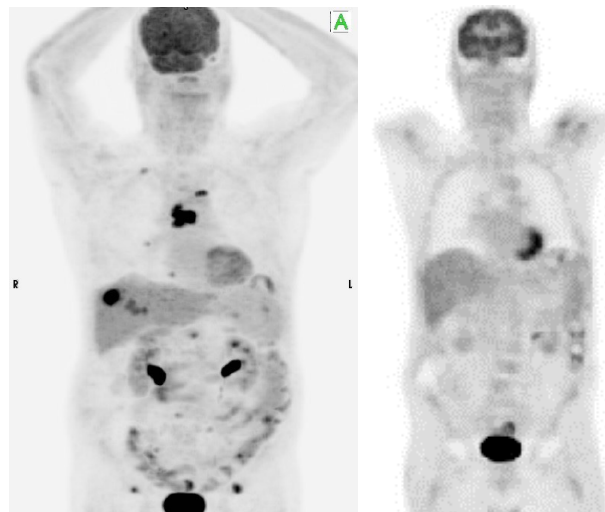


Imagen A. Muestra progresión ósea y reaparición de enfermedad en hígado y esplénica (Deauville 5) tras dos líneas de tratamiento. En la imagen B se observa remisión metabólica completa tras 13 ciclos con Brentuximab (Deauville 1).

SEHH - MISCELÁNEA

PB-069

XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Morales Espino, Eduardo¹, Morales Ruiz, Ylenia¹, Ortega Nadal, Paula¹, Ferrez Pérez, Aruma¹, Lemes Quintana, Cristina¹, González San Miguel, José David¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las palmas de Gran Canaria

Introducción: El xantogranuloma necrobiótico (NXG) es una entidad poco frecuente del grupo de las histiocitosis no Langerhans. Las características cutáneas típicas son pápulas y nódulos indurados de color amarillo anaranjado o violáceo que se unen formando placas infiltrantes. La región periorbitaria es el sitio más frecuente afectado en el 80 por ciento de los pacientes. Presenta afectación extracutánea con predominante afectación ocular. Se asocia a trastornos hematológicos, entre ellos la gammapatía monoclonal (GM) que está presente en el 80 de los casos, el subtipo IgG Kappa es el más común descrito, pero solo el 10% de los pacientes desarrollan mieloma múltiple. El diagnóstico se realiza mediante el reconocimiento de hallazgos clínicos e histológicos característicos. Presentamos un caso de NXG de larga evolución asociado a GM diagnosticado en nuestro hospital.

Caso clínico: Mujer caucásica de 71 años. En el año 2000 consultó por lesiones cutáneas infiltrativas en párpados con aspectos de xantomas, en la biopsia se diagnosticó de xantogranuloma necrobiótico. Analíticamente se detectó el componente monoclonal en el estudio de extensión. Inició primera línea de tratamiento con melfalán y dexametasona con excelente respuesta dermatológica. Posteriormente recibió interferón pegilado como consolidación durante 3 años con aceptable respuesta cutánea, se finaliza tratamiento y la paciente pierde el seguimiento con hematología.

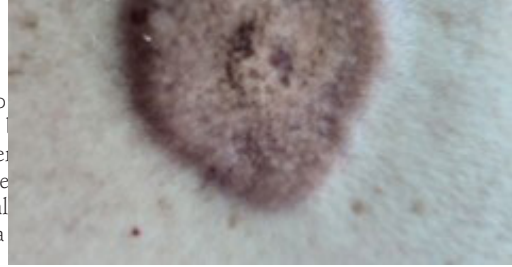
Acude en 2021, derivada desde dermatología, por empeoramiento de lesiones cutáneas ya descritas, y aparición de múltiples nuevas con prurito y dificultad para apertura ocular que le condicionan su calidad de vida [Imágenes 1, 3, 5]. Lesiones de aspecto infiltrativo, con placas anulares atróficas amarillentas marronáceas. Únicamente recibió durante este período corticoides orales y tópicos. Presentó un componente monoclonal IgG kappa de 1.5g/dL estable en los controles hematológicos. No presentó criterios CRAB ni alteraciones analíticas. Se realizó PET con engrosamientos cutáneos/subcutáneos hipermetabólicos con SUV máximo entre 6 y 14, sin enfermedad extracutánea (medula ósea normal). Se realizó biopsia de lesión cutánea confirmándose el diagnóstico de NXG. Se decide iniciar tratamiento con lenalidomida 25mg/día durante 21 días de cada 28 días con dexametasona 16mg semanal.

Resultados y discusión: La paciente recibe 6 ciclos en total con buena tolerancia sin presentar toxicidades relevantes. El componente monoclonal desciende tras cada ciclo, siendo tras el último de 0.22g/dL. Refiere mejoría de las lesiones con desaparición del prurito y mejoría visible de la infiltración. [Imágenes 2, 4, 6]. En el PET persiste captación de las diferentes lesiones previamente descritas con SUVs similares excepto desaparición de captación en lesión de la espalda.

Pese a la adecuada respuesta hematológica (descenso del componente monoclonal) y clínica (mejoría de lesiones cutáneas) existe una disociación con la prueba de imagen realizada.

Conclusión: El NXG es una enfermedad crónica, progresiva y multiorgánica de causa desconocida. Dada su escasa incidencia no se han

realizado
han sido
línea ni e
la experie
de la eval
jación, la



osticos no
e primera
asados en
dificultad
munofi-

Imagen 1: Antes



Imagen 2: Después

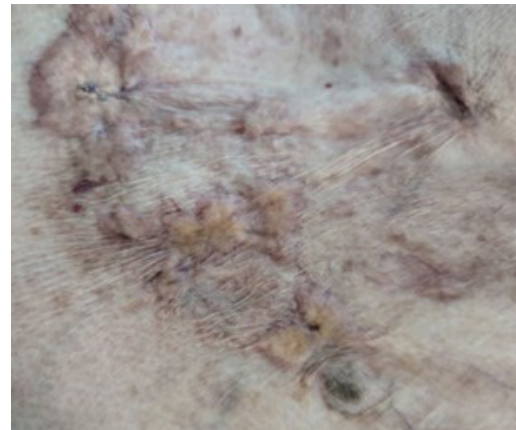


Imagen 3: Antes



Imagen 4: Después



Imagen 5: Antes

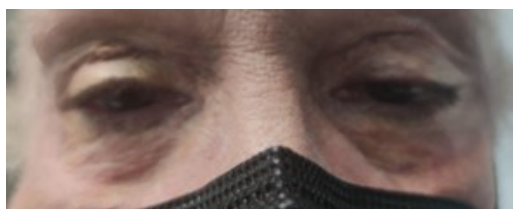


Imagen 6: Después

PB-070

FALSE FRIENDS

Mesa Simón, Beatriz¹, Perez Gutierrez, Eva María¹, Calle Gómez, María Inmaculada²

¹Hospital Universitario San Cecilio; ²Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: El cáncer gástrico es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo. La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico se presentan en estadios avanzados al diagnóstico de la enfermedad. La pérdida de peso y el dolor abdominal persistente son los síntomas más comunes al diagnóstico inicial, sin embargo también ha sido observada en este tipo de neoplasias la reacción leucoeritroblástica como resultado de la invasión de la médula ósea.

Material y métodos: Se describe el caso de un paciente de 62 años sin antecedentes de interés que acude a urgencias por dolor dorso-lumbar, síndrome constitucional y analíticamente elevación de LDH, leucocitosis neutrofílica, anemia y trombopenia.

Resultados: El paciente en cuestión, ante hallazgos analíticos, es ingresado a cargo de hematología. Analíticamente presentaba hemoglobina 7,4 g/dL, leucocitos 26190 x10³/μl, 21580 x10³/μl neutrófilos, plaquetas 32.000 x10³/μl, LDH de 2860 U/L, CPK de 815 U/L. Se inicia soporte transfusional tras evidenciar en frotis cuadro leucoeritroblástico y se realiza TAC torácico-abdomino-pélvico que muestra la presencia de derrame pleural bilateral y atelectasia posterior basal de ambos lóbulos inferiores, de predominio izquierdo, así como la presencia de adenopatías abdominales de tamaño significativo y hepatomegalia global con varias imágenes nodulares hipodensas, compatibles con angiomas

hepáticos. Se realiza biopsia medular estando en ese momento pendientes los resultados y RMN dorsolumbar donde se observa la presencia de una intensidad de señal heterogénea afectando prácticamente a la médula ósea de todos los cuerpos vertebrales incluidos en la exploración, así como también en arcos costales adyacentes, hallazgos sugerentes de afectación generalizada de médula ósea en relación con trastornos hematológicos o infiltración metastásica (imagen 1). Se obtienen los resultados del PET (imagen 2) que demuestra la presencia de múltiples focos hipermetabólicos que asientan sobre la práctica totalidad del esqueleto axial y periférico y sobre adenopatías múltiples. Ante estos hallazgos, se orienta como probable hemopatía maligna. Sin embargo al octavo día de ingreso, el paciente comienza con sangrado digestivo alto en forma de melenas, sin repercusión hemodinámica, por lo que se solicita gastroscopia en la que se observa una lesión mamelonada en fundus que es biopsiada con el resultado anatomopatológico de infiltración por adenocarcinoma mixto (tipo intestinal y difuso). Obtenemos después los resultados de la biopsia medular en la que se observa extensa infiltración por células en anillo de sello compatible con neoplasia gástrica. El paciente presenta deterioro general progresivo con fallecimiento precoz que impide el inicio de quimioterapia paliativa.

Conclusiones: La infiltración de médula ósea por células no hematopoyéticas es frecuente en tumores epiteliales pero también se observa en otro tipo de tumores (aunque mucho menos frecuente) como son los gástricos. Se presentan fundamentalmente como dolor dorsolumbar y hemorragias, recordemos que el primero fue el motivo de consulta de nuestro paciente, siendo también muy frecuentes los hallazgos de laboratorio de anemia, trombopenia y aumento de LDH.

El caso clínico que nos ocupa, mieloptisis como forma de presentación de una neoplasia gástrica difusa en anillo de sello está informado como un hecho infrecuente en la literatura médica teniendo un pronóstico infausto.

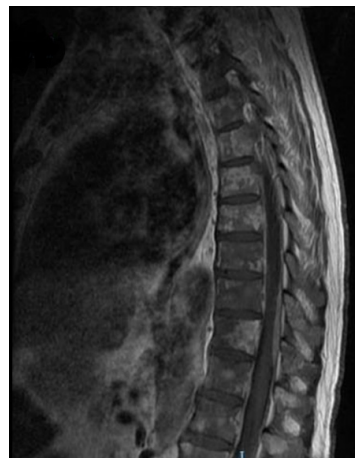


Imagen 1: secuencia T2 de captación patológica medular por RMN.



Imagen 2: imagen PET con múltiples focos hipermetabólicos sobre la práctica totalidad del esqueleto axial y periférico y sobre adenopatías múltiples.

PB-071**LINFOMA PLASMABLÁSTICO INTESTINAL COMO PRESENTACIÓN CLÍNICA DE UN SÍNDROME DE RICHTER: A PROPOSITO DE UN CASO**

Díez Campos, Isabel¹, Coll Jorda, Rosa², Iliev Iliev, Hristo³, Sitges Arriaga, Marta², Vila-Bou, Jordi², Buch Vila, Joan², Lloveras Guerque, Natalia², Cruz García, David², Roncero Vidal, Josep María², Gomez Horsfield, Beatriz¹, Tuset Andujar, Espe², Gallardo Giralt, David²

¹Servicio Hematología, Hospital Josep Trueta; ²Servicio Hematología, ICO-Girona; ³Servicio Anatomía Patológica, Hospital Josep Trueta

Introducción: El síndrome de Richter consiste en una transformación de una leucemia linfática crónica (LLC) a un linfoma agresivo, en < 2% se presenta como linfoma plasmablástico (LPB), una variedad de rápido crecimiento y mal pronóstico con una supervivencia global (SG) de 10 meses y aproximadamente 2/3 del diagnóstico son pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El LPB deriva de una población de linfocitos B activados que se encuentran en proceso de convertirse en células plasmáticas, por lo que sus células neoplásicas dejan de expresar marcadores de linfocito B (CD20 y CD45) y adquieren los asociados a células plasmáticas (CD138 y CD38). No existe un tratamiento estándar, los más utilizados son esquemas de quimioterapia intensiva tipo: VBAD, EPOCH, HyperCVAD seguido de alotrasplante o terapia celular tipo CAR-T, siendo la progresión la primera causa de muerte en estos pacientes.

Caso clínico: Varón de 61 años con antecedentes de hipertensión y VIH negativo. En analítica de rutina en julio 2019 presenta linfocitosis absoluta con inmunofenotipo de sangre periférica que muestra una población B y restricción de cadenas Kappa con CD5 débil, CD23, CD20 moderado y CD79 débil. Con cariotipo de sangre periférica que muestra 48, XY, +7, +12[9] / 46, XY [11] y FISH con un 20% de núcleos compatibles con trisomía 12 y delección mono alélica del marcador 13q14 en un 20-30% de los núcleos. Se decide conducta expectante. Consulta en enero 2022 por dolor abdominal, el TAC muestra engrosamiento mural del íleon con adenopatías y marcadores bioquímicos con lactato deshidrogenasa (LDH) 5 veces por encima del valor de normalidad. En el estudio de sangre periférica se observa un fenotipo similar al diagnóstico. El paciente presenta perforación intestinal, precisando ileostomía. En la pieza anatómica se observa infiltrado de patrón difuso transmural compuesto por células linfoides grandes con alto grado de atipia y aspecto plasmablástico o inmunoblástico, mostrando moderada cantidad de citoplasma basófilo, núcleos excéntricos de cromatina grumosa y frecuentes nucleólos centrales. Se observan numerosos cuerpos de apoptosis y extensas áreas de necrosis transmural. En el estudio inmunohistoquímico, las células mostraban expresión fuerte de MUM1, EMA, CD56 y CD138, expresión heterogénea de CD10, BCL6, C-MYC y p53 con falta de expresión de CD45, CD20, CD79a, BCL-2, Ciclina D1 y CD30. No se detectaron EBERs. Los agregados de linfocitos pequeños estaban compuestos predominantemente por linfocitos B, sin coexpresión de CD23 y CD5, con presencia de aislados linfocitos T CD3+/CD5+ con un índice proliferativo Ki-67 era del 70-80%. Los datos morfológicos e inmunohistoquímicos fueron compatibles con LPB. Inicia tratamiento con esquema DT-PACE (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido) y talidomida, presentando una progresión peritoneal a las 2 semanas de finalizar el tratamiento, se intenta pasar a segunda línea con esquema V-BAD, pero el paciente presenta deterioro del estado general y exitus por progresión.

Conclusiones: El LPB es una transformación muy poco frecuente de la LLC, de una alta agresividad y mal pronóstico, siendo la quimioterapia intensiva y el trasplante alogénico una de las pocas opciones terapéuticas en el momento actual.

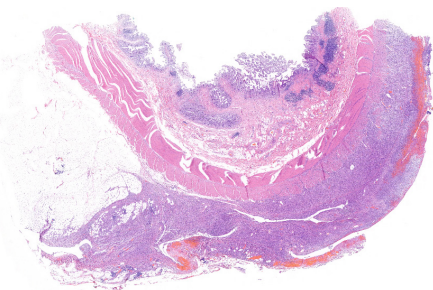


Imagen 1

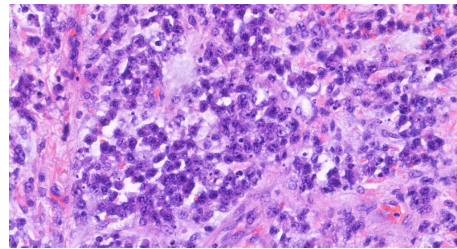


Imagen 2

PB-072**VALORACIÓN DE TROMBOSIS E INFECCIONES ASOCIADAS A PICC. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.**

García-Tomás, Lucía¹, Soler-Espejo, Eva¹, Antón-Maldonado, Cristina¹, Zazo-Luengo, Beatriz¹, Caracena-López, Sara¹, Monreal-Bernal, Ana¹

¹Hospital General Universitario José M^a Morales Meseguer

Introducción: Los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) son dispositivos que permiten el acceso al torrente sanguíneo a nivel central para múltiples funciones. Estos no están exentos de complicaciones. La literatura reporta trombosis de los mismos hasta en un 33%. Su tasa de infección es incierta.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte recogida prospectivamente de todos los casos consecutivos de PICC insertados en pacientes de Hematología entre 01/01/2019 y 31/12/2020. Se realizó un estudio descriptivo.

Resultados: Se reclutaron 233 pacientes (edad media 57.17±15.9 años, 39.1% mujeres). La patología más prevalente fue el linfoma (43,9%), seguido de leucemia (19.7%) y mieloma múltiple (16.7%). El motivo más común de inserción del PICC fue terapia que requiere infusión continua (58,1%). En mayo de 2021 un 73,4% de los PICC se había retirado, principalmente por la finalización de tratamiento (52,1%), con una mediana de 12 semanas de inserción (rango intercuartílico: 5-24 semanas).

Hubo un 6.2% de trombosis asociada a PICC (mediana inserción-trombosis: 3 semanas). La trombosis se asoció a progresión de patología maligna en un 10,5% de los casos.

Hubo un 15.4% de infecciones asociadas a PICC (mediana inserción-infección: 6 semanas). El 54.3% de los casos de infección era portado de un catéter PICC de 3 luces. Un 59,5% de estos pacientes presentaron un recuento de 0-500 neutrófilos en los 30 días previos, mientras que un 7% desarrolló un shock séptico.

Conclusiones: En comparación con la literatura, la tasa de trombosis asociada a PICC de esta serie es más baja, siendo un evento precoz que parece no relacionarse con un peor pronóstico de la patología maligna de base. La infección es más tardía pudiendo ser la neutropenia previa un factor de riesgo.

PB-073**ESTUDIO SOBRE CASOS DE AISLAMIENTO DE ESCHERICHIA COLI Y KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS DE NUESTRO CENTRO**

Pimentel Villar, María Amparo¹, Almagro Torres, Francisca¹, Jiménez Moreno, María¹, López López, Juan Antonio¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por bacilos gramnegativos capaces de hidrolizar cefalosporinas de amplio espectro y monobáctamicos. La aparición de las BLEE ha dificultado enormemente el tratamiento de numerosas infecciones bacterianas porque estas cepas presentan resistencia a la gran mayoría de los betalactámicos y altas tasas de resistencia a antimicrobianos de otras familias. Las cepas productoras de BLEE han ido aumentando en frecuencia progresivamente. Los microorganismos productores de BLEE más frecuentes son los bacilos gramnegativos. La mayoría pertenece a la familia de Enterobacteriaceae, tales como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

En los últimos años, la resistencia antimicrobiana ha emergido como un asunto de salud pública importante, puesto que continúa en aumento

a pesar de la introducción de nuevos antibióticos, lo cual se ha asociado con un incremento tanto de la morbilidad y mortalidad como del coste sanitario.

Objetivos: Analizar el papel de la profilaxis antibiótica, la adecuación de la antibioterapia empírica, así como el impacto en la mortalidad, en los casos de aislamiento de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en pacientes hematológicos de nuestro centro.

Métodos: Reportamos de manera retrospectiva una serie de casos con aislamiento microbiológico de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hematológicos de nuestro centro, desde enero de 2018 hasta mayo de 2022. Se realiza un estudio descriptivo y se analizan la antibioterapia empírica empleada, así como su ajuste según antibiograma, la necesidad de hospitalización y la mortalidad.

Resultados: Encontramos 15 pacientes con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE, de los cuales en 12 se aísla *E.Coli* y en 3 se aísla *K.pneumoniae*. En el 26,7% de los casos el aislamiento del germen fue del torrente sanguíneo por hemocultivo; sin embargo, en el 60% de los casos fue mediante un urocultivo y en el 13,3% de los casos por exudado uretral, sin llegar a producir bacteriemia (Gráfica 1 y Tabla 1). En relación al sexo, la proporción hombre:mujer fue de 1.5:2. La edad media fue de 67 años. Entre las patologías hematológicas más representadas podemos destacar la leucemia linfática crónica, presente en un 33,3% de los pacientes, y las leucemias agudas, presentes en un total del 26,7%.

En cuanto a la profilaxis, el 53,3% tenía profilaxis con Sulfametoxazol. De los pacientes que tenían profilaxis, solo tres (37,5%) desarrollaron infección grave que requirió ingreso. De los que no la tenían, solo dos (28,6%) tuvieron infección grave.

El tratamiento empírico fue adecuado en el 66,7% de los casos. La incidencia de sepsis grave requiriendo hospitalización fue del 40%, de los cuales el 66,7% tenía una antibioterapia empírica adecuada.

La tasa de mortalidad fue del 6,7%, correspondiente a un paciente que no había recibido ni profilaxis ni tratamiento empírico adecuado.

Conclusiones: El aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE tiene una alta mortalidad, que en parte se relaciona con una escasa adecuación del tratamiento antibiótico empírico.

La elección de una antibioterapia empírica adecuada y precoz reduce significativamente la mortalidad.

La profilaxis no parece tener un papel fundamental en la prevención de infección grave en este contexto. La experiencia de antibioterapia de manera profiláctica es limitada.

Gráfica 1. Tipo de muestra

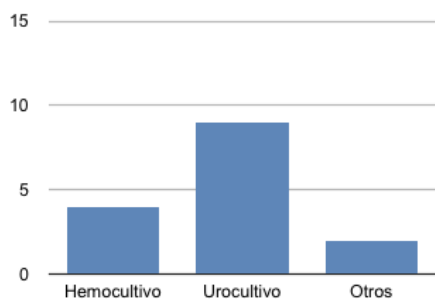


Tabla 1.	Hemocultivo n/%	Urocultivo n/%	Otros n/%
<i>E.Coli</i>	3 (20%)	7(46,7%)	2 (13,3%)
<i>K.Pneumoniae</i>	1(6,7%)	2(13,3%)	0 (0%)

PB-074

NECESIDADES PALIATIVAS DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO SOMETIDO A TASPE: IMPORTANCIA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS HOSPITALARIOS.

Merchán Muñoz, Beatriz¹, Argüello Marina, María², Callejas Charavía, Marta², Gainza Miranda, Daniel³, García Suárez, Julio², De Miguel, Llorente¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara; ²Departamento de Hematología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ³Departamento de Cuidados Paliativos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: Las complicaciones asociadas al trasplante autólogo (TASPE) pueden afectar a la calidad de vida (CdV) de los pacientes trasplantados. Objetivo: Evaluar la necesidad del manejo conjunto por

Hematología y Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) por el potencial impacto positivo que conlleva en la sintomatología y CdV de los pacientes sometidos a TASPE.

Métodos: Ensayo clínico cuasiexperimental, multicéntrico, no aleatorizado, no ciego, comparativo con un grupo control en el que se incluyeron 31 pacientes, 19 en grupo a estudio y 12 en grupo control. Realizado entre febrero/2021 y abril/2022 en los Hospitales Universitarios Príncipe de Asturias y de Guadalajara. Se describe la situación de los pacientes del grupo convencional sin apoyo de UCP, frente al manejo conjunto con UCP en grupo a estudio, centrándose en síntomas físicos y psicológicos. Para ello, se estudió el control sintomático mediante escala ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) y Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) para valoración de síntomas ansioso-depresivos, al inicio, día +7 y +21 del TASPE.

Resultados: Ambas cohortes presentaban características similares en cuanto a edad, mediana 59 años en ambos grupos (rango 46-69) y, en cuanto a sexo, 67% hombres en grupo control y 84% en grupo a estudio. En el grupo a estudio el 16% de los pacientes presentaban antecedentes depresivos frente a 0 en grupo control. La indicación más prevalente de TASPE fue gammapatía monoclonal, con diferencias llamativas entre ambos grupos, 42% en grupo control vs 79% en grupo a estudio. Esta diferencia se puede ver reflejada en que en el grupo a estudio el 58% de los pacientes presentaban seguimiento por UCP previo a TASPE, de los cuales el 91% precisó tratamiento analgésico escalón 3 de la OMS, previo y durante el ingreso. En grupo control todos los pacientes recibieron analgesia escalón 1 de la OMS antes y durante el procedimiento. Se observó que los pacientes de grupo control al inicio y durante el TASPE presentaban mayor dolor, desánimo y ansiedad frente a los pacientes de grupo a estudio. Otros datos valorados por ESAS fueron similares (tabla1). El análisis de escala HADS Ansiedad refleja que los pacientes de grupo control presentaron mayor sintomatología, lo cual no se reflejó en la escala HADS depresión.

Conclusiones: Se debe valorar más exhaustivamente las necesidades de los pacientes sometidos a TASPE. La implementación del manejo interdisciplinar entre Hematología y UCP supone una notable mejora en la CdV y en el alivio de los síntomas asociados con el TASPE, si bien se precisa mayor volumen de pacientes para confirmarlo.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés

Tabla 1: Resultados de las escalas ESAS y HADS en los días 0, +7 y +21

	HUG (control)			HUPA (estudio)		
Días	0	+7	+21	0	+7	+21
Dolor (ESAS)	1.83	3.7	1.8	1.6	2.5	1.9
Somnolencia (ESAS)	1.8	4	1.8	3.4	4.6	1.9
Náuseas (ESAS)	1.3	1.9	0.6	2.6	2.8	1.4
Anorexia (ESAS)	1.7	5.2	2.5	4.4	5.7	3.1
Desánimo (ESAS)	1.8	3.7	2	1.9	2.7	1.8
Ansiedad (ESAS)	3.1	3.8	1.8	1.8	2.9	2
Astenia (ESAS)	2.75	5.1	3.8	3.6	5.4	4.5
HADS Ansiedad	5.58	5.83	3.83	4.84	5.32	3.94
HADS Depresión	3.5	3.66	2.42	4.53	6.21	4.77

PB-075

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN UN PACIENTE ADULTO CON RESULTADO INESPERADO. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

Vilaseca Creus, Xavier¹, Rámila Herrero, María Elena¹, Baena Diez, Nieves¹, Colobran Oriol, Roger², Blazquez Maña, Carmen María¹, Segura de la Torre, Laura¹, Piernas Pontanilla, Sonia¹, Gomez Nuñez, Marta¹, Navarro Martínez, Jose Ignacio¹, Muñoz Marin, María Luz¹, Roig Martínez, Immaculada¹

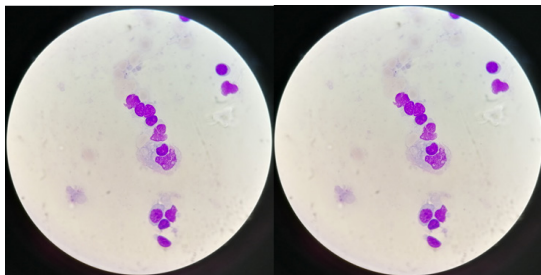
¹Hospital Universitari Parc Taulí; ²Hospital Universitari Vall Hebron

Introducción: El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP) o enfermedad de Duncan consiste en una inmunodeficiencia primaria secundaria a la mutación de SH2D1A (XLP de tipo 1) que codifica para la proteína SAP que, en condiciones normales, activa la vía de señalización SLAM implicada en el desarrollo y función de linfocitos T y NK. Las principales manifestaciones clínicas son en forma de

hemofagocitosis linfohistiocitaria (HLH), disgammaglobulinemia, síndrome linfoproliferativo o anemia aplásica. El HLH es un desorden inmunológico grave caracterizado por un fracaso multiorgánico secundario a una tormenta de citocinas. Cuando el HLH aparece en la edad adulta es, habitualmente, secundario a otro proceso concomitante como infecciones o neoplasias. El XLP que debuta en forma de HLH suele observarse en la infancia y en relación al virus Epstein-barr (VEB).

Caso clínico: Es el caso de un paciente varón de 56 años sin antecedentes familiares de interés y con antecedentes de neumonía a los 16 años y psoriasis de larga evolución en tratamiento con Guselkumab (Anticuerpo monoclonal anti IL23) desde 03/2019. Ingresó el 6/4/2021 por síndrome febril agudo sin foco aparente objetivándose en la exploración física diátesis cutánea y un estado general conservado. Analíticamente destacaba una pancitopenia severa (Hemoglobina de 75 g/L, Neutrófilos de $0 \times 10^9/L$ y plaquetas de $28 \times 10^9/L$), reticulopenia ($4.3 \times 10^9/L$), elevación de los reactantes de fase aguda y una función renal y hepática normal. Se realizó despistaje de la fiebre (cultivos, serologías víricas y pruebas de imagen) y se trató con antibiótico empírico de amplio espectro. El 15/04 se realizó biopsia de médula ósea demostrando una marcada hipocelularidad. Se diagnosticó de aplasia medular adquirida muy grave e inició tratamiento con timoglobulina (ATG), ciclosporina y corticoterapia el 27/04. Entre 48 y 72 horas antes del inicio del tratamiento y 24 horas después de iniciarlo, presentó un marcado empeoramiento del estado general con encamamiento las 24 horas, postración y fiebre persistente. Analíticamente persistía la pancitopenia severa, ferritina de 28286 ng/mL, LDH de 3614 U/L, Bilirrubina total de 8.6 mg/dL, Receptor soluble IL-2 de 7795 UI/mL, triglicéridos de 327 mg/dL y fibrinógeno de 1'6 g/L. A nivel radiológico apareció una esplenomegalia. Se repitió el estudio medular mostrando una médula ósea marcadamente hipocelular con abundantes histiocitos/macrófagos y con imágenes de hemofagocitosis (Imagen adjunta). Cumpliendo 7 de los 8 criterios diagnósticos propuestos por la Histiocyte Society se reorientó el caso como un síndrome hemofagocítico. Se suspendió la ATG y se instauró tratamiento según el protocolo HLH-04 con etopósido, ciclosporina e inmunoglobulinas. Como desencadenantes del HLH se descartaron causas infecciosas (incluyendo infección por VEB), neoplásicas y autoinmunitarias. Progresivamente recuperó el estado general, desapareció la fiebre y normalizó el hemograma. Ante la ausencia de trigger, se hizo el estudio molecular de HLH primario mediante NGS (Next generation sequencing) detectando una variante del gen SH2D1A con una ausencia de expresión de la proteína SAP. Se valoró como una variante patogénica que se identificó también en su madre y su hermana.

Resultados y conclusiones: Se trata de un paciente adulto que sufrió una aplasia medular y un primer episodio de HLH sin trigger objetivo. El estudio molecular posterior es concluyente con un XLP tipo 1. Presentamos el caso por la rareza del trastorno genético, el debut en la edad adulta y la ausencia de infección por VEB como desencadenante.



PB-076

REVISIÓN DE CASOS DE LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA A INFECCIONES VÍRICAS EN NUESTRO CENTRO

Cabrera Romero, Ana¹, Pimentel Villar, María Amparo¹, Almagro Torres, Francisca¹, López López, Juan Antonio¹

¹Hospital Universitario Jaén

Introducción: La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un trastorno poco frecuente, infradiagnosticado y con alta tasa de mortalidad. Se caracteriza por una actividad descontrolada del sistema histiocitario secundario a una activación masiva de linfocitos CD8 y macrófagos, produciendo citocinas que determinan un fracaso multiorgánico progresivo. Existe una forma hereditaria y otra secundaria a múltiples

entidades, especialmente a infecciones. Los criterios diagnósticos los ha definido la Sociedad de Histiocitosis (2004) y se basan en la clínica y en marcadores analíticos e inmunológicos, apoyándose en el estudio de la médula ósea. Es fundamental tratar la causa desencadenante, medidas de soporte y tratamiento dirigido con quimioterapia (protocolo LHH-2004).

Material y métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo de una serie de casos diagnosticados de LHH en nuestro centro en los últimos cinco años, encontrando tres casos, todos secundarios a infecciones víricas (n=3).

Caso 1: mujer de 19 años que acude a urgencias por dolor abdominal, siendo intervenida de apendicectomía y salpinguectomía derecha. Durante el postoperatorio presenta síndrome febril persistente y alteración del nivel de consciencia que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se realiza punción lumbar, siendo positiva para virus herpes simple tipo I. Posteriormente desarrolla alteraciones analíticas (citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia). Se realiza aspirado medular, observando diversas imágenes de hemofagocitosis (imagen 1) y dado que cumplía varios criterios diagnósticos de LHH se inicia tratamiento quimioterápico (QT), así como tratamiento antiviral. A las 72h la paciente presenta mejoría clínica y es trasladada a planta con evolución favorable.

Caso 2: mujer de 20 años que acude a urgencias por cuadro febril persistente. En analítica destaca neutropenia grave, anemia microcítica y elevación de enzimas hepáticas, por lo que ingresa para estudio. La paciente presenta una evolución tórpida, con fiebre elevada y empeoramiento de cifras hemoperiféricas, por lo que se realiza estudio medular observándose hemofagocitosis. Se solicitan serologías, con resultado positivo para Parvovirus B19. Al cumplir criterios diagnósticos de LHH, se inicia tratamiento QT, presentando una evolución favorable y siendo alta a las seis semanas.

Caso 3: mujer de 32 años, con antecedentes personales de síndrome de Turner, esteatosis hepática, diabetes mellitus y portadora de DAI. Consulta en urgencias por astenia, artromialgias, dolor abdominal y oliguria. Se diagnostica de enfermedad inflamatoria pélvica con absceso secundario y comienza a inestabilizarse hemodinámicamente, por lo que tiene que ser intervenida de urgencia e ingresa en UCI. Durante su estancia en la unidad presenta fallo multiorgánico (FMO) y analíticamente destacan anemia, trombopenia, patrón de colestasis y datos de coagulopatía. Comienza con picos febriles y se solicitan cultivos de bacterias y virus, con resultados positivos para citomegalovirus con más de 60.000 copias. Se inicia tratamiento dirigido antiviral, pero sin presentar mejoría clínica, por lo que se solicita aspirado medular, hallándose varias imágenes de hemofagocitosis. Ante la alta sospecha de síndrome hemofagocítico se inicia tratamiento QT con etopósido, ciclosporina y ciclofosfamida. Sin embargo, analíticamente continúa empeorando, clínicamente persiste FMO, las copias de CMV siguen aumentando y, finalmente, fallece.

Conclusiones:

- Debemos sospechar LHH ante un cuadro de fiebre persistente, fallo multiorgánico, alteraciones analíticas (citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia...) y detección de imágenes de hemofagocitosis en estudio medular.

- Detectar la causa desencadenante es fundamental para iniciar tratamiento dirigido, así como instaurar de forma precoz el protocolo establecido LHH-2004.

- Como factores comunes en estos tres casos podemos destacar el sexo mujer, la edad joven y la infección vírica como posible causa desencadenante.

TABLA 1.	CASO 1	CASO 2	CASO 3
SEXO	Mujer	Mujer	Mujer
EDAD	19 años	20 años	32 años
CAUSA DESENCADENANTE	Virus Herpes Simple 1	Parvovirus B19	Citomegalovirus
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Esplenomegalia	No	Sí	No
Citopenias: - Hemoglobina <9 g/dl - Plaquetas <100.000/mm ³ - Neutropenia <1.000/mm ³	Anemia + trombopenia	Anemia + neutropenia	Anemia + trombopenia

TABLA 1.	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Hiperferritinemia >500 µg/L	Sí > 2000	Sí > 2000	Sí > 2000
Hipofibrinogenemia <1.5g/l ó hipertrigliceridemia > 265 mg/dL	Hipofibrinogenemia + hipertrigliceridemia	Hipertrigliceridemia	Hipofibrinogenemia
CD25 soluble >2400 UI/mL	Sí (2633 UI/mL)	No	No se realiza
Actividad celular de las NK disminuida	-	-	-
Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios linfáticos o bazo	Sí, en médula ósea	Sí, en médula ósea	Sí, en médula ósea

PB-077

PROYECTO DIGITAL ONCO-NOOTRIC: PROGRAMA DE NUTRICIÓN Y BIENESTAR EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO MEDIANTE LA APP NOOTRIC.

Sánchez-Quiñones, Beatriz¹, Ibarra, Nataly¹, Isabel, Martorll², Alazne, Basterra De Santos², Amparo, Santamaría¹

¹Hospital Universitario Vinalopó; ²Nootric SL

Introducción: En plena era de la transformación digital de la Salud, es necesario implementar proyectos que mejoren la calidad de vida del paciente. Hemos puesto en marcha un estudio piloto, observacional y prospectivo, para conocer como la aplicación de apoyo nutricional y de actividad física, mediante la app móvil de NOOTRIC, podría mejorar la práctica clínica asistencial y la calidad de vida del paciente oncohematológico así como su autonomía.

Métodos: Desde Marzo 2022 y hasta mayo de 2022, se han incluido 20 pacientes oncohematológicos. Los criterios de inclusión han sido: a) adultos mayores de 18 años con diagnóstico de patología oncohematológica en tratamiento quimioterápico activo. Los criterios de exclusión según protocolo. Al inicio se hace una educación al paciente para manejar la App así como educación en la importancia de una buena alimentación y ejercicio físico. Se recogen datos demográficos, y clínico-biológicos de los pacientes.

El objetivo principal es conocer la efectividad del seguimiento del bienestar del pacientes oncohematológico a nivel nutricional y de actividad física utilizando nuevas tecnologías como la aplicación Nootric, en la práctica clínica habitual adaptada al paciente oncohematológico. Se desarrollaron protocolos de actuación en función de la gravedad de los posibles efectos adversos de la quimioterapia activa como náuseas, diarrea, etc, y según los grados de gravedad. Se establecieron alarmas para las hematólogas, para evitar ingresos y mejorar su calidad de vida.

Los objetivos secundarios son conocer el porcentaje de pacientes que mejoran su calidad de vida definida por la efectividad del manejo nutricional y ejercicio, así como por la tolerancia a los tratamientos quimioterápicos en los pacientes durante el tratamiento oncológico dentro de la práctica clínica habitual. Todo ello estará determinado por las variables de usabilidad, adherencia, eficiencia e impacto asistencial. El estudio fue aprobado por el CEIM del centro.

Resultados: Hemos incluido 20 pacientes. 10 mujeres y 11 hombres, con edades comprendidas entre 40 y 77 años. 4 no quisieron entrar. El diagnóstico en su mayoría eran linfomas y mielomas en tratamiento quimioterápico activo. El seguimiento en la actualidad es de 1 mes. Todos tenían un test clínico biológico en rango de la normalidad, excepto 3 que presentaban un índice de desnutrición en límite de la normalidad. En cuanto al impacto en calidad de vida y usabilidad se pueden observar en la Figura 1, donde se muestra la alta conectividad así como interacción con la nutricionista. Un paciente presentó toxicidad gastrointestinal grado II que fue resuelta. No fueron necesarias otras intervenciones a nivel médico.

Conclusión: La utilidad de programas específicos de nutrición y bienestar del paciente oncohematológico durante el tratamiento activo, ha mostrado una elevada usabilidad, una mejora en los conocimientos alimentarios y la percepción de la calidad de vida en más del 80% de los pacientes. No se observó empeoramiento clínico biológico en términos de nutrición. En los próximos meses de seguimiento, podremos obtener más datos, para conocer la utilidad de este programa en paciente oncohematológico



DETALLE DE USO POR MES

Desde:	11/4/21
Hasta:	16/5/22

ACTIVACIONES POR MES

Mes	Activaciones
abr-22	10
may-22	11

ACCIONES

Acción	Número
Interacción con receta (Pet. Cambio /Detalle)	2654
Fotos de comida subidas para valoración del nutri	121
Feedback Recetas al Nutri (Valoración / Comentario / Hecha)	749
Accesos al Chat con nutricionista	917
Formación cognitivo-conductual (video-guías y retos)	294
Puntos de gamificación conseguidos	9530
Ejercicios Visualizados	333
Acceso al Buscador de Recetas	168

Figura 1. Usabilidad de la app por pacientes oncohematológicas.

PB-078

MUCORMICOSIS: UN RETO ACTUAL PARA LA MEDICINA

Rosado Sierra, B¹, Muñoz Egea, MC¹, Navas Clamente, I¹, Domínguez Franjo, MP¹, Salvatierra Calderón, G¹, Velasco Valdazo, A¹, Urbina Prieto, R¹, González Medina, J¹, Menéndez Cuevas, M¹, Llamas Sillero, P², Miranda Castillo, C¹

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La mucormicosis es una micosis causada por un grupo de hongos patógenos oportunistas que pertenecen al *subphylum Mucoromycotina* (antes clase *Zygomycetes*), del orden Mucorales. Se caracterizan por la rápida invasión de los vasos sanguíneos y de otros órganos o estructuras adyacentes.

La mayoría de los hongos Mucorales tienen un hábitat ubicuo. Se aíslan con frecuencia del suelo y materia orgánica en descomposición, lo cual explica la vía de entrada para los casos gastrointestinales. Este tipo de hongos se encuentra también en el ambiente (aire) y la inhalación de las esporangiosporas genera los casos rinocerebrales, sinusales y pulmonares, así como algunos cuadros de hipersensibilidad alérgica (rinitis, alveolitis y asma).

Es una entidad relativamente rara, pero se sabe que ha tenido un aumento significativo en las dos últimas décadas. En la práctica clínica, plantea a menudo problemas diagnósticos y terapéuticos que precisan una rápida resolución. Su curso es fatal hasta en 95% de los casos.

Las enfermedades hematológicas son el segundo factor de predisposición de la mucormicosis, por detrás de la Diabetes mellitus.

Nuestro objetivo es poder describir formas de presentación, factores de riesgo, morbilidad y mortalidad asociados a mucormicosis en pacientes inmunodeprimidos.

Métodos: En el estudio se incluyen pacientes diagnosticados de Mucormicosis en el Hospital Universitario Rey Juan Carlos entre Enero 2020 y Enero 2022. Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo.

Resultados: Se recogen un total de 3 pacientes con edades entre los 65-77 años. Los 3 pacientes se encontraban en tratamiento activo. La primera paciente era una paciente diagnosticada de Linfoma No Hodgkin en remisión completa y diabética. Los otros dos pacientes estaban diagnosticados de Leucemia Mieloide Aguda sin haber alcanzado remisión completa, en tratamiento activo con agentes hipometilantes. En los 3 casos la presentación fue un cuadro rinocerebral. El diagnóstico de mucormicosis se basó en la identificación de organismos en el tejido mediante histopatología con confirmación microbiológica de cultivo. El diagnóstico microbiológico fue realizado mediante la observación directa macroscópica en agar Dextrosa Sabouraud y microscópica a 10x empleando azul de algodón Lactofenol. El diagnóstico se confirmó en dos de los casos tanto por histopatología como cultivo microbiológico, identificándose 1 *Rhizopus sp.* y 1 *Rhizopus microsporus complex*. En uno de los casos sólo fue posible la identificación mediante histopatología.

La evolución en los 3 fue tórpida y rápida desde el inicio de los síntomas. Algo más agresiva en la primera paciente pese a no estar neutropénica a diferencia de los otros 2, que habían ingresado por neutropenia febril.

Los 3 pacientes iniciaron tratamiento con anfotericina B a altas dosis (5mg/kg/día) ante la sospecha diagnóstica, 2 de ellos asociaron voriconazol y se sometieron a un desbridamiento quirúrgico ampliado. En el tercer paciente se desestimó la cirugía por decisión propia y se decidió asociar posaconazol.

Finalmente los 3 pacientes fallecieron a los pocos días del diagnóstico.

Conclusiones: La mucormicosis es una enfermedad con elevada morbimortalidad pese a los avances adquiridos en el diagnóstico y tratamiento. Estas infecciones deben manejarse con un enfoque multidisciplinar siendo la clave en estos casos el abordaje precoz frente a la mínima sospecha diagnóstica.

Además de la propia actividad del hongo y del tratamiento antimicótico, se deberá de tener en cuenta al propio huésped, a su sistema inmunitario y situación de la enfermedad médica subyacente.

SEHH - SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PB-079

AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE, A PROPÓSITO DE UN CASO

Del Campo Balguerías, Gonzalo¹, Bobes Fernández, Alejandro¹, Bolaños Calderón, Estefanía¹, Ortiz Cañas, Paloma¹, Estival Monteliú, Pablo¹, Gulino, Horacio Martín¹, Escribano Serrat, Silvia¹, Melo Arias, Andrés¹, Cucharero Martín, Javier¹, Hervás González, Irene¹, Silva Iturralde, Carlos¹, Benavente Cuesta, Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: la leucemia linfática crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo crónico que suele cursar con esplenomegalia, adenopatías y linfocitosis. La infiltración orgánica del sistema nervioso central (SNC) es poco frecuente, y las manifestaciones clínicas secundarias a la misma, son extremadamente raras en el curso de la enfermedad (

Métodos: presentamos un caso de un hombre de 69 a con diagnóstico en 2006 de LLC RAI I Binet A con triplicación del cromosoma 12 y 19 que estaba en seguimiento por nuestro servicio. En diciembre de 2021 comenzó con clínica neurológica consistente en cefalea, amnesia, hipoacusia bilateral e inestabilidad de la marcha. Se realizó tomografía axial computerizada (TC) y resonancia magnética (RM) de cráneo objetivándose múltiples focos lesivos supra e infratentoriales de origen leptomeníngeo con infiltración parenquimatosa y componente hemorrágico asociado. Se realizó además punción lumbar e inmunofenotipo en líquido cefalorraquídeo (LCR) con hallazgo de linfocitosis con un 100 % de linfocitos B monoclonales con fenotipo de LLC. Con los hallazgos descritos se revisó la literatura reciente concluyendo que los pacientes con afectación del SNC por LLC parecen tener buena respuesta a inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton (ITKs).

Resultados: paciente inicia tratamiento con Ibrutinib 420 mg/24 h junto con administración de 5 dosis de terapia intratecal (citarabina, metotrexato e hidrocortisona). Al mes del inicio del tratamiento presentó cefalea frontotemporal derecha y debilidad de MID. Se realizó nuevo TC y RMN con práctica desaparición de las lesiones previamente descritas (persistiendo únicamente dos lesiones en ambas regiones silvianas con disminución de tamaño) pero aparición de hematoma subdural crónico frontoparietal izdo. Debido a dicha hemorragia, se suspendió Ibrutinib durante 10 días y tras la resolución de la clínica y la evidencia de estabilidad del hematoma, se decidió cambio de ITK a Acalabrutinib 100 mg/12 h. A los 3 meses se realizó reevaluación con RM en la que se objetivó estabilidad de las dos lesiones remanentes y práctica resolución del hematoma subdural. No se han objetivado otras complicaciones asociadas al tratamiento.

Conclusión: en la revisión realizada de la literatura y con la experiencia del caso presentado, los inhibidores de tirosin quinasa de bruton (ITKs) parecen ser una alternativa terapéutica aceptable para los casos de LLC con afectación del SNC. No se ha demostrado que las alteraciones citogenéticas se relacionen con mayor incidencia de afectación

del SNC, aunque en nuestro caso el paciente presentaba triplicación del cromosoma 12 y 19, lo que podría estar relacionado. A pesar de que la afectación neurológica por LLC es extremadamente rara, es una entidad que debe ser siempre tenida en cuenta en pacientes con clínica neurológica y diagnóstico de LLC. El diagnóstico de infiltración de SNC por LLC debe incluir una exploración neurológica completa, la realización de RM y la demostración por morfología y citometría de flujo de células con fenotipo LLC en el LCR.

PB-080

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON ACALABRUTINIB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LLC

Jimenez Moreno, Maria¹, De Leon Marcano, Emil¹, Pimentel Villar, Maria Amparo¹, Almagro Torres, Francisca¹

¹Complejo hospitalario de Jaén

Introducción: Acalabrutinib se trata de un fármaco inhibidor de la Tirosin quinasa de Bruton (BTK) de reciente aprobación como tratamiento de pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC). Los inhibidores de la BTK (IBTK) de 2ª generación proporcionan una inhibición más selectiva de BTK, siendo por tanto, tan eficaces como ibrutinib, añadiendo mejor perfil seguridad. Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LLC en 1º línea o 2º línea en recaída/refractarios o intolerantes a otro inhibidor de BTK.

Objetivos: El objetivo de este estudio es analizar eficacia y seguridad del tratamiento con Acalabrutinib en pacientes con LLC.

Material y métodos: Se ha realizado un análisis observacional prospectivo en los años 2021-2022 de pacientes con LLC que incluye aquellos bajo tratamiento con Acalaibrutinib, analizando parámetros como sistema de estadificación (RAI y Binet), estudio molecular, seguridad del tratamiento y respuesta alcanzada.

Resultados: Se han recogido datos de 5 pacientes, con edades comprendidas entre los 69 y 89 años, de ellos 2 han sido mujeres y 3 varones. Entre los antecedentes personales todos ellos comparten padecer de hipertensión arterial (HTA). Según los índices de estadiaje RAI y Binet encontramos 3 pacientes con Binet C y RAI 4, otro de ellos Binet B y RAI 3; y otro con Binet B y RAI 2. Añadiendo información pronóstica se estudió el estado mutacional de IGHV y la presencia de mutación de TP53; el 1er caso presentaba mutación TP53, sin mutación del IGHV; el 2º caso, no presentaba mutación de TP53, sí de IGHV; el 3er y 4º caso, no presentaban mutación de IGHV ni TP53; el quinto caso, por el contrario, presentaba mutación en ambos. La elección del tratamiento se realizó basándonos en el perfil del paciente, bien por AP de HTA o por refractariedad a otro IBTK, encontrando 3 pacientes en tratamiento con Acalabrutinib en 1ª línea y 2, tras recaída/intolerancia a otro IBTK. Hasta la actualidad, todos han presentado buena tolerancia, sin necesidad de suspensión de tratamiento ni reajuste de dosis. Aunque la mediana de seguimiento de este estudio es muy corta, a día de hoy, todos presentan enfermedad estable con buena respuesta tras inicio de tratamiento.

Conclusión: Este estudio avala los resultados obtenidos tras el estudio ASCEND y ELEVATE TN que evalúan la eficacia y seguridad de acalabrutinib en la LLC, mostrando acalabrutinib beneficio en lo referente a supervivencia libre de progresión. En nuestro estudio, se comprueba la seguridad y buena tolerancia del tratamiento, destacando sobre todo el perfil de pacientes con antecedentes de HTA, en contraposición con otros IBTK que agravan dicha patología.

TABLA 1: Resumen de resultados

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5
EDAD	89 años	83 años	76 años	80 años	69 años
SEXO	Varón	Varón	Mujer	Varón	Mujer
AP	HTA HBP	Flutter auricular Insuficiencia aórtica Cardiopatía hipertensiva	HTA EPOC DM tipo 2	HTA Ca. Próstata	HTA DM tipo 2

TABLA 1: Resumen de resultados

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5
ESTADÍO	Binet C Rai 4 IPI Muy Alto	Binet B RAI 3 IPI Alto riesgo	Binet C RAI 4 IPI Alto riesgo	Binet C RAI 4 IPI alto	Binet B RAI 2 IPI muy alto
TP53/ IGHV	Mut. TP53 No mut. IGHV	No mut TP53 Mut IGHV	No mut TP53 No mut IGHV	No mut TP53 No mut IGHV	Mut TP53 Mut IGHV
TTO PREVIO	No	Si	Si	No	No
INICIO ACAL- ABRUTI- NIB	Diciem- bre 2021	Diciembre 2021	Noviem- bre 2021	Febrero 2022	Abril 2022
TOXICI- DAD	No	No	No	No	No
RESPUES- TA ALCA- NZADA	Buena re- spuesta	Buena respuesta	Buena respuesta	Buena respuesta	Buena re- spuesta

Nota: HTA: Hipertensión arterial; HBP: hiperplasia benigna de próstata; IPI: índice pronóstico internacional; DM: Diabetes Mellitus; Mut: Mutación

PB-081

OBINUTUZUMAB- VENETOCLAX: PERFIL DE SEGURIDAD CON LAS PRIMERAS INFUSIONES

Daválos, Carlos Alberto¹, Chávez, Mária Paula¹, Torres, Juan¹, Carballo, David², Andres, Noelia¹, Serrano, Laura¹, Escorcio, Dianis¹, Méndez, Graciela¹, Garcia, Pilar³, Fernández, Rubén¹, Hernando, Adriana¹, Chamorro, Pablo¹, Robles, Verónica¹, Fernández, Carmen¹, González, Esther⁴

¹Hospital Universitario de Cabueñes; ²ISPA Instituto de Investigación Sanitaria del principado de Asturias; ³Hospital Universitario de Cabueñes; ⁴Hospital Universitario de Cabueñes, ISPA Instituto de Investigación Sanitaria del principado de Asturias

Introducción: En los últimos 10 años, el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) ha sufrido una auténtica revolución precedida de la identificación de dianas terapéuticas específicas y variables biológicas, como sin el estado mutacional de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV), las alteraciones en el gen TP53 y las alteraciones citogenéticas detectadas.

El tratamiento administrado a cada paciente varía en función de la edad y las comorbilidades. Los objetivos del tratamiento son obtener una respuesta profunda y prolongada, que se traduzca en alargar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a expensas de producir la mínima toxicidad. Por eso es importante nuevos esquemas de duración fija y con un perfil de toxicidad aceptable para pacientes mayores que aún conservan una calidad de vida aceptable.

Objetivo: Describir y Analizar los eventos adversos del tratamiento con Obinutuzumab-Venetoclax en pacientes con LLC en primera línea.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que recibieron esquema Obinutuzumab-Venetoclax en el periodo de 15 marzo a 15 mayo del 2022. Los datos se obtuvieron de la Historia clínica informatizada "SELENE".

Resultados: El tratamiento lo recibieron tres pacientes; edad media 70 años, 2 hombres/1 mujer. Criterios de inicio de tratamiento: 2 pacientes aumento progresivo del tamaño del bazo con citopenias y 1 paciente presencia de bloques adenopáticos en abdomen. Todos presentaban estudio mutacional con IGHV mutadas y estudios citogenéticos con ausencia del TP53. Comorbilidades previas: 2 de los pacientes presentan antecedentes cardiovasculares: hipertensión arterial, fibrilación auricular y uno de ellos además presenta cardiopatía isquémica. Todos se les solicitó ecocordio estando todos los parámetros dentro

de valores normales. Eventos adversos en la administración del Obinutuzumab: 2 pacientes presentaron reacciones infusionales el primer día de la infusión, una Grado 1: en forma de cortejo neurovegetativo con náuseas que cedió con antieméticos y otra Grado 2 presentó dolor torácico en relación a su antecedente de cardiopatía isquémica, casi al finalizar la infusión, con recuperación espontánea y posterior finalización de la administración del esquema. Se pudo asociar venetoclax en el día 22 del ciclo 1 del obinutuzumab y continuar el calendario de ajuste de dosis del venetoclax sin problemas clínicos ni analíticos, sin necesidad de ajuste de dosis. No se describen por el momentos más eventos adversos en los siguientes ciclos

Conclusiones: Se necesitan nuevos tratamientos o nuevas combinaciones con el objetivo de obtener respuestas profundas y duraderas con la mínima toxicidad posible. Los esquemas con una duración fija de tratamiento podrían ser una vía para minimizar la toxicidad al mantener al paciente libre de tratamiento y, por lo tanto, libre de los efectos adversos relacionados con el propio fármaco. Además, la valoración de la afectación emocional constituye unaparte esencial de los cuidados de estos pacientes. De cara a la elección del tratamiento más adecuado en primera línea habría que tener en cuenta el perfil de toxicidad y criterios de eficiencia. Así en pacientes con LLC con comorbilidades y frágiles, como primera línea de tratamiento puede posicionarse obinutuzumab- venetoclax y sus eventos adversos son fácilmente manejables (reacciones infusionales/obinutuzumb; escalada de dosis fundamental en el manejo del venetoclax)

PB-082

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN VENETOCLAX CON OBINUTUZUMAB EN 1º LÍNEA EN PACIENTES CON LLC EN NUESTRO CENTRO

Jimenez Moreno, Maria¹, Colacio Moyano, Enrique¹, De Leon Marcano, Emil¹, Cabrera Romero, Ana¹, Flores Gonzalez, Juan Carlos¹

¹Complejo hospitalario de Jaén

Introducción: Actualmente en la Leucemia Linfática Crónica (LLC) hay un cambio de paradigma ante la llegada de los inhibidores de BTK y BCL-2, tanto en monoterapia, como en combinación con anti-CD20. Recientemente se ha aprobado la combinación Venetoclax con Obinutuzumab (VEN+O) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo, basado en el ensayo clínico CLL-14. El esquema de tratamiento consiste en la administración de 12 ciclos de 28 días de duración. En general, los efectos adversos más observados neutropenia, trombocitopenia, reacción infusional, alteraciones gastrointestinales y pirexia.

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad del tratamiento con Venetoclax+ Obinutuzumab en 1º línea en pacientes con diagnóstico de LLC.

Material y métodos: Análisis observacional y prospectivo desde diciembre 2021 hasta mayo 2022 con inclusión de pacientes con diagnóstico de LLC con perfil fit e inicio de tratamiento en 1º línea con VEN+O.

Resultados: Se analizaron 2 pacientes con diagnóstico de LLC < 70 años con inicio de VEN+O como tratamiento de 1º línea en nuestro centro. Los casos fueron un varón de 66 años y una mujer de 61 años. Según los sistemas de estratificación RAI y BINET encontramos el primer caso con Binet B y RAI 2, y el segundo con Binet C y RAI 4. En cuanto al estudio molecular, ambos pacientes, presentaban mutaciones de buen pronóstico: TP53 no mutado e IGHV mutado. Ante cumplimiento de criterios de inicio de tratamiento, se inició tratamiento en abril y mayo de 2022 respectivamente, sin presentar efectos adversos de gravedad, ni datos ni clínica de síndrome de lisis tumoral (SLT). Tan solo, la segunda paciente presentó pancitopenia moderada que requirió suspensión transitoria de tratamiento, pudiendo reiniciar posteriormente de nuevo, sin incidencias.

Conclusión: Los resultados de este estudio avalan los resultados de seguridad descritos en el ensayo clínico CLL-14. La neutropenia es el efecto secundario más relevante en la combinación de VEN+O, si bien no se asocia con un incremento de complicaciones infecciosas, con buen manejo ambulatorio y resolución con interrupción transitoria del tratamiento. El SLT es un riesgo conocido al iniciar el tratamiento con Venetoclax y motivo por el cual este fármaco se administra con una escalada de dosis. Se ha observado una disminución del riesgo SLT por la administración inicial de Obinutuzumab, para posteriormente administrar Venetoclax. Por último, recalcar la buena adherencia al tratamiento, por su posología oral, con disminución de tasas de hospitalizaciones con manejo ambulatorio de posibles efectos adversos.

TABLA 1: Resumen de Resultados.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2
EDAD	66 años	61 años
SEXO	Varón	Mujer
ESTADÍO	Binet B RAI 2	Binet C RAI 4
TP53/IGHV	No mut TP53 Mut IGHV	No mut TP53 Mut IGHV
FECHA DIAGNÓSTICO	Enero 2019	Marzo 2022
INICIO DE TRATAMIENTO	Abril 2022	Mayo 2022
EFFECTOS ADVERSOS	No	Pancitopenia transitoria

SEHH - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

PB-083

EXPRESIÓN DEL ANTÍGENO KELL EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Villegas, Carolina¹, López-Pavía, María De La Encarnación¹, Mompel, Olga¹, Játiva, Cristina¹, Cámara, Asunción¹, Amorós, Carmen¹, Castellot, Ana¹, Vidal, Elena¹, Linares, Mariano¹

¹Consortio Hospital General Universitario De Valencia

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por la proliferación clonal de las células madre hematopoyéticas, mielodisplasia, hematopoyesis ineficaz, citopenias y alteraciones genéticas recurrentes. Estas últimas son los terceros más potentes en desencadenar una reacción inmune, después de los del grupo ABO y Rh. Los anticuerpos contra este sistema producen reacciones hemolíticas transfusionales y enfermedad hemolítica del recién nacido. El gen *KEL* se encuentra en el cromosoma 7 (7q33) y contiene 19 exones. El antígeno K (*KEL1*) tiene una prevalencia variable, 9% en personas nativas de Europa, cerca del 1,5% en personas nativas de África, y es raro en el sudeste asiático.

Dada la prevalencia de la alteración en el cromosoma 7 en los pacientes con SMD, así como la presencia de hematopoyesis ineficaz en estas entidades, nos planteamos la posibilidad de que la expresión del antígeno Kell podría verse afectada respecto a la población general.

Métodos: Se ha revisado la información de 447 pacientes con diagnóstico de SMD entre el 1 de Diciembre de 1990 hasta el 31 de Diciembre de 2020, en el sistema de gestión de banco de sangre, e-Delphyn en nuestro centro. La determinación del antígeno Kell se ha llevado a cabo mediante el uso de tarjetas de gel para fenotipo extendido Rh y Kell de Ortho-Clinical Diagnostics®. Por otro lado hemos analizado la información sobre la expresión del antígeno Kell en 1359 donantes sanos según los datos remitidos desde el Centro de Transfusiones de la Comunidad Valenciana, para ser usados como grupo control. El análisis estadístico se ha realizado mediante el test de Fisher a través del programa SPSS, versión 21.

Resultado: La información sobre la expresión del antígeno Kell estaba disponible en 188 de los 447 pacientes con SMD (42.1%), de los cuales 9 (4,8%) lo tenían presente. En cuanto al estudio del grupo control de donantes sanos, se detectó positividad para el antígeno Kell en 102 pacientes (8.1%) del total de 1359 donantes revisados. La comparación entre el grupo de sanos y enfermos no fue significativa ($P=0.23$).

Conclusiones: La frecuencia de expresión del antígeno Kell en nuestra serie, aunque menor en porcentaje, no mostró diferencias significativas respecto a la población general. La displasia que presentan los pacientes con SMD no parece afectar a la expresión del antígeno Kell.

PB-084

AMPLIFICACIONES DE MYC Y MLL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: UNA SERIE DE CASOS

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) y el síndrome mielodisplásico (SMD) son dos grupos de neoplasias malignas con origen en los precursores hematopoyéticos de linaje mieloide. Se caracterizan por presentar alteraciones citogenéticas, las cuales se han convertido en un punto clave en cuanto al diagnóstico, el manejo y el pronóstico de estas neoplasias.

Las amplificaciones de los oncogenes *MYC* y *MLL* aparecen en <1% de casos de LMA y SMD. Estas alteraciones pueden presentarse en forma de dobles diminutos (dmin), anillo cromosómico (r) o regiones de tinción homogénea (hr). Las amplificaciones de *MYC* y *MLL* se han relacionado con aumento de la proliferación celular y el metabolismo, con cariotipos complejos y con mala respuesta al tratamiento.

Métodos: Exponemos 4 pacientes diagnosticados en nuestro centro desde 2019 hasta 2022 de LMA (n= 3) y SMD (n= 1) con amplificaciones en *MYC* y *MLL*. Se analizaron las muestras de médula ósea en el laboratorio local, extrayéndose los datos de inmunofenotipo por citometría de flujo, análisis citogenético y molecular. Todos los casos se discutieron en Comité de Diagnóstico Integrado.

Resultados: Las características del inmunofenotipo, citogenética y estudio molecular se muestran en la Figura 1.

Caso 1: Una mujer de 67 años con antecedentes de carcinoma de mama tratado 9 años antes con quimioterapia y cirugía fue diagnosticada de LMA secundaria a tratamiento con componente monoblástico y cariotipo complejo. Tras manejo con esquema FLAG-Ida recibió 4 dosis de Azacitidina al no alcanzar la respuesta esperada. La paciente falleció en menos de un año desde el diagnóstico.

Caso 2: Un varón de 77 años con historia de factores de riesgo cardiovascular fue diagnosticado de SMD con displasia trilineal y exceso de blastos. Tras 6 ciclos de Azacitidina el paciente presentó transformación a LMA falleciendo dos años después del diagnóstico.

Caso 3: Una mujer de 94 años hipertensa y dislipémica fue diagnosticada de LMA asociada a cambios displásicos. Se decidió manejo conservador, falleciendo después de 30 días desde el diagnóstico.

Caso 4: Un varón de 59 años fue diagnosticado de LMA monoblástica tras realizarse una analítica preoperatoria. Se inició terapia con esquema 3 + 7 y consolidación con ARA-C, estando el paciente en remisión pendiente de trasplante alogénico. Los resultados del análisis citogenético con cariotipo y FISH del paciente se muestran en la Figura 2.

Conclusión: Los casos expuestos muestran como las amplificaciones de *MYC* y *MLL* en LMA y SMD se pueden manifestar en forma de DNA extracromosómico como dobles minutos, *homogeneously staining regions* o marcadores cromosómicos. Los casos descritos, excepto uno, muestran su asociación a cariotipos complejos y a una evolución desfavorable de la enfermedad. La combinación de las diferentes técnicas diagnósticas es esencial para la sospecha y detección de estas alteraciones citogenéticas.

	Inmunofenotipo	Citogenética ⁽¹⁾	FISH ⁽²⁾	Mutational, molecular study and NGS ⁽³⁾
Caso 1	Células de linaje mieloide (57%) CD34+ CD117+ CD45+ CD113+ CD33+ CD56+ CD58+ HE ADIR (47%), MPO+ 21% Células de linaje monocítico (29%) CD14+ CD117+ CD45+ CD13+ CD33+ CD64+ CD118+ CD124+ HE ADIR+ CD14+ 20%, CD15+ 60%, CD34+ CD58+ CD38+ TdT+ MPO-	47, XX, del(1)(q13q33), +8, t(7)(q10), -2mar, -20del(15)	Amplificación MLL (100%) Deleción 5q (100%) Deleción TP53 (100%)	Panel NGS: Reordenamiento RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO) Reordenamiento CBFB-MTH11 ⁽⁴⁾
Caso 2	Rango de maduración displásica en las células de linaje mieloide CD14+ CD117+ CD13+ CD45+ CD45b+ CD64+ 3%	45, X, -Y, del(3)(q22), del(5)(q13q33), del(7)(q21)-10, mar(9)(46, XY)(8)	Deleción 5q (58%) Deleción 7q (66%) Amplificación MLL (10%)	Panel NGS: Mutación DNMT3A ⁽⁵⁾ VAF 39% Mutación TP53 ⁽⁶⁾ VAF 49% Mutación TP53 ⁽⁷⁾ VAF 51,7%
Caso 3	Rango de maduración displásica en las células de linaje mieloide (60%) CD14+ CD117+ CD13+ CD33+ CD64 HE ADIR+ CD7+ 68% MPO- 22%	(7 poblaciones) 44, X, -X, -3, del(1)(q22), del(2)(p23) hat(4)(11) del(2)(p23), del(5)(q13q33), del(7)(q10), -8, -10, inv(1)(q23), 17, -20del(12)	Deleción 5q (78%) Deleción 7q (77%) Monosomía 17 (75%)	Panel NGS: Mutación DNMT3A ⁽⁵⁾ VAF 65,7% Mutación TP53 ⁽⁶⁾ VAF 38,1%
Caso 4	Subpoblaciones con diferentes estadios de maduración de linaje monocítico (49%) 31% CD45+ CD13+ CD117+ CD33+ CD64+ 30% CD45+ CD13+ CD117+ CD33+ CD64+ 31% CD45+ CD13+ CD117+ CD33+ CD64+ Toda la población con MPO+ del(15)(q21), CD15+, CD71+, CD56+, CD57+ TdT-	48, XY, -10, -mar(20)	Amplificación MYC (96%)	Panel NGS: Mutación NR4A3 ⁽⁸⁾ VAF 12,27% Mutación NR4A3 ⁽⁹⁾ VAF 11,21% Mutación NR4A3 ⁽¹⁰⁾ VAF 9,89% Mutación DNMT3A ⁽⁵⁾ VAF 42,26% Mutación TP53 ⁽⁶⁾ VAF 44,7%

Figura 1. (1) Citogenética de banda convencional, se muestran los cariotipos; (2) Hibridación in situ de fluorescencia realizada en células de médula ósea en interfase; (3) Next generation sequencing; (4) Otras mutaciones analizadas y no encontradas en el Caso 1 fueron FLT3, NPM1, CEBPA; (5) Variante alélica frequency; (6) Otras mutaciones analizadas y no encontradas en el Caso 3 fueron CEBPA, FLT3, NPM1, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MTH11; (8) Otras mutaciones analizadas y no encontradas en el Caso 4 fueron CEBPA, PML-RARα(1)(12):17, FLT3, NPM1, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MTH11.

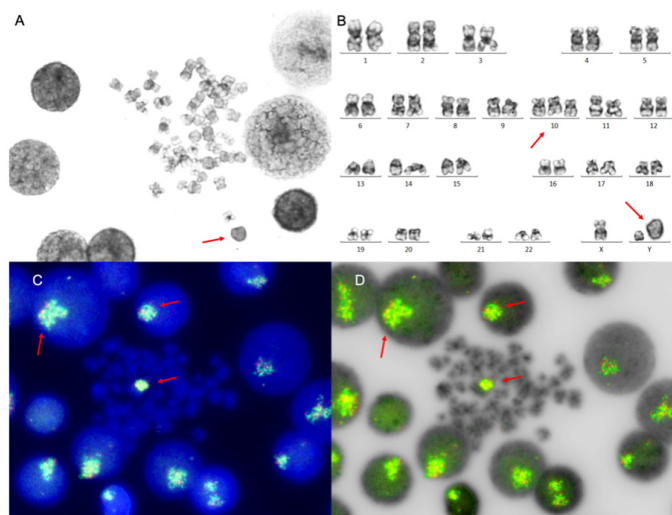


Figura 2. (A) Imágenes correspondientes al Caso 4. Núcleos en interfase donde se muestra señalado con la flecha el cromosoma marcador. (B) Cariotipo en médula ósea donde pueden observarse señalados con flechas la trisomía del cromosoma 10 y el cromosoma marcador. (C y D) Dos imágenes de FISH realizado en núcleos en interfase en médula ósea donde en color verde y señalado por flechas podemos observar la amplificación de MYC.

todo asociada al SMD-EB. Se considera de alto riesgo por la asociación con citogenética adversa, citopenias y progenitores inmaduros de localización atípica con mayor porcentaje de blastos en sangre periférica. El tratamiento se orientó como una LMA NPM1+, pero dado el mal pronóstico del cuadro, surge la discusión con la elección de un esquema de QT intensiva que incluyera alo-TPH inicial.

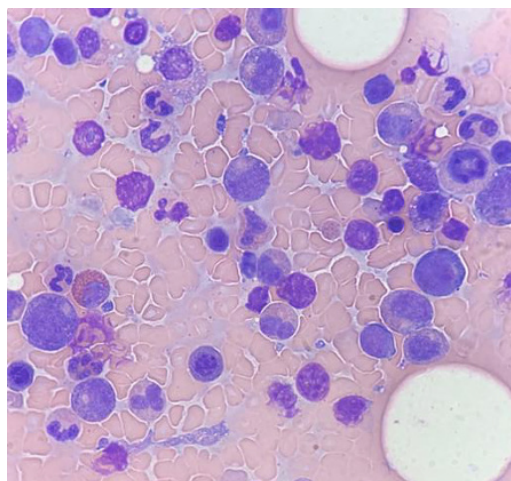


Imagen 1. 3º AMO. Presencia de diseritropoyesis y mieloblastos.

PB-085

PANCITOPENIA SECUNDARIA A SMD-EB2 Y MUTACIÓN NPM1

Ortega Nadal, P¹, Morales Ruiz, Y¹, Peri, VL¹, Fernández Martín, R¹, Lemes Quintana, C¹, Guedes Mesa, S¹, Caballero Gómez, M¹, Afonso Martínez, JL¹, Becerra Jorge, N¹, Morales Espino, E¹, González San Miguel, JD¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: A pesar del creciente desarrollo de las pruebas con valor diagnóstico y pronóstico, existen cuadros hematológicos con características intermedias difíciles de clasificar y estratificar. Presentamos el caso de una paciente con pancitopenia grave de debut, diagnosticada de síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB2) y mutación NPM1.

Caso: Paciente mujer de 62 años con astenia de meses de evolución que debuta con pancitopenia grave (Hb 6.2 g/dL, leucocitos 1700/mm³, neutrófilos 700/mm³, plaquetas 16.000/mm³) y frotis con 7% de mieloblastos. Bioquímica, coagulación y serología vírica normales. TAC completo normal. Hemograma previo 6 meses antes normal. Precisa tres AMO, y dos BMO para el diagnóstico. 1º AMO: Inconcluyente por escasez de material hematopoyético, BMO: MO hiper celular con incremento de las 3 series, predominio de formas inmaduras y rasgos de diseritropoyesis y dismegacariopoyesis. Mielofibrosis reticulínica grado 2. Por IH CD34, CD117 y TdT+ sin incremento del nº de blastos. 2º AMO: 18% de mieloblastos y resto de serie granulocítica con madurez conservada, sin rasgos displásicos. Ausencia de series eritroide y megacariocítica valorables. 3º AMO: 16% de mieloblastos sin bastones ni astillas. Serie eritroide con rasgos diseritropoyéticos profundos (alteraciones de la distribución de la Hb, punteado basófilo grueso, gemaciones nucleares). Se informa como SMD-EB2. BMO con predominio de series grano y megacariocítica, esta última con rasgos displásicos (micromegacariocitos, y núcleos hipolobulados), 5% de blastos CD34+ y mielofibrosis grado 2 (moderada). Cariotipo normal. Biología molecular: NPM1 mutada. Mutaciones driver SMPC (JAK2, MPL, BCR-ABL) negativas. Por NGSNPM1 (22.9%),DNMT3A (VAF 31.7%) y TET2 (VAF 2.8%) mutados. Diagnóstico final de SMD-EB2 al no cumplir criterio morfológico de LMA, IPSS-R alto riesgo. Tras búsqueda bibliográfica y consulta a expertos, se decidió quimioterapia (QT) intensiva según protocolo PETHEMA LMA NPM1 2017, en lugar de esquema para SMD de alto riesgo con aloTPH. Mala tolerancia al 3+7 (Idarrubicina + Citarabina) con shock séptico por *P. Aeruginosa multiR*, siendo éxitus el día +17.

Discusión: Las mutaciones somáticas no están incluidas en los índices pronósticos actuales de los SMD. La infrecuente asociación de NPM1 mutada confiere peor pronóstico a los SMD por la rápida evolución a LMA. Las mutaciones en TET2 y DNMT3A son más frecuentes y tienen impacto en la SG neutro y malo respectivamente. La fibrosis medular no la atribuimos a un SMPC tipo mielofibrosis, por la ausencia de alteraciones previas en el hemograma y por cumplir criterios de SMD, ni a una panmielosis por el bajo recuento de blastos. Existe una incidencia del 17% de fibrosis reticulínica grados 2-3 en los SMD, sobre

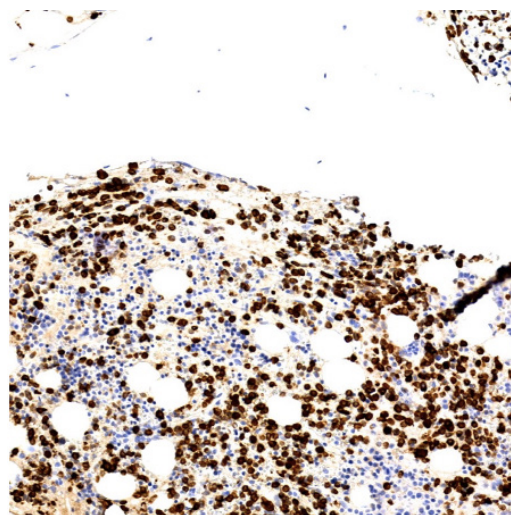


Imagen 2. 3ª BMO. Predominio de serie granulocítica, MPO+.

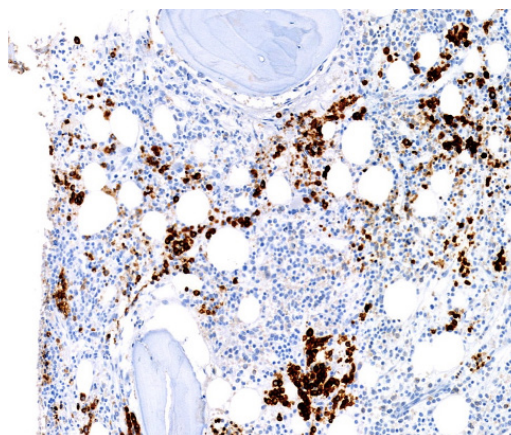


Imagen 3. 3ª BMO. Disminución de serie eritroide, CD71+.

SEHH - SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

PB-086

EXPERIENCIA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LAS ISLAS BALEARES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH) EN MIELOFIBROSIS (MF).

Díaz Carbonero, Javier Octavio¹, Medina Guerrero, Elena¹, Bento de Miguel, Leyre¹, López Andrade, Bernardo¹, Lo Riso, Laura¹, Novo García, Andrés¹, Jiménez Moya, María¹, Gómez Fernández, Paula¹, Montolio Chiva, Sara¹, Alonso Carballo, Aser¹, Horrillo Orejudo, Angel¹, García Maño, Lucía¹, Sánchez Raga, José María¹, Sampol Mayol, Antonia¹, Durán Pastor, María Antonia¹

¹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: El Alo-TPH sigue siendo la única modalidad terapéutica potencialmente curativa en pacientes con MF. Sin embargo no todos los pacientes son candidatos a este procedimiento y es importante tener en cuenta la mortalidad relacionada con éste.

Objetivo: Revisar la experiencia con Alo-PTH en pacientes con MF en las islas baleares.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo. Se identificaron 15 pacientes con MF receptores de Alo-TPH entre junio de 2015 y mayo de 2022. Analizamos variables clínicas y analíticas previa, durante y posteriormente al AloTPH.

Resultados: Ocho pacientes (53%) eran hombres y con una mediana de edad de 59 años (rango 43–64). Doce pacientes (80%) con MF primaria. El DIPSS previo al Alo-TPH fue de riesgo intermedio-2 y alto en el 93% (catorce pacientes) y en el 0,7 % (uno), respectivamente. Seis pacientes (40%) presentaron la mutación *JAK2* y cuatro (27 %) con mutación *CALR*.

En nueve pacientes (60%) no se obtuvo muestra para el panel NGS, sí en el resto (seis – 40%, en la *tabla 1* se exponen las mutaciones adversas) y con los siguientes resultados en el MIPSS-70: un paciente (17%) con riesgo intermedio y cinco (83 %) con riesgo alto. Por tanto el MTSS de estos seis pacientes fue de riesgo bajo en un paciente (17 %), intermedio en cuatro (67 %) y alto en uno (16%). Catorce pacientes (93%) recibieron Ruxolitinib previo al Alo-TPH.

Diez pacientes (67%) con HCT-CI de 0, cuatro (27%) con HCT-CI de 1 y uno (6%) con HCT-CI de 3. Seis Alo-TPH (40%) fueron DE HLA 10/10, seis (40%) fueron DNE HLA 10/10 y tres (20%) haploidénticos 9/10. En el 100 % de los casos la fuente de progenitores fue sangre periférica. El 80% de los pacientes (doce) recibió acondicionamiento de intensidad reducida. Un 73 % (once) recibió profilaxis de EICR con ciclofosfamida, tacrolimus y micofenolato; un 13 % (dos) recibió tacrolimus y sirolimus, un 6 % (uno) con ciclosporina, tacrolimus y micofenolato y otro 6 % (uno) con tacrolimus y micofenolato.

En la *tabla 2* se resumen los datos referentes a la infusión y prendimiento. Dos pacientes (13%) presentaron EICR aguda (uno cutánea con grado I en el día +5 y digestiva grado III en el día +60) que se controlaron con corticoterapia. Cuatro pacientes (27%) con EICR crónico (tres con severidad leve y uno con moderada, los cuatro casos tras el cuarto mes del Alo-TPH). En la *figura 1* se resumen los datos de inmunosupresión.

Diez pacientes (63%) obtuvieron RC en la BMO del día +100. Nueve pacientes (60 %) continúan en seguimiento y seis (40%) fueron exitus (67%-cuatro pacientes por sepsis y 33%-dos por sobrecarga hídrica). En nuestra casuística se observó una media de supervivencia global (desde el Alo-TPH hasta último mes de seguimiento o exitus) de 27 meses.

Conclusiones:

- Dado el mal pronóstico de los pacientes con MF y en ausencia de terapias curativas, basándonos en nuestra casuística consideramos adecuado el Alo-TPH en pacientes *FIT* y con MF de alto riesgo según los índices pronósticos actuales.

- Según la bibliografía la intensidad reducida de la quimioterapia de acondicionamiento e introducción de nuevas profilaxis anti-EICR han conseguido disminuir la mortalidad del Alo-TPH en MF y disminuir la tasa de EICR, respectivamente; se pueden intuir estos resultados en nuestro análisis de casos.

Tabla 1

	ASXL1	TET2	DNMT3A	IDH2	U2AF1	SRSF2	SF3B1
Caso 1							
Caso 2							
Caso 3							
Caso 4							
Caso 5							
Caso 6							

Tabla 2

Media de células CD34 x 10 ⁶ / kg infundidas	Mediana en el prendimiento de >500 neutrófilos / uL	Mediana en el prendimiento de >1000 neutrófilos / uL	Mediana en el prendimiento de >20.000 plaquetas / uL	Mediana en el prendimiento de >50.000 plaquetas / uL	Análogos del receptor de tromboopoyetina por implante pobre
4,54	día + 21 (rango 11 – 28)	día + 23 (rango 16 – 47)	día + 35 (rango 21 – 58)	día + 58 (rango 29 – 64)	Cinco pacientes (33%) con mediana de duración (rango 4-15)

Reactivación del citomegalovirus

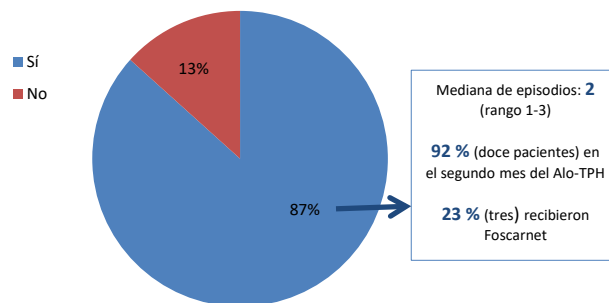


Figura 1

PB-087

A RARE CASE OF DRUG-INDUCED HEMOLYTIC ANAEMIA SECONDARY TO IMATINIB

Freitas de Almeida, Catarina¹, Sarmiento, Alexandre¹, Carvalho, Soraia¹, Baptista, Laura¹, Viana, Lorraine¹, Maranhas, Mariana¹, Martins, Ana¹, Borges, Lúcia¹, Silva, Fernando¹, Ferreira, Gisela¹

¹Centro Hospitalar Baixo Vouga

Introduction: Imatinib is a well-known tyrosine kinase inhibitor (TKI) used in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). The incidence of hemolytic anemia (HA) in patients with CML is extremely rare. The mechanism behind it is poorly understood, although it has been hypothesized that is due to a direct effect of imatinib on hematopoietic stem cells.

Methods: We present a case of drug induced HA associated with imatinib successfully treated with steroids and azathioprine in a patient with CML.

Results: A 74-year-old male patient was referred to hematology-oncology with changes in blood work and blood smear suggesting a

myeloproliferative disorder. After laboratory evaluation the diagnosis of CML, BCR ABL1-positive t(9; 22)(q34; q11.2), chronic phase, Sokal score 1, was established. Accordingly, the patient initiated imatinib 400mg daily, however, 2 two weeks later he developed nausea, pruritus, night sweats, generalized edema and orthopnea, which were treated accordingly. Furthermore, laboratory findings indicated the presence of intravascular HA: a drop in hemoglobin level from 15.1 to 8.6 g/dL, reticulocytosis (154x10⁹/L), unconjugated hyperbilirubinemia (2,70mg/dL), high lactate dehydrogenase (208mg/dL), undetected haptoglobin (<7,88 mg/dL). Direct Coombs Test was negative throughout the investigation. Additional testing for different etiologies was inconclusive (Table 1).

A presumptive diagnosis of HA secondary to imatinib was made, and the drug was suspended eight weeks after its initiation, along with the introduction of prednisolone 1 mg/Kg daily. Patient's condition improved massively, in regard to hemoglobin level and symptoms. After group discussion about risk/benefit ratio of second generation TKIs, bosutinib 500mg daily was initiated, alongside a prednisolone tapering schedule. Due to gastro-intestinal symptoms and a new drop in hemoglobin level, prednisolone was augmented and bosutinib dose was reduced to 100mg daily with improved tolerance and, after careful consideration, that dose was established as a *ad eternum* dose.

Nine months after glucocorticoid therapy was initiated, steroid-induced side effects, related to chronic use were already well present (diabetic disease insulin-dependent, weight gain, fluid retention and hypertension, myopathy, osteoporosis and depression).

In order to reduce steroid dependence and side effects, azathioprine 25mg three times a week was initiated, and prednisolone was tapered gradually to 10mg every 48h until its final cessation. This approach proved to be satisfactory- hemoglobin levels have been stable ever since, at 10.5 to 12 g/dL (Graphic 1). The patient maintains follow-up consultations every three months at the Haematology Department.

Conclusion: Although case reports of hemolytic anemia secondary to imatinib are scarce reflecting the safety profile of TKI agents when compared to older therapeutic agents, clinicians should be aware of it when handling CML patients. The cornerstone of drug-induced HA treatment is the discontinuation of the presumed offending drug. The management of these patient proved to be very challenging, due to equilibrium between TKI and steroid dosing while ensuring a secure and effective treatment for CML and HA.

PB-088

EXPERIENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN UN CENTRO DE SEGUNDO NIVEL

Vázquez Rodríguez, Marcela Cecilia¹, Quiroz Cervantes, Keina Susana¹, Martínez Rodríguez, María¹, Cerrato Salas, Mariana¹, Ordoñez García, María¹, Andreu Costa, María Angeles¹, Jaro Arias, Esther¹, Sánchez Calero-Guillarte, Jorge¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

Introducción: La LMC es una enfermedad mieloproliferativa crónica, provocada por la producción incontrolada de una proteína cinasa única BCR-ABL1 constitutivamente activa, producto de un gen de fusión resultado de la t (9; 22). Desde la introducción de inhibidores de tirosincinasa (ITK), se ha modificado la historia natural de la enfermedad, alcanzando una esperanza de vida similar a la de la población general. Nuestro objetivo es describir las características clínico-biológicas y resultados terapéuticos en pacientes con LMC tratados con ITK, tras una revisión de 31 años en un único centro.

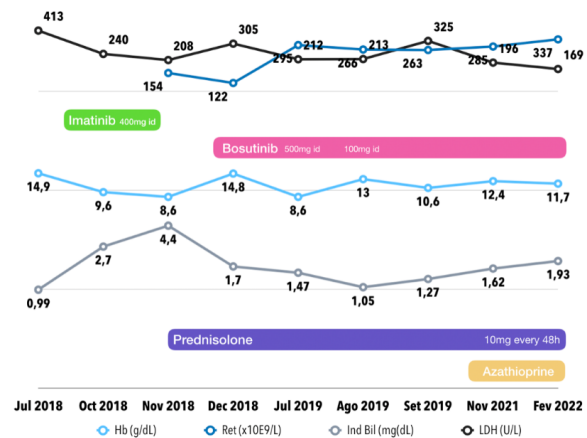
Método: Estudio observacional retrospectivo entre enero de 1990 y diciembre de 2021. Se registraron datos desde las historias clínicas de 47 pacientes diagnosticados de LMC. Se ha utilizado el programa SPSS para el análisis estadístico.

Resultados: La media de edad al diagnóstico fue de 50 años (15-85), con discreto predominio en hombres (53%). La mayoría de los pacientes (94%) se diagnosticaron en fase crónica, mientras que un 4% y 2% se presentaron en fase acelerada y blástica respectivamente. La distribución de los pacientes según la escala de Sokal fue de bajo riesgo en un 36%, riesgo intermedio 32% y alto 32%. Solo en uno de los pacientes no se detectó t (9; 22). El 85% recibió tratamiento en primera línea con ITK (imatinib 81%, dasatinib 4%) y el 15% restante con interferón, todos previos a la aprobación del imatinib como tratamiento de elección. El 62.5% de los pacientes alcanzaron respuesta molecular profunda (RM>4.5), con una media de tiempo de 13,4 meses (3-36). El 28% restante (n=13) requirieron tratamiento de segunda línea, de los cuales el 31% fueron aquellos que mantenían tratamiento con IFN y pasaron a imatinib, y el 69% restante pasaron a ITK de segunda generación por fallo del tratamiento: 38% dasatinib y 31% nilotinib. El 11%(n=5) tuvieron que pasar a tercera línea, 2 por fallo de tratamiento y 3 por intolerancia, pasando 3 a nilotinib, 1 a ponatinib y 1 a bosutinib. Necesitaron una cuarta línea 6%(n=3) de los pacientes por fallo de tratamiento: bosutinib en 1 paciente y ponatinib en 2. Se realizó estudio de mutaciones en el 15% (n=7) de los pacientes y solo se encontró mutación en 2 de ellos que conferían resistencia a imatinib y nilotinib. Se ha realizado trasplante de médula ósea en 3 pacientes, uno de ellos diagnosticado en fase blástica que falleció en el postrasplante inmediato de sepsis respiratoria. Se registraron 12 fallecidos (25%), de los cuales solo 1 era menor de 55 años y estuvo en relación con la LMC, el resto fallecieron por causas no hematológicas. Se discontinuó tratamiento en 36% (n=17) de los pacientes, de los cuales, tuvieron que reiniciarlo 35% (n=5), todos tratados con imatinib.

Conclusiones: En nuestra serie los datos demográficos son similares a los descritos en la literatura al igual que la forma de presentación, habitualmente en fase crónica. El tratamiento de elección en primera línea fue el Imatinib en la mayoría de los casos. El 62.5% de los pacientes alcanzaron RMP con una media de 13.4 meses. Dasatinib y Nilotinib han sido los fármacos de elección en nuestra experiencia en segunda y tercera línea respectivamente, adaptando su indicación a las comorbilidades de los pacientes. Una minoría de casos no ha alcanzado RMP a pesar de varias líneas de tratamiento. Se ha logrado mantener en remisión libre de tratamiento a un 53% de los pacientes discontinuados.

Test	Result
Irregular Antibody Screening	Negative
Autoimmune Pannel	Negative
Quantification of complement proteins viral antibody testing	Slightly decreased C3
Syphilis Screening	Negative
Mycoplasma Pneumoniae IgM testing	Negative
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria screening	Negative

Table 1 - Additional testing screening results.



Graphic 1 - Variation of hemoglobin, reticulocyte, LDH and indirect bilirubin values depending on the dose of imatinib, bosutinib, prednisolone and azathioprine over time.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con LMC (n = 47)

Edad al diagnóstico- media en años (rango)	50 (15-85)
Sexo (%)	Masculino (53) Femenino (47)

Tabla 2. Características clínicas al diagnóstico y líneas de tratamiento (n = 47)

Fase (%)	Crónica (94)	Acelerada (4)	Blástica (2)
Sokal (%)	Bajo (36)	Intermedio (32)	Alto (32)

Tabla 2. Características clínicas al diagnóstico y líneas de tratamiento (n = 47)

Primera línea de tratamiento (%) n=47	Interferón (15)	Imatinib (81)	Dasatinib (4)
Segunda línea de tratamiento (%) n=13	Imatinib (31)	Dasatinib (38)	Nilotinib (31)
Tercera línea de tratamiento (%) n= 5	Nilotinib (60)	Bosutinib (20)	Ponatinib (20)
Cuarta línea de tratamiento (%) n=3	Bosutinib (33)	Ponatinib (67)	

Tabla 3. Comportamiento de pacientes discontinuados (n=17)

Remisión libre de tratamiento	53 %
Reiniciado tratamiento	29 %
Fallecidos (causas ajenas a LMC)	18 %

PB-089**SCACEST EN TROMBOCITOSIS ESENCIAL TRIPLE NEGATIVO Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA.**

Aguilar Monserrate, Gerardo¹, Bourgeois García, Monique¹, Golvano Guerrero, Eva¹, Bombín Canal, Carolina¹, Cebeira Moro, María José¹, De la Fuente Graciani, Ignacio¹, Perez Gonzalez, Sonia¹, Caballero Berrocal, Juan Carlos¹, Perez Martínez, Carmen¹, Tamayo Velasco, Alvaro¹, Herrera Robles, Kenneth¹, Sanchez Calderon, José¹, Garcia de Coca, Alfonso¹, Cuello García, Rebeca¹, Gómez García, Lara¹, Peñarubia Ponce, María Jesús¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción: La trombosis tiene una incidencia durante el seguimiento de la TE del 11-22% siendo la arterial más frecuente con una relación 8:2 frente a la venosa. Entre el 20-30% de pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollan daño miocárdico agudo siendo esta cifra mucho más alta en pacientes con cardiopatía previa (55%). La frecuencia de mutaciones JAK2, CALR, y MPL de 60%, 20%, y 3% respectivamente. La EVW es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente con una prevalencia de 100 por millón de habitantes.

Métodos: Estudio Observacional descriptivo: Reporte de Caso.

Resultados: Paciente de 31 años sin antecedentes de interés, ni alergias medicamentosas conocidas es derivado desde atención primaria a consulta de hematología en febrero del 2020 por hallazgo en control analítico de trombocitosis (1.283.000). Paciente refería parestesias digitales y cefalea occipito-parietal derecha que fue valorada por neurología con TC Cerebral sin evidencia de lesión orgánica. En el examen físico no impresiona de patología. Estudio de hemostasia ampliado normal (TP, INR, TTPa, Fibrinógeno, Dimero D, Antritrombina III, TT, FVIII, Proteína C y S, Resistencia a Proteína C activada, FV Leiden, Factor II, d RVV-TR y SCT-S), FVW Ag 38%, CARLR, JAK2 y MPL no mutado.

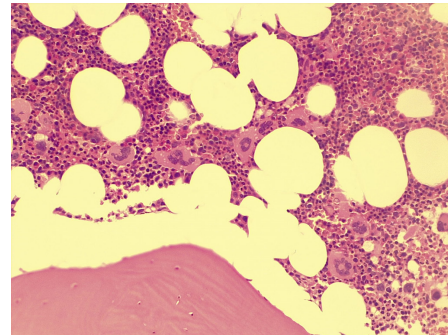
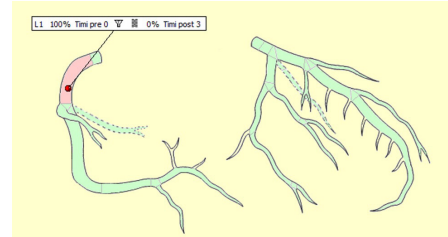
Bmo: Moderado incremento de la serie megacariocítica compatibles con proceso mieloproliferativo crónico, tipo Trombocitosis Esencial (TE).

EKG y Ecocardiograma sin patologías: 4 meses luego del hallazgo se decide el inicio de tratamiento con Anagrelide 1mg QD, 20 días postratamiento las plaquetas descienden a 462.000, se aumenta la dosis a 1.5 mg QD y luego a 2.5 mg QD, paciente durante el aumento de dosis desarrolló palpitaciones por lo que se empieza a disminuir la dosis con el posterior aumento de las cifras de plaquetas 932.000 (septiembre 2021).

A los 11 meses del inicio de tratamiento de TE padeció infección respiratoria leve por SARS-CoV2 y a las 2 semanas posteriores desarrolla un cuadro de dolor precordial típico con cuadro vegetativo luego de realizar deporte, ingresa al hospital con IAM con elevación del segmento ST en cara inferior y descenso especular en I y aVL. Se realiza trombectomía e implante de stent recubierto por oclusión trombótica de coronaria derecha proximal. Paciente en ecocardiograma de control de cara al alta muestra función sistólica y diastólica conservada. Actualmente con Anagrelide 3 mg QD, ASA 100 mg QD, Atorvastatina 40 mg QD y Clopidogrel 75 mg QD. Ultimo control analítico el 25 de mayo del 2022 con 653.000 plaquetas.

Conclusiones: La trombocitosis extrema puede causar enfermedad de Von Willebrand adquirida y aumentar el riesgo de sagrado, al resultar infectado por SARS CoV2 y el descenso de plaquetas a causa del Anagrelide, paradójicamente pudo desencadenar la trombosis arterial.

El estudio futuro de los daños microvasculares y alteraciones en la hemostasia causados por la cascada inflamatoria producida en la infección por SARS CoV2 se volverán imprescindibles para la comprensión de los fenómenos trombóticos y sangrados en la población general y en pacientes hematológicos.

**PB-090****MYCOBACTERIOSIS DISEMINADA EN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA EN TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB.**

Mesa Simón, Beatriz¹, Pardo Vela, Ana², Puerta Puerta, Jose Manuel², Pérez Gutiérrez, Eva María¹

¹Hospital Universitario San Cecilio; ²Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: Las infecciones por el complejo Mycobacterium avium (MAC) son enfermedades poco comunes y que ocurren principalmente en personas con inmunidad deficiente o enfermedades pulmonares. Se encuentran en el suelo o en las partículas de polvo. Los síntomas pueden simular una enfermedad hematológica (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga...).

Material y métodos: Se describe el caso de una paciente de 69 años con diagnóstico de trombocitemia esencial evolucionada a mielofibrosis con dolor óseo intenso y aumento de LDH.

La paciente desde 1992 en tratamiento con hidroxycarbamida 1.5 gr al día con cifra de plaquetas de en torno a 300000. Esplenomegalia de 16 cm. Como otros antecedentes destacaba taquicardia auricular en tratamiento con bisoprolol y anticoagulación, SAOS grave con CPAP, HTA, gastritis crónica, fisura anal y dispepsia funcional. Un año tras el diagnóstico la paciente evoluciona a mielofibrosis (fibrosis reticulínica grado II) por lo que se inicia tratamiento con Ruxolitinib manteniéndose bien controlada con dosis de 10 mg cada 12 horas.

7 años después, aún con tratamiento con Ruxolitinib la paciente comienza con dolores óseos generalizados, sudoración, elevación de LDH y aumento de granulocitos inmaduros en frotis de sangre periférica. Se sospecha evolución de mielofibrosis por lo que se dobla la dosis de ruxolitinib.

Ingresa en Medicina Interna en 2021 por microabscesos esplénicos asociado a esplenomegalia objetivados en prueba de imagen realizada ante cuadro de dolor abdominal de dos semanas de evolución con síndrome febril constatado en los últimos días. Tras estudio completo se descarta razonablemente etiología infecciosa (entre ellas endocarditis infecciosa, Tbc, candidiasis hepatoesplénica o leishmaniasis). En PET-TC se objetiva lesiones hipercaptantes a múltiples niveles óseos y bazo (imagen 1), por lo que se procede a biopsia a nivel de sacroilíaca derecha, con evidencia, en la misma, de mielofibrosis secundaria y plasmocitosis policlonal, probablemente reactiva.

La paciente continúa con su tratamiento hematológico si bien persisten esos dolores óseos que se hacen cada vez más intensos requiriendo incluso ingreso en hematología para analgesia parenteral. Se considera fallo a ruxolitinib por lo que se inicia tratamiento con 5-azacitidina. Durante el propio ingreso se repite biopsia medular teniendo un resultado de PCR de micobacterias atípicas que indican por el procesamiento de la muestra (biopsia desparafinada) no es concluyente por lo que se planifica continuar estudio. Se realiza punción-aspirado de bazo y cultivo de muestra objetivándose *mycobacterium avium* por lo que se considera infección diseminada por el mismo.

Resultados: Ante hallazgos de *mycobacterium avium* en biopsia esplénica la paciente comienza tratamiento con etambutol, rifampicina y azitromicina que debe mantener al menos, 12 meses. Actualmente lo continúa y sigue tratada con ruxolitinib y 5-Azacitidina.

Conclusiones: Las infecciones por MAC diseminadas ocurren con más frecuencia en personas con inmunodepresión subyacente y requieren de terapia combinada durante un largo periodo de tiempo. En nuestro caso el diagnóstico se retrasó al pensar que la sintomatología de la paciente podría deberse a la propia evolución de su enfermedad. Los resultados de PET hicieron dudar y en biopsia ósea la PCR de micobacterias atípicas salió positiva si bien se necesitó otra muestra para cultivo que en nuestro caso fue el bazo.

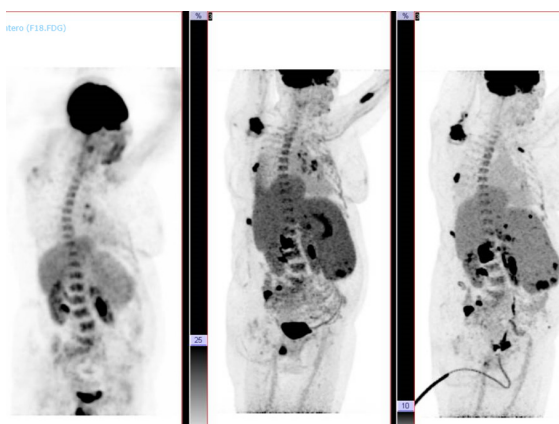


Imagen 1: múltiples LOES hipermetabólicas en esqueleto y bazo.

t(9; 22) (q34; q11.2) (95%) por FISH. Con el diagnóstico de LAL Ph+, se inicia protocolo quimioterápico de leucemia linfoblástica aguda ajustado por edad y tratamiento con imatinib 600mg, teniendo como única complicación al inicio de la inducción coagulopatía que requirió tratamiento de soporte. Tras la inducción, el paciente alcanza remisión completa morfológica e inmunofenotípica con enfermedad mínima residual negativa, persistiendo por FISH t(9; 22) (q34; q11.2) (72%) y positividad para *BCR-ABL* transcrito b3a2. Revisando los resultados juntos a los del diagnóstico, con t(9; 22) [20] en el cariotipo como única alteración, positividad para *BRC-ABL* p210 y persistencia por FISH de la traslocación en el 72% de la celularidad con EMR negativa por citometría se cambia el diagnóstico por crisis blástica linfocitoide de LMC.

El paciente continuó tratamiento con imatinib 600mg con buena tolerancia y sin efectos adversos relevantes, alcanzando respuesta óptima a los 3 meses de finalizar la inducción y respuesta molecular mayor (RMM) a los 10 meses. En la actualidad, el paciente presenta hemograma normal y lleva un año en RMM 4.0.

Conclusiones:

- A día de hoy, es muy difícil diferenciar al diagnóstico entre un debut de una LMC con crisis blástica linfocitoide de una LAL Ph+, siendo necesario estudiar la evolución y comportamiento de la enfermedad.

- La presentación de una LMC con crisis blástica es en la actualidad excepcional, pero en la que hay que pensar dentro del diagnóstico diferencial.

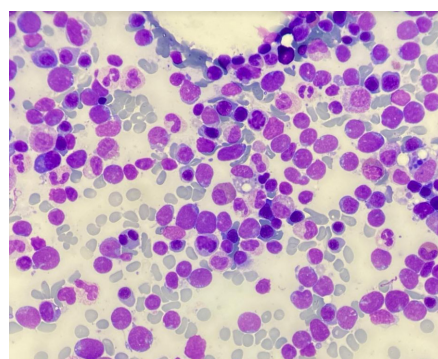


Figura 1. Objetivo 50x. May Grunwald Giemsa. Infiltración blástica por células de mediano tamaño con cromatina semi-madura y alta relación núcleo citoplasma. Algunas con escotadura nuclear.

PB-091

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON CRISIS BLÁSTICA LINFOIDE DE DEBUT

Sánchez Villalobos, M¹, Pérez López, R², Serrano Jara, C¹, Heredia Cano, A¹, García Garay, MC¹, Navarro Almenzar, B¹, Fernández Poveda, E³, Poveda García, A¹, Torchia Esteban, M¹, Berenguer Piqueras, M³, Moraleda Jiménez, JM¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital la Vega.; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Santa Lucía.

Introducción: En la actualidad, la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica (LMC) es una complicación infrecuente que suele aparecer como fase evolutiva de la misma, por adquisición de mutaciones resistentes a inhibidores de tirosin cinasa (ITC), o aparecer de forma excepcional como debut de la enfermedad. Dentro de las distintas forma de presentación, la crisis blástica mieloide representa la mayoría, siendo excepcional presentación linfocitoide. En el tratamiento, será necesarios esquemas combinados con quimioterapia e ITC, siendo necesario en casos seleccionados la intensificación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Caso clínico: Varón de 72 años con antecedentes de hipertensión arterial e hiperuricemia en tratamiento farmacológico que es derivado para ingreso hospitalario tras objetivar en analítica rutinaria de control leucocitosis extrema con morfología de sangre periférica compatible con leucemia aguda.

Al ingreso, se realiza aspirado medular con infiltración linfoblástica del 85% (figura 1) por citología e inmunofenotipo compatible con una leucemia linfoblástica aguda (LAL). Se inicia prefase con corticoides a expensas de resultados de citogenética y molecular, los cuales revelaron

PB-092

ALTERACIONES VISUALES Y MANCHAS DE ROTH COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Fernández-Landazuri, Sara¹, Esteban-Figuerola, Ada¹, Polo Escriche, Ana¹, Ortega Unanue, Nerea¹, Cano Quinte, Miluce¹, Arrieta Los Santos, Alexandra¹, Campeny Najara, Andrea¹, Hernández Pérez, Prisma Monserrat¹, Herrera-Pérez, Maria Pilar¹, Feliu Sánchez, Jesús¹, Hermosilla Fernández, Mar¹, García-Muñoz, Ricardo¹, Farfán Quiroga, Giovanna¹, Larreina Pérez, Javier¹, Alberdi Ballina, Jone¹, Nájera Irazu, Maria Jose¹, Thomlinson Alonso, Leticia¹, Garrido Contreras, Miriam¹, Diez Peña, Ana Isabel¹, Echapresto Martinez, Julia¹, Gurria Llorente, Ana Maria¹, Sanz Izquierdo, Maria Pilar¹

¹Hospital San Pedro

Introducción: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) representa el 15-20% de todas las leucemias. En el 40% de los casos se diagnostica de forma asintomática y casual al realizarse un hemograma de rutina; sin embargo, en los casos restantes la clínica inicial suele ser inespecífica con pérdida de peso, astenia, sudoración nocturna, aumento del bazo y/o anemia. Presentamos un caso cuya primera manifestación de LMC fueron las alteraciones visuales.

Métodos y resultados: Varón de 48 años que acude a urgencias por alteración visual que refiere como “una mancha” en ojo derecho. Valorado por Oftalmología se diagnosticó de retinopatía bilateral (Manchas de Roth. Figura 1), solicitándose analítica que mostró leucocitosis intensa con desviación izquierda marcada sin STOP madurativo ni displasia, con la siguiente fórmula manual: 40% segmentados, 10% metamielocitos, 38% mielocitos, 5% promielocitos, 1% linfocitos, 2% monocitos, 1% eosinófilos, 2% basófilos, 1% blastos junto con 2 eritroblastos (en conteo de 100 leucocitos) (Tabla 1). Ante los hallazgos, se revaluó

al paciente hallándose una esplenomegalia de 20cm. desde el reborde costal, en ausencia de adenopatías palpables. Se ingresó al paciente para estudio en Hematología realizándose un aspirado medular que mostró una imagen similar a la sangre periférica siendo la celularidad medular muy abundante con desaparición de la grasa e incremento de la serie granulocítica en todos los estadios madurativos con abundantes megacariocitos pequeños y monolobulados sin incremento de blastos (Figura 2). Cariotipo: 46,XY,t(9; 22)(q34; q11.2)[30]. BCR-ABL p.210: 27,900%.

En conjunto, se diagnosticó al paciente de LMC BCR-ABL positiva en fase crónica con riesgo intermedio para los scores Sokal (1.1), Hasford (729), ELTS y riesgo bajo para EUTOS. Se inició citorreducción con hidroxiurea, hidratación y prevención del síndrome de lisis tumoral con rasburicasa junto con imatinib como transición a nilotinib 300mg/12h. El paciente fue dado de alta a los 15 días del ingreso con mejora clínica, analítica y oftalmológica (Tabla 1).

Conclusiones: La LMC se presenta generalmente en fase crónica con escasas manifestaciones clínicas, seguida de una fase de aceleración y finalmente blástica, en ausencia de tratamiento. Las manchas de Roth son hemorragias retinianas consecuencia de la intensa leucocitosis, la hiperviscosidad y la anemia asociadas a la LMC en nuestro caso. Las manifestaciones oculares como visión borrosa o pérdida visual grave pueden ser signos iniciales de las leucemias y de la LMC, independientemente de la fase, ya que se encuentran en relación también con infiltrados leucémicos embolígenos o secundarios a la trombocitopenia asociada a la enfermedad. Las manifestaciones oftálmicas son presentaciones poco comunes de la LMC que se encuentran en la literatura solo en reportes de casos o pequeñas series, por ello, el trabajo multidisciplinar entre oftalmología, análisis clínicos y hematología fue imperativo en el manejo de este caso.

Tabla 1. Determinaciones en el ingreso y estancia hospitalaria.

	Ingreso	+1 Días inicio imatinib	+10 días inicio imatinib
Glucosa(mg/dL)	48	75	89
Urea mg/dL)	41	54	75
Creatinina(mg/dL)	1,29	0,92	0,95
Sodio(mmol/L)	141	141	136
Potasio(mmol/L)	3,4	4,2	4,9
NT-proBNP(pg/mL)	101	NS	212
Lipasa(UI/L)	1955		
LDH(UI/L)	36	992	272
GOT(UI/L)	1450	32	19
GPT(UI/L)	47	10	14
Bilirrubina(mg/dL)	14	1,2	1,1
Calcio(mg/dL)	9,4	9	8,9
Proteínas(g/dL)	8,7	7	7,4
Hematías(106/μL)	3,42	3,93	4,57
Hemoglobina(g/dL)	9,1	9,9	10,3
Hematocrito(%)	26,2	29,5	33,5
VCM(fl)	76,6	75,1	73,3
HCM(pg)	26,6	25,2	22,5
CHCM(g/dL)	34,7	33,6	30,7
ADE(%)	19,9	19,4	21,2
Plaquetas(103/μL)	304	301	185
VPM(fl)	10,5	10,2	NC
Leucocitos(103/μL)	625,2	369,2	27,9
Neutrófilos(103/μL)	NC	338,9	24,3
Linfocitos(103/μL)	NC	6,3	2,6
Monocitos(103/μL)	NC	7,0	0,4

Tabla 1. Determinaciones en el ingreso y estancia hospitalaria.

	Ingreso	+1 Días inicio imatinib	+10 días inicio imatinib
Eosinófilos(103/μL)	NC	4,8	0,1
Basófilos(103/μL)	NC	12,2	0,4
Tiempo de protrombina (%; ratio)	67; 1,31	68; 1,34	
Tiempo tromboplastina parcial activada (segundos; ratio)	45; 1,57	47; 1,64	
Fibrinógeno(mg/dL)	537	428	

NC:No calculable.

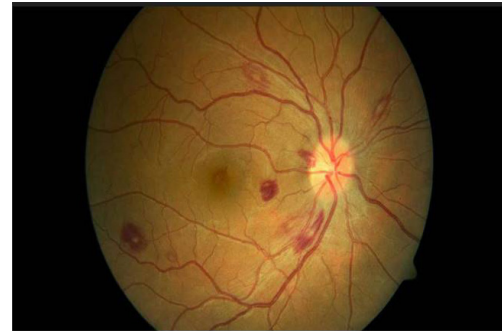


Figura1.Manchas de Roth

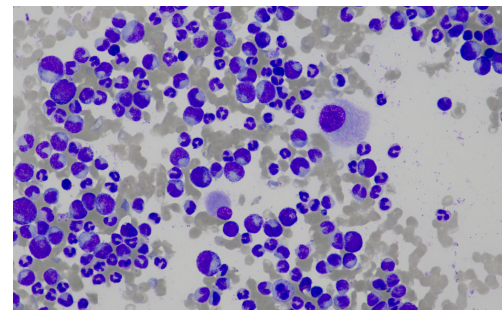


Figura2.Extensión en médula ósea con megacariocitos pequeños y monolobulados.

PB-093

DESCRIPCIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA DE UNA COHORTE CON MIELOFIBROSIS PRIMARIA Y SECUNDARIA EN UN ÚNICO CENTRO, DURANTE 20 AÑOS.

Trejos Carvajal, Diana Margarita¹, Linares Latorre, María Dolores¹, Buelvas Delaossa, Katusca Mercedes¹, Freixes García, Alejandro¹, Torres Macías, Monica¹, Espinosa Arandis, Clara¹, Freiria Alberte, Carmen¹, García Boyero, Raimundo¹, Fernandez-Delgado Momparler, Manuel¹, Clavel Pia, Juana¹, Gascón Buj, Adriana¹, Serrano Picazo, Luis¹, Cañigral Ortiz, Carolina¹, Mas Esteve, María¹, Claros Barrachina, Nuria¹, Cañigral Ferrando, Guillermo¹, Guinot Martínez, María¹

¹Hospital General De Castellón

Introducción: La mielofibrosis(MF), es una neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL negativa, puede ser primaria o post Policitemia vera (PV)y Trombocitemia esencial (TE). Caracterizada por fibrosis medular, hematopoyesis extramedular, esplenomegalia, mieloproliferación, evolucionar a leucemia aguda y pobre supervivencia. Puede asociarse a mutaciones driver (JAK2, CALR o MPL) u otras mutaciones (ASXL1, SRSF2, U2AF1). Pretendemos describir el comportamiento desde el diagnóstico en nuestro centro durante 20 años.

Métodos: Análisis de tipo descriptivo, retrospectivo y observacional, en un único centro, de los pacientes diagnosticados de MF (Primaria, POST TE/PV, en el período 2002-2022. En ese tiempo se diagnosticaron

10 casos de MF, 60% primarias. Se efectuó un estudio con intención de analizar las características biológicas y clínico-demográficas, así como las estrategias terapéuticas y resultados. Se recogió la información de forma retrospectiva y se analizó utilizando el programa estadístico SPSS v 15.0. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier y test de log rank para cálculos de supervivencia.

Resultados: La mediana de edad fue 76 años (53-89), 7 varones. Se diagnosticaron 4 casos de MFP, 3 casos de MF post-TE y 3 casos de MF post-PV. La mediana de tiempo de evolución de PV/TE fue de 6 años. Las mutaciones en MFP más comunes fueron JAK2 (2 casos) y U2AF1 (2 casos), 1 caso sin detección de mutaciones. Del global, 5 presentaron JAK2, seguidos de ASXL1 y U2AF1 (3 y 2 casos). En dos casos no se detectó ninguna mutación driver y no se realizó NGS de NMPc. Solo se realizó estudio citogenético en un caso detectando la mutación TP53. Se evidenció anemia en 7 pacientes con mediana de hemoglobina de 11,45g/dL (8-13,5 g/dL). Leucocitosis en 8 casos con mediana de 13,5 x10⁹/uL (3,5-20 x10⁹/uL). Trombopenia en 2 casos (> A 20.000). El principal síntoma fue astenia (8 casos), seguido de prurito y disnea (tres casos respectivamente).

La distribución por tratamientos: Soporte trasfusional en dos casos. Citorreducción con Hydrea en 2 casos. 4 casos con Hydrea y Ruxolitinib (control sintomático) 1 caso con Hydrea y Anagrelide (trombocitosis) y un caso con Interferón (se suspendió Hydrea por efecto úlceras). Respecto a la respuesta terapéutica: La citorreducción se consigue en 7 (87%) casos con Hydrea. 4 casos (50%) requieren la adición de Ruxolitinib para control de síntomas y uno (12%) de Anagrelide para control de cifras plaquetarias. De nuestra serie tres casos eran candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TAPH), pendiente de realización.

La supervivencia es del 60%. La mediana de años mortalidad desde el diagnóstico es 3,5 años (1-11 años). La supervivencia a un año es del 100%, a 5 y 10 años del 80% a 15 años del 60%. No hay diferencia de mortalidad entre las MFP y las MF postTE/PV. La principal causa de muerte es infección (2 casos), seguida por descompensación de patologías previas (1 caso).

Conclusiones: La descripción de nuestra serie confirma la baja incidencia de la enfermedad y presenta el mismo perfil descrito previamente. La mitad de los casos presentó mutaciones drivers, llama la atención la incidencia de otras mutaciones únicas no drivers. Se requiere mayor muestra e implementación de métodos de secuenciación para analizar el perfil mutacional de la Mielofibrosis. A pesar de los avances no existen opciones terapéuticas definitivas, el alo-TAPH no indicado en la mayoría de los casos, por lo que se deben seguir buscando opciones dirigidas individualmente a los no candidatos.

SEHH - TERAPIA CELULAR

PB-094

CISTITIS HEMORRÁGICA POR POLIOMAVIRUS BK EN PACIENTE CON LBDCG DOBLE HIT CON RECIENTE INFUSIÓN DE TERAPIA CART.

Gomez Catalan, Irene¹, Montoya Morcillo, Maria Carmen¹, Sá¹, nchez Jaé¹, n, Marí¹, a¹, Panadero Moratalla, Francisca¹, Serrano Martinez, Ana¹, Marin Sanchez, Alberto, Martinez Moya, Maria Dolores, Romero Macias, Juan Ramon

¹Hospital General Albacete

Introducción: La cistitis hemorrágica por poliovirus BK en el periodo post trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) es una complicación de incidencia muy variable (2-66%), que constituye una causa importante de morbilidad y deterioro de la calidad de vida. Estas complicaciones infecciosas han sido ampliamente descritas en el contexto del aloTPH siendo muy poco frecuentes en pacientes receptores de terapia de células CART.

Material y métodos: Describimos un caso clínico de cistitis hemorrágica por poliovirus BK en un paciente con reciente infusión de terapia CART. Además discutimos los mecanismos de inmunodepresión implicados y el manejo clínico.

Caso clínico: Varón de 65 años diagnosticado en 2021 de Linfoma Doble hit, actualmente en programa de terapia con células CART, refractario a 2 líneas de tratamiento (incluyendo terapia puente), siendo el día 0 de infusión el 13/04/22. El paciente había recibido tratamiento de linfodepleción con Fludarabina y Ciclofosfamida. Como

complicaciones postratamiento presentó CRS grado I e ICANS grado III (por afasia) y efecto FLAIR grado 3.

El paciente consulta en día +40 de la infusión que consulta por disuria, polaquiuria, urgencia y hematuria macroscópica sin otra focalidad clínica. Hasta obtener resultados de PCR de virus BK, con la sospecha de cistitis hemorrágica grado I-II por reactivación virus BK, se inició tratamiento con hiperhidratación para forzar diuresis, analgésicos y soporte transfusional, con buena evolución clínica y reducción de la carga viral del virus BK con PCR BK en plasma y en orina. Para descartar obstrucción se realizó ecografía abdominal sin hallazgos.

Discusión: La cistitis hemorrágica tardía en el contexto de inmunosupresión suele ser secundaria a infecciones por adenovirus y virus BK, que se agudizan en pacientes receptores de células CART, en el contexto de tratamientos citotóxicos previos, citopenias y tratamientos con inmunosupresores utilizados para el tratamiento de complicaciones como SLC o neurotoxicidad, agravando el riesgo de infección. En relación al tratamiento, algunos estudios han valorado el cidofovir, demostrando ser eficaz en pacientes muy sintomáticos o con grado elevado de hematuria, aunque en general, el tratamiento antiviral está indicado en pacientes con cistitis de mayor gravedad o muy sintomáticas. En estos pacientes la función renal debe ser monitorizada y comenzar lo antes posible el tratamiento sintomático con hiperhidratación, soporte transfusional y analgesia.

Conclusión: Los pacientes que se someten a terapia de células CART están inmunodeprimidos y presentan un mayor riesgo de infecciones víricas incluyendo la cistitis hemorrágica por el virus B.K. El cidofovir intravenoso ha demostrado ser un tratamiento eficaz en pacientes con cistitis de mayor gravedad o muy sintomáticas.

SEHH - TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PB-095

MÉTODO "IN HOUSE" PARA LA OBTENCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE MÉDULA ÓSEA: UNA SOLUCIÓN A LA DISCONTINUIDAD DEL KIT COMERCIAL

Pello, OM¹, Amunarriz, C¹, Yañez-San Segundo, L², Colorado, M², Bermúdez, MA², Rivas, O¹, Vallejo-Díez, S¹, Romón, JI², Arroyo, JL¹

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

La médula ósea (MO) es la fuente original de progenitores hematopoyéticos. Aunque la obtención de progenitores para trasplante por esta vía ha descendido a favor de la obtención mediante aféresis de sangre periférica, algunos centros la siguen considerando la opción preferente en determinadas situaciones. En el programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de nuestra comunidad, la MO sigue siendo la elegida en 54% de los TPH alogénicos, lo que nos convierte en centro de referencia en esta modalidad. El procedimiento de obtención y manipulación inicial de MO utilizado desde hace más de 40 años, incluye el uso de un kit desarrollado "in house", que nos ha permitido mantener este procedimiento ininterrumpidamente, a pesar de la discontinuidad en la disponibilidad de kits comerciales que periódicamente ha afectado a la actividad de otros centros capacitados para la extracción de médula.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido revisar la experiencia acumulada en nuestro centro, para validar este método como alternativa segura a los kits comerciales.

PB-096

EFFECTOS DE LA BENDAMUSTINA EN EL AUTOTRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN LINFOMA FOLICULAR

Ordoñez Pozo, Claudia¹, Lopez Marin, Javier², Hernandez Mateo, Luis², Fernández Abellán, Pascual¹

¹Universidad Miguel Hernández; ²Hospital Dr Balmis

Introducción: El linfoma folicular (LF) es uno de los linfomas no Hodgkin (LNH) más frecuentes en nuestro medio. En su tratamiento se pueden utilizar diferentes pautas de inmuno-quimioterapia, con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab, Obinutuzumab) y agentes alquilantes (Bendamustina), además de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en las recaídas de enfermedad.

Objetivos: Estudiar la posibilidad de obtención de progenitores hematopoyéticos previo a un trasplante autólogo tras el uso de Bendamustina y verificar que tanto la recuperación hematopoyética como la evolución a largo plazo son favorables.

Métodos: Realizamos una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus, Cochrane y GELTAMO. Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo basado en pacientes con LF tratados con Bendamustina y propuestos para TAPH en el Hospital General Universitario Dr Balmis de Alicante.

Resultados: Tanto en los artículos revisados como en la revisión de la casuística del hospital no se muestra una relación directa negativa entre el uso de la Bendamustina y la movilización posterior de progenitores hematopoyéticos. Se observa que mantiene un perfil seguro sobre la recuperación hematopoyética tras el trasplante autólogo y que no presenta complicaciones importantes en la mayoría de los casos.

Conclusión: El uso de Bendamustina no afecta negativamente a la movilización de progenitores hematopoyéticos y tiene un perfil seguro tanto para la recuperación hematopoyética posterior como para la supervivencia del paciente.

Sexo	Hombre	7 (58,33%)
	Mujer	5 (41,66%)
Estadio LF	III	3 (25%)
	IV	9 (75%)
Fallo movilización	0 (0%)	
Tipo movilización	Plerixafor	10 (83,3%)
	G-CSF	2 (16,7%)
Anti-CD20 empleado	Rituximab	3 (25%)
	Obinutuzumab	9 (75%)
Mediana implante neutrófilos (>500/ μ L)	14 días (rango 12-20)	
Mediana implante plaquetario (> 20.000/ μ L)	15 días (rango 10-23)	
Situación a los 5 años post-TAPH	Remisión completa	8 (66,7%)
	Progresión de la enfermedad	2 (16,7%)
	Desconocida	2 (16,7%)

PB-097

ESQUEMAS DE MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA, EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

Avila Idrovo, LF¹, Rodríguez López, JA¹, Mesa Siverio, JE¹, De Bonis Braun, C¹, Martín Martín, A¹, Perez Pinilla, B¹, Montalvo Saavedra, M¹, Reyes González-Casanova, P¹, Torres Quiroz, JG¹, Martínez Llorens, A¹, Hernández García, MT¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La movilización de células progenitoras de sangre periférica se puede lograr usando citocinas, más comúnmente factor estimulante de colonias de granulocitos (GCS-F), ya sea solo o en combinación con quimioterapia o plerixafor. Existe poco consenso sobre el método óptimo para la movilización, aunque existe un reconocimiento creciente de los resultados de movilización subóptima de ciertos subgrupos de pacientes movilizados solo con G-CSF.

Objetivo: Se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Canarias para comparar la eficacia de factor estimulador de colonia de granulocitos GCS- F comparado contra ciclofosfamida más GCS- F, como programas de movilización de 34 pacientes de nuestro histórico.

Métodos: Se reclutaron 34 pacientes de nuestro histórico recogidos de nuestra base de datos desde enero de 2019 hasta febrero de 2020, 17 pacientes recibieron factor estimulador de colonia de granulocitos GCS-F administrado a una dosis de 20 mcg / kg / día comparado contra 17 pacientes que recibieron ciclofosfamida más GCS- F, ciclofosfamida a la dosis de 4 g / m² y G-CSF a la dosis de 10 μ g / kg / día.

Resultados: Las características de los pacientes estudiados se informan en la Tabla 1. Del grupo que solo recibió GCS-F el 58% eran mujeres, con una media de edad de 55 años (30-68) y el 58% tenían

diagnóstico de Mieloma Múltiple. Del grupo que recibió ciclofosfamida + GCS-F el 76% eran hombres, con una media de edad de 52 años (36-74) y el 64% tenían diagnóstico de Mieloma Múltiple. El análisis estadístico demostró que existen diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos al comparar el número de CD34 obtenidas con edad. Encontrando un mayor número de CD34+ en pacientes sometidos solo a movilización con GCS- F y ciclofosfamida en pacientes con edades comprendidas entre los 56 \pm 5 años (p=0,003). No encontramos diferencias significativas al comparar ambos grupos en cuanto al diagnóstico y el sexo.

Conclusiones: En nuestra experiencia hemos obtenido iguales resultados a la hora de obtener CD34 utilizados GCS- F solo o en combinación, a la hora de elegir un esquema u otro, se realizará basado en condición del paciente, nos queda analizar los efectos secundarios que podrían ocasionar a los pacientes y se está elaborando un estudio para evaluar dichos efectos.

Variables	GCS-F	CFM+GCS-F	
Edad	53 (\pm 11,66)	55(\pm 9,81)	
Sexo	Femenino	10 58,82%	4 23,52%
	Masculino	7 41,18%	13 76,48%
Diagnóstico	Mieloma	10 58,82%	11 64,70%
	LNH	2 11,76%	4 23,52%
	MW	2 11,76%	0 0
	Amiloidosis	0 0	1 5,88%
	Prolifocítica	1 5,88%	1 5,88%
CD34 día+4	34,65 (\pm 23,72)	40,76 (\pm 31,85)	
N.º Aféresis	1	5 29,41	10 58,82%
	2	12 70,59	7 41,18%
Cd34 obtenidos	6,12 (\pm 1,99)	6,58(\pm 2,75)	
N.º Bolsas	4,06 (\pm 1,91)	5,35(\pm 2,64)	
Viabilidad CD34 congelación	91,66 (\pm 4,77)	89,38(\pm 6,50)	
Plerixafor	3 17,64%	3 17,64%	
Trasplante	3 17,64%	15 88,23%	

PB-098

MIELITIS TRANSVERSA PARA-INFECTIOSA TRAS MENINGOENCEFALITIS POR VIRUS VARICELA ZÓSTER (VVZ) EN RECEPTOR DE TRASPLANTE ALOGÉNICO (ALO-TPH)

Mayor Bastida, Carlota¹, Puchol Crespo, Ana¹, Diaz Lopez, Sofia¹, Figuera Alvarez, Angela¹, Alegre Amor, Adrian¹, Cardeño, Laura¹, Aguado Bueno, Beatriz¹

¹Hospital La Princesa

Introducción y métodos: La reactivación del VVZ es una complicación frecuente en receptores de alo-TPH, recomendándose la profilaxis en pacientes seropositivos hasta el año postrasplante, en no vacunados.

La manifestación más frecuente es cutánea, aunque en inmunocomprometidos pueden desarrollarse cuadros neurológicos graves como meningitis, encefalitis o mielitis entre otras¹.

La mielitis transversa es una complicación infrecuente y grave. Consiste en inflamación de un segmento de la médula espinal. La etiología puede ser infecciosa, parainfecciosa o isquémica. No existe tratamiento estandarizado y el principal factor pronóstico es la rapidez del inicio del mismo.^{2,3}

Presentamos el caso de paciente receptor de alo-TPH que presentó reactivación de herpes zoster complicada con meningoencefalitis y posterior mielitis transversa, pese a adecuada profilaxis con Aciclovir.

Resultados: Varón de 25 años con leucemia aguda linfoblástica, receptor de Alo-TPH en junio/2021. Serología CMV y VVZ positivo. Complicaciones: EICH intestinal grado II/III y hepático tratado con corticoides durante tres meses y reactivación de CMV.

Injerto medular pobre, en remisión completa con quimerismo completo y EMR negativa, en tratamiento con ciclosporina, correcta profilaxis con aciclovir 800 mg/12 horas, cotrimoxazol y gammaglobulinas mensuales.

Ingresó al 5º mes del alo-TPH por meningoencefalitis infecciosa viral por VVZ. Debutó con lesiones cutáneas interglúteas dolorosas tipo pápulas eritematovioláceas y crisis comicial generalizada con bajo nivel de consciencia, traslado a UCI e intubación. Desde el inicio se trató con foscarnet, meropenem, ampicilina, linezolid, anfotericina liposomal.

TC cerebral sin alteraciones, electroencefalograma de encefalopatía severa y RMN con afectación meníngea, parenquimatosa y focos de cerebritis.

El LCR descartó recidiva tumoral, con leucorraquia e hiperproteino-rraquia. Microarray positivo sólo para VVZ en LCR y en lesión cutánea.

Tras recuperación del nivel de consciencia, a los 10 días, presenta paraplejía de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos abolidos, cutáneo-plantar indiferente e incontinencia de esfínteres.

RMN medular: aracnoiditis y mielitis dorsal baja, lumbosacra y en cono medular-cola de caballo compatible con mielitis transversa.

Se asume origen parainfeccioso por VVZ y recibe 500 mg de metilprednisolona/día durante 5 días, con posterior reducción de dosis a 1 mg/kg/día. Mala evolución, empeoramiento sensitivo, añadiéndose intercambio plasmático terapéutico (6 sesiones). En RMN a la semana, mayor extensión de alteración de señal del cordón medular craneocaudal y transversa. Se administraron nuevamente bolos de metilprednisolona durante 5 días y gammaglobulinas inespecíficas.

A partir de entonces, estabilidad clínica y radiológica.

El paciente continúa con rehabilitación de su paraplejía e incontinencia de esfínteres.

Conclusiones: Algunos estudios reportan incidencia de herpes zoster severo en receptores de Alo-TPH del 1%, de los cuales >50% estaban con Aciclovir profiláctico. La meningoencefalitis por VVZ tiene elevada mortalidad, mayor en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor y/o EICH⁴.

Como fenómeno parainfeccioso puede surgir la mielitis transversa, que es a su vez una complicación rara de la infección por VVZ (0,3%)¹. Puede desarrollarse en un periodo variable de tiempo (de horas a días). El diagnóstico se basa en clínica, pruebas de imagen (RMN) y estudio del LCR. No existe un tratamiento estandarizado, aunque el uso de una terapia temprana con antivirales y corticoides podría ser el principal factor pronóstico³.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

según protocolo GETMON, que incluye ICT. Como profilaxis frente a EICR recibe corticoterapia y ciclosporina (CsA). Se realiza sin complicaciones relevantes en peritrasplante.

Resultados: En postrasplante precoz desarrolla candidiasis hepato-esplénica que se resuelve. Reingresa en día +90 ante cuadro abdominal compatible con EICR agudo intestinal grado III, confirmado por histología. Inicia metilprednisolona 2mg/kg/día junto a CsA y antibioterapia hasta descartar origen infeccioso.

Tras mejoría inicial presenta nuevo empeoramiento alcanzando grado IV. Se asocia micofenolato y budesonida oral sin respuesta. En dicho contexto se plantea fotoaféresis extracorpórea (FAE), sin cumplir requisitos por linfopenia.

Ante corticorrefractoriedad y gravedad del cuadro, se solicita infusión de células mesenquimales, junto a Infliximab y Ruxolitinib 4mg/12h, además de descenso paulatino de corticoterapia.

Tras leve mejoría de EICR presenta nuevo empeoramiento iniciando sesiones de FAE con mejora progresiva.

Como otras complicaciones presenta infección respiratoria de probable origen fúngico, cistitis hemorrágica por virus BK, reactivación de citomegalovirus y bacteriemia por gram positivos. En día +113 cumple criterios de Jodele 2015 de microangiopatía trombótica atípica, suspendiéndose CsA y recibiendo ecilizumab con mejoría.

En el contexto de inmunosupresión profunda, comienza con molestias a nivel submandibular objetivándose adenopatía patológica. En día +176 sufre crisis tónico-clónica, visualizándose en TC y RMN de cráneo múltiples lesiones focales parenquimatosas, con dilatación 2ª de ventrículo lateral derecho herniado contralateral, compatible con probable síndrome linfoproliferativo. Inicia tratamiento con dexametasona junto a cobertura antimicrobiana hasta descartar causa infecciosa. Estudio de extensión con ecografía abdominal, estudio medular y aislamientos microbiológicos negativos.

Ante empeoramiento neurológico agudo se coloca derivación ventriculoperitoneal urgente.

En biopsias de SNC y submandibular se confirma linfoma de alto grado B CD20 positivo con VEB positivo. En sangre presenta ascenso hasta 904 copias/mL de VEB. Dada gravedad del cuadro, se plantea QT urgente con Metotrexate a 5g/m²/24h, Rituximab y Citarabina a altas dosis, que no llega a completar por empeoramiento con signos de enclavamiento y desestimación quirúrgica. Ante pronóstico infausto se limita esfuerzo terapéutico.

Conclusiones: - El SLLP con afectación de SNC constituye una complicación infrecuente que comporta pronóstico infausto precisando un proceso diagnóstico ágil e inicio de tratamiento con Rituximab y QT urgente y retirada de inmunosupresión si factible.

- Se ha realizar vigilancia activa en pacientes con factores de riesgo conocidos e inmunosupresión profunda, como nuestro caso.

PB-099

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON AFECTACIÓN A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Pérez Raya, María¹, Díez Pastor, Jorge², Mena Santano, Ana María¹, Carrillo Checa, Javier¹, Palomo Bravo, Ángeles²

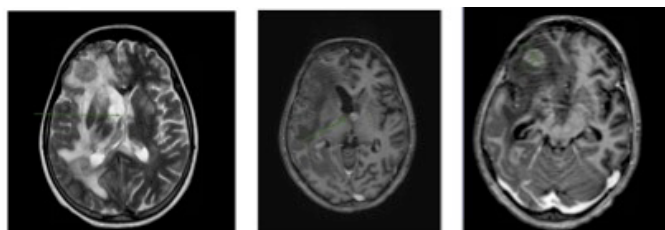
¹Hospital Regional Universitario de Málaga; ²Hospital Materno-Infantil de Málaga

Introducción: Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLLP) son complicaciones infrecuentes con impacto negativo pudiendo llegar a un desenlace fatal. Suele ocurrir en los 6 primeros meses postTPH en relación con una inmunodepresión celular profunda. En su mayoría se deben a proliferaciones descontroladas de células B originadas en los linfocitos del donante y asociadas al VEB. Otros factores de riesgo serían la irradiación corporal total (ICT), enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda o crónica grave, o viremia VEB elevada.

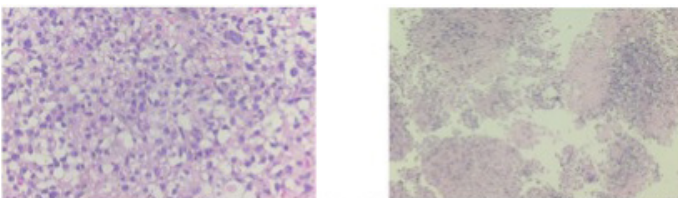
Suelen presentarse como fiebre y adenopatías, más infrecuentemente con afectación de tracto GI, hígado y SNC. Su tratamiento contempla descenso de la inmunosupresión si factible pudiendo asociar Rituximab. Otras serían QT de rescate si afectación grave, hasta terapia celular con linfocitos específicos frente a VEB. En casos con afectación de SNC las opciones incluyen Rituximab sistémico o intratecal asociado a QT con esquemas basados en Metotrexate y Citarabina, terapia celular específica y/o radioterapia.

Objetivos: Describir el desarrollo de SLLP con afectación a nivel de SNC en caso pediátrico con inmunosupresión profunda.

Pacientes, material y método: Varón, 12 años, diagnosticado de Aplasia medular grado II con acortamiento de telómeros. Se somete a aloTPH de donante no aparentado 10/10 con acondicionamiento



RMN: Múltiples lesiones focales intraparenquimatosas de aspecto sólido con captación homogénea de contraste y edema vasogénico asociado. Aumento de tamaño de ventrículo lateral derecho en probable relación con componente suboclusivo e nivel de Monro. Orienta a favor de proceso neoplásico linfoproliferativo menos probable origen infeccioso.



Histología biopsia cerebral: Células grandes con nucleolo prominente que infiltran tejido cerebral (foto izquierda). EBER (VEB) positivo de forma difusa (foto derecha).

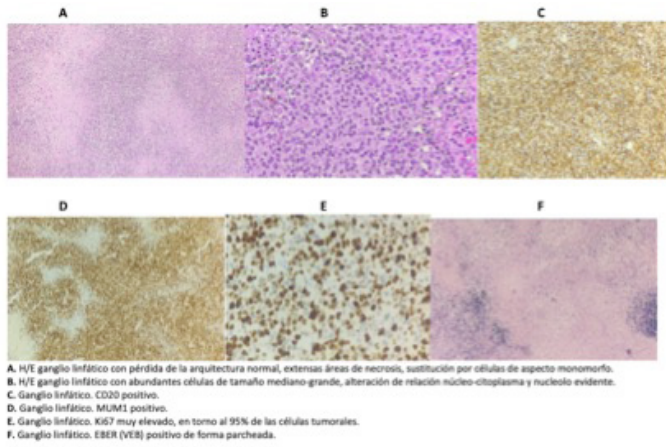


Tabla 1. Análisis Estadístico

	Vivos n=46	Éxito n=44	p
Sexo(hombres)-n%	17 (38,6)	32 (69,6)	0,003
Edad (años)	44±13	52±12	0,013

Tabla 2. Regresión Logística múltiple para predecir la supervivencia en función del sexo y la edad

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo (hombre)	3,7	1,46-9,2	0,006
Edad (años)	1,06	1,015-1,096	0,006

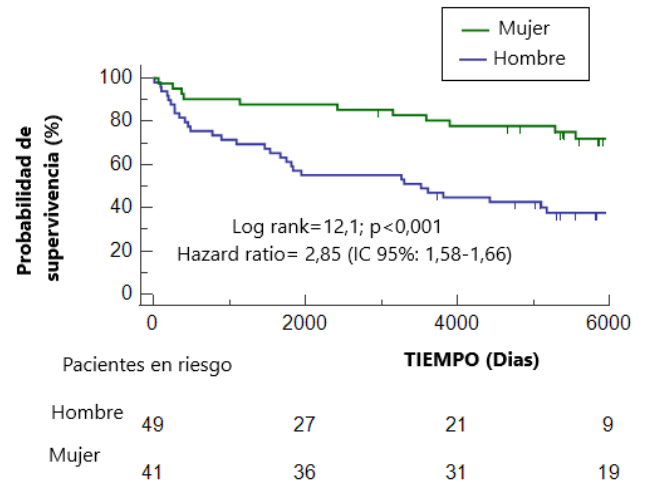


Figura 1: Probabilidad de supervivencia

PB-101

ENFERMEDAD VENOCLUSIVA HEPÁTICA COMO PRINCIPAL COMPLICACIÓN EN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pimentel Villar, María Amparo¹, Almagro Torres, Francisca¹, López López, Juan Antonio¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: La enfermedad venoclusiva hepática (EVOH) es una complicación potencialmente grave de la quimioterapia (QT) de alta intensidad utilizada para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El desarrollo de EVOH puede ser rápido e impredecible, por lo que la monitorización estrecha y el reconocimiento de los factores de riesgo de EVOH son esenciales para el manejo óptimo de esta complicación. El diagnóstico de EVOH se ha basado tradicionalmente en los criterios de Baltimore o Seattle modificados, los cuales evalúan los signos y síntomas comunes de EVOH, que ocurre normalmente en las primeras tres semanas tras el trasplante. La sintomatología de EVOH es dinámica, variable y puede ser progresiva. Esta complicación es relativamente frecuente tras la QT de alta intensidad empleada para TPH alogénico; sin embargo, es poco común en un TPH autólogo.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de casos (n=2) que desarrollaron EVOH como complicación de TPH autólogo en nuestro centro en los últimos cuatro años (tabla 1):

En primer lugar, una mujer de 43 años con mieloma múltiple IgA ISS IIIA/ISS-R 2, que recibió QT de inducción con dos ciclos de VCd (Bortezomib, Ciclofosfamida, dexametasona) y cinco ciclos de KRd (Carfilzomib, Lenalidomida, dexametaxona) por progresión. Se realiza un primer trasplante autólogo tras alcanzar respuesta parcial, empleando como acondicionamiento BUMEL. En el día +25 presenta datos compatibles con EVOH: hepatomegalia, ascitis con ganancia de peso e hiperbilirrubinemia.

PB-100

INMUNOSELECCIÓN DE CD34+ EN TRASPLANTE AUTÓLOGO, EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Avila Idrovo, LF¹, Mesa Siverio, JE¹, Rodríguez López, JA¹, González González, BJ¹, Rodríguez Salazar, MJ¹, Perez Pinilla, B¹, Reyes González-Casanova, P¹, Montalvo Saavedra, M¹, Torres Quiroz, JG¹, Martínez Llorens, A¹, Hernández García, MT¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La inmunoselección de CD34+ tiene como objetivo prevenir la Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) en el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, especialmente en el de donante haploidéntico. Se trata de una manipulación ex vivo del injerto que se lleva a cabo mediante selección inmunomagnética con anticuerpos monoclonales murinos antiCD34 (CliniMACs)

Método: Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras selección de CD34+ desde enero de 2000 hasta diciembre de 2011 en el área norte de Tenerife.

Resultados: Se incluyeron 90 pacientes sometidos a trasplante autólogo con células sometidas a inmunoselección. El 54,44% son varones y el 45,56% mujeres con edades comprendidas entre los 17 y 71 años, con una edad media de 46 años. El 55,56% de los productos fueron sometidos a doble selección. Al analizar las causas de muerte, se evidenció que el 30,43% fallecieron con complicaciones relacionadas a procesos infecciosos principalmente sepsis y neumonía, en el 26,09% no se recoge la causa de la muerte porque no acudieron a nuestro centro hospitalario, el 21,74% de los pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad, el 19,57% fallecieron por desarrollo de segundas neoplasias, y el 8,70 fallecieron por enfermedades cardio-vasculares. Tras realizar el análisis estadístico se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes al compararlos por sexo, encontrando mayor mortalidad en el sexo masculino (p=0,003) y en pacientes mayores con edades comprendidas entre los 52±12 años (p=0,003). No encontramos diferencias significativas al comparar ambos grupos en cuanto al número de CD34+ infundidas y su viabilidad, el diagnóstico, y el tipo de inmunoselección realizada.

Conclusiones: Pese a que solo incluimos 90 pacientes se observó una mayor mortalidad en varones (p=0,003) y en pacientes mayores con edades comprendidas entre los 52±12 años (p=0,003). Como ya es conocido una de las complicaciones de la purga de los progenitores hematopoyéticos es el retraso en el prendimiento mieloide por pérdida de progenitores hematopoyéticos y linfocitos T/B durante la manipulación, en nuestra muestra se evidencia que la primera causa de muerte fueron las infecciones debido a esta circunstancia y al retraso de la reconstitución inmune derivada de la depleción de linfocitos T. Los estudios publicados muestran en su mayoría resultados contradictorios es necesario nuevos ensayos prospectivos randomizados con técnicas de purgado homogéneas para establecer el beneficio de la purga y la “descontaminación” del inóculo en la recaída

Se le administró Defibrotide® durante 23 días, con resolución del cuadro. Posteriormente se realizó un segundo trasplante autólogo, al cual llega con progresión de la enfermedad. Se empleó un acondicionamiento con MEL200 y no presentó datos compatibles con EVOH.

En segundo lugar, un hombre de 29 años con leucemia aguda promielocítica que alcanzó remisión completa (RC) tras tratamiento de inducción. A los tres años presentó recaída clínica y molecular, por lo que se administró tratamiento QT de rescate, alcanzado nuevamente RC. Ingresó para TPH autólogo, realizándose acondicionamiento con BEA DE GONDO. En el día +13 presenta empeoramiento de los parámetros analíticos hepáticos con aumento de bilirrubina y de transaminasas, descompensación hidrópica severa con ganancia de peso y hepatomegalia dolorosa. Ante la sospecha de EVOH y el empeoramiento clínico y analítico con BT 8.6 mg/dL, se inicia tratamiento con Defibrotide®. Tras completar 21 días de tratamiento, el paciente presenta una evolución favorable.

Resultados: En ambos casos podemos observar como factores de riesgo para el desarrollo de EVOH la administración de Busulfán como acondicionamiento y la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. Como factores de evolución favorable podemos destacar la sospecha temprana de EVOH y el empleo precoz de Defibrotide®.

Conclusiones: La identificación de los pacientes con mayor riesgo de EVOH puede ser clave para un diagnóstico rápido y un tratamiento precoz con Defibrotide®, lo cual se asocia a mejores resultados. Algunos investigadores han sugerido que el tratamiento farmacológico debe comenzar con los primeros signos/síntomas de posible EVOH, incluso si los pacientes aún no presentan todos los criterios para el diagnóstico completo. Aunque los datos de revisión bibliográfica indican que esta complicación ocurre con mayor frecuencia después de un trasplante alogénico, estudios recientes tanto en adultos como en pacientes pediátricos con TPH autólogo, reflejan una incidencia creciente de esta complicación.

TABLA 1	PACIENTE 1	PACIENTE 2
Sexo	Mujer	Hombre
Diagnóstico	Mieloma Múltiple	Leucemia aguda promielocítica
Acondicionamiento	BUMEL	BEA DE GONDO
TPH	TPH autólogo	TPH autólogo
Enfermedad previa al SCT	SÍ	NO
Transaminasas > 2.5 ULN (Gamma glutamiltransferasa 287 U/L, Aspartato transaminasa 934 U/L, Alanina transaminasa 525 U/L)	SÍ	SÍ
Otros factores de riesgo	Bajo peso	-
Criterios SEATTLE	Hepatomegalia (25cm) + Ganancia de peso (10Kg)	Hepatomegalia + Ganancia de peso (5Kg)
Criterios BALTIMORE	Hepatomegalia (25cm) + Ganancia de peso (10Kg) + Ascitis + BT 1.5	Hepatomegalia + Ganancia de peso (5Kg) + Ascitis + BT 8.6
Otra clínica compatible	Derrame pleural, derrame pericárdico.	Derrame plural

SEHH - TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

PB-102

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) Y ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO (ESA). ¿UNA ASOCIACIÓN CAUSAL O CASUAL? A PROPÓSITO DE DOS CASOS.

Morales Espino, Eduardo¹, Fernández Fuertes, Fernando¹, Tapia Martín, Manuel¹, Ortega Nadal, Paula¹, Romero Houry, Cristina¹, Fernández Martín, Rosa¹, Caballero Gómez, Mar¹, Lemes Quintana, Cristina¹, Pérez Ortiz, Leonor¹, González San Miguel, José David¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La PTT es una microangiopatía trombótica (MAT) causada por una actividad disminuida de la proteasa ADAMTS13 que escinde el factor de von Willebrand con tendencia a los microtrombos.

Causa trombocitopenia por consumo, anemia hemolítica microangiopática y daño orgánico por isquemia. Es una enfermedad autoinmune, de etiología idiopática o secundaria (infecciones, fármacos, tumores sólidos u otras autoinmidades). La ESA es una enfermedad inflamatoria autoinmune multisistémica poco común caracterizada por tres signos clásicos: fiebre, artralgias y exantema asalmonado. Presentamos dos casos clínicos de pacientes con PTT asociado a ESA manejados en nuestro centro.

Presentación Clínica

Caso 1: Mujer de 31 años con ESA desde los 18 años. Al diagnóstico presentaba la clínica clásica. Multitratada con glucocorticoides, metotrexate, hidroxilcloroquina y adalimumab. En 2020 recibió Tocilizumab con excelente respuesta. En diciembre 2021 acude por Petequias en extremidades inferiores sin otra clínica. En analítica, anemia (hemoglobina 10,5 g/dL) y trombocitopenia grave $6 \times 10^3/\mu\text{L}$, datos bioquímicos de hemólisis intravascular. El frotis de sangre periférica presentó abundantes esquistocitos y microesferocitos. Se completó estudio con ADAMST13 (8 % pretratamiento). Ingresó en UMI para comenzar recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) con reposición con plasma y triple terapia (19/09/2021). Dada la excelente respuesta (6 ciclos de RPT) fue dada de alta con controles ambulatorios en consultas de Hematología. Al mes presentó una recaída analítica con $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas, hemoglobina 10 g/dL y esquistocitos en sangre periférica, reiniciándose terapia completa según guías actuales.

Caso 2: Varón de 44 años con ESA desde 2018. Al diagnóstico presentaba clínica clásica y debut de trombosis en miembro inferior derecho. Mal control con tratamiento estándar. Finalmente tratado con Anakinra diario subcutáneo con buena respuesta. En octubre de 2020 acude por dolor en fosa renal derecha y hematuria. Presentaba fiebre y en la analítica trombopenia grave $7 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina de 9,7 g/dL, datos de hemólisis intravascular, fracaso renal agudo y esquistos en sangre periférica. En exploración física presentaba Petequias sin focalidad neurológica. Con diagnóstico de sospecha de PTT ingresa en UMI e inicia tratamiento precoz con RPT y terapia triple. Se confirmó posteriormente el diagnóstico con niveles de actividad de ADAMTS13 ($< 0,2\%$ pretratamiento). Tras adecuada respuesta es alta y seguido en consultas.

Discusión: Presentamos estos casos que tienen en común el diagnóstico de PTT y el antecedente común ESA. Entidad con baja prevalencia, distribución equitativa de sexos y edad de presentación bimodal. Su etiología se desconoce, siendo propuestos desencadenante infeccioso. El diagnóstico final es de exclusión con hallazgos clínicos y de laboratorio característicos y descartando procesos infecciosos, neoplasias y otras artritis autoinmunes. Ambos cumplían criterios propuestos por Yamaguchi y el ASD Research Committee para ESA. Presentaron de forma brusca, sin causa aparente, MAT con criterios de PTT que requirió de manera urgente intervención y tratamiento adecuado. La pentada clínica clásica de PTT ocurre solo en un 2 %. En ninguno hubo deterioro neurológico. La patogenia común implica la desregulación del sistema inmunitario. En los casos de PTT asociada con ESA la probabilidad de recurrencia es significativa, recalándose la importancia del seguimiento estrecho por su hematólogo.

Conclusión: Esta asociación poco descrita requiere de un diagnóstico precoz y un manejo urgente con tratamiento dirigido. Sin llegar a esclarecer su base fisiopatológica común o no, el planteamiento de este trabajo es subrayar y recordar que ante un paciente con diagnóstico de ESA y signos evidentes de PTT debe descartarse su asociación.

PB-103

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA REFRACTARIA EN UN PACIENTE CON VARIANTES EN LOS GENES REGULADORES DEL COMPLEMENTO

Fernandes de Figueiredo, Eduardo¹, Marín Sánchez, Elena¹, Ríos, Silvia Judith¹, Sarmiento Palao, Héctor¹, Tarín Rodrigo, Fabian Pablo¹, Hernández Mateo, Luis Miguel¹

¹Hospital General Universitario Doctor Balmis

Introducción: La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTT) se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (MAHA) y trombocitopenia sin causa aparente. Este cuadro está causado por la inhibición mediada por autoanticuerpos de la proteasa ADAMTS13. El papel de la desregulación del complemento, bien identificado en otros síndromes MAHA, se ha discutido en la TTP. Esto lleva al concepto de una variedad de presentaciones y resultados clínicos mixtos, en los que se entrelazan los mecanismos patológicos. Las nuevas terapias para la

PTT refractaria incluyen bortezumib, eculizumab (anticuerpo monoclonal anti-C5), caplacizumab (nanoanticuerpo anti-VWF) y ADAMTS-13 recombinante.

Métodos: - Actividad de ADAMTS-13 analizada mediante test cromogénico ELISA.

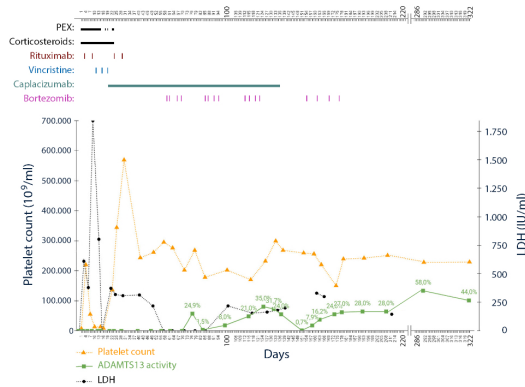
- Cuantificación de anticuerpos IgG frente a ADAMTS-13 por medio de IMUBIND®

- ADN genómico a partir del aislamiento manual de ácidos nucleicos empleando 'High Pure Template Preparation Kit'(Roche Diagnostics®) y sometido a pRCR (Prime PCR SYBR, Bio Rad Laboratories, Madrid) con los correspondientes cebadores de intrones. Se realizó la secuenciación de Sanger de la secuencia codificante de ADAMTS13 completa (secuencia de ADNc ENST00000371929)

Resultados: Mujer de 19 años, rumana, en la semana 39+2 primigesta sin antecedentes de interés. Acude a Urgencias por dinámica uterina y sangrado vaginal. Analítica presenta Hb 8 gr/dl y 20.000 plaquetas. Parto vaginal sin complicaciones pero con analítica de control Hb 7 gr/dl, 15.000 plaquetas y esquistocitos en sangre periférica. Función renal y coagulación normal. En presencia de una microangiopatía trombótica, se sospecha una PTT. Es trasladada al Hospital General de Alicante. A su llegada hemodinámicamente estable con púrpura petequeal en piernas. Hb 6,6 gr/dl, plaquetas 7.000, se confirman esquistocitos 2-3% y actividad ADAMTS13 del 0%.

El tratamiento con Plasmaféresis, altas dosis de corticoides, Rituximab y Vincristina fue refractario. Se requirió Caplacizumab para alcanzar estabilidad clínica y 4 ciclos con Bortezumib para la remisión completa. Test genético de ADAMTS13 no encontró mutaciones. El resultado del estudio genético del complemento se recibieron una vez que se hubo alcanzado la remisión mostrando que era portadora de un polimorfismo de riesgo en heterocigosis para SHUa, genotipo MCPggaac/MCP aaggt.

Conclusiones: El papel de la desregulación del complemento, bien identificado en otros síndromes MAHA, se ha discutido en la TTP. Esto lleva al concepto de una variedad de presentaciones y resultados clínicos mixtos, en los que se entrelazan los mecanismos patológicos. Las nuevas terapias para la PTT refractaria incluyen bortezumib, eculizumab (anticuerpo monoclonal anti-C5), caplacizumab (nanoanticuerpo anti-VWF) y ADAMTS-13 recombinante.



PB-104

INFARTO CEREBRAL COMO DEBÚT DE PURPURÁ TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) PREVIO AL DESARROLLO DE TROMBOCITOPENIA, A PROPOSITO DE UN CASO.

Zalba Marcos, Saioa¹, Ormazabal Velez, Irati¹, Lacalle Aicua, Laura¹, Galicia Flores, Tania¹, Alvarellos Outeiro, Montserrat¹, Sánchez Iglesias, Jose Manuel¹, Rodríguez Wilhelmí, Pablo¹, Redondo Izal, Ana Margarita¹

¹Hospital Universitario de Navarra

Introducción: La PTT es una microangiopatía trombótica rara y grave, que sin un adecuado y rápido tratamiento puede tener consecuencias fatales. Se debe descartar una PTT inmune ante cualquier paciente con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (incluso si es leve) y esta puede estar acompañada de signos o síntomas de isquemia orgánica(neurológica, renal, cardíaca o intestinal).

La pentada clásica de la PTT (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alteraciones neurológicas, fiebre y afectación renal) se presenta en menos del 10% de los pacientes, sin embargo, se considera que la trombocitopenia (en grado variable) es necesaria para establecer

el diagnóstico y que “una cifra de plaquetas normales excluye el diagnóstico”.

Material y métodos: Se revisa y se presenta la historia clínica de un paciente afecto de PTT que debutó con un ICTUS, sin trombocitopenia en el momento del evento neurológico.

No se ha recibido financiación para la realización de este trabajo.

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

Resultados:

Varón de 78 años:

- Antecedentes personales: Hipertensión arterial con buen control farmacológico y sordera tras meningitis en la infancia.

- Debut (día 0): ICTUS isquémico de etiología indeterminada, con hemograma normal (sin anemia ni trombocitopenia)

- Día +3: Trombocitopenia.
 - o Trombocitopenia: 60.000plaq/mm3
 - o Hemoglobina (Hb): 11g/dl
 - o Creatinina normal
- Día +5: Intensificación progresivamente de Trombocitopenia
 - o Trombocitopenia: 40.000plaq/mm3
 - o Aparición anemia (Hb: 10,5g/dl) microangiopática (3-4 esquistocitos /campo)
 - o Creatinina normal
 - o Haptoglobina baja
- Día +7 Cifras hemoperiféricas mantenidas.
 - o Actividad ADAMTS 13: 2,5%
 - o Se diagnostica de PTTi
 - o Se solicita nuevo estudio ADAMTS 13 para confirmación.
- Día +9: Se recibe resultado confirmatorio de niveles ADAMTS13 descendidos. Niveles de anticuerpos pendientes.

- Tratamiento: Ante la sospecha inicial de proceso inmune se inicio tratamiento corticoideo, al que tras el diagnostico de PTTi se asoció recambio plasmático terapéutico (RPT)

• Durante el segundo RPT presento nueva clínica sugestiva de ICTUS.

• TAC: ICTUS multiterritoriales

• RM: Infartos precoces supra e infratentoriales, bihemisféricos con leves signos de transformación hemorrágica.

- Remisión tras 10 RPT (>150.000plaquetas/mm3), con exacerbación a las 72horas. Se reinician RPT y se asocia anti-CD20.

- Tras 20 RPT continua con 60.000plaq/mm3 y datos de anemia microangiopática. Se concede el uso individualizado de Caplacizumab con buena respuesta desapareciendo los datos de anemia microangiopática.

- El paciente decide suspender el tratamiento y se va de alta voluntaria. - A la semana re-ingresa con una trombosis venosa femoral extensa y datos de isquemia mesentérica y el paciente fallece.

(TAC toraco-abdomino-pélvico sin datos sugestivos de patología tumoral)

Conclusiones: - La PTT es considerada una enfermedad rara, sin embargo, casos como el presentado, hacen presuponer que se trata de una enfermedad infradiagnosticada.

- Es imprescindible recordar la PTT como parte del diagnostico diferencial en toda trombocitopenia de origen no filiado, a pesar de que la cronología clínica no sea la típica de una PTT.

- Ni la escala francesa ni la escala PLASMIC de riesgo preclínico de PTTi, consideran este caso sugestivo de diagnostico de PTTi, fundamentalmente porque el nivel de trombocitopenia fue superior a 30.000/mm³, por lo que no se iniciaron los RPT hasta obtener el resultado de los niveles de ADAMTS13.

- La clínica de microangiopatía trombótica puede presentarse previa a la detección de la trombocitopenia (criterio obligatorio según la literatura científica).

PB-105

TROMBOCITOPENIA EN PACIENTE HIV POSITIVO

Herrero Gutiérrez, María Del Mar¹, Rubio Martínez, Araceli¹, Godoy Molías, Ana¹, Civeira Marín, María¹, López Peña, Amaia¹, Rodríguez Lefler, Carmen¹, Ordás Miguélez, Marta¹, López Gómez, Pablo¹, González Resina, Rita¹, Fernández Cuezva, Laura¹, Obregón Membreño, Jhossyurriel¹, García Arceiz, Elisa¹, Caballero Navarro, Gonzalo¹

¹Hospital Miguel Servet

Introducción: La PTI (Trombocitopenia Inmune Primaria) es un tras-

torno autoinmune que se caracteriza por trombocitopenia (<100.000/ μ L)

Material y métodos: se describe el caso de una mujer de 35 años HIV positiva diagnosticada en 2014, en tratamiento con antirretrovirales, remitida por trombocitopenia grave de dos meses de evolución y siendo finalmente diagnosticada de PTI secundaria tras la realización de diversas pruebas diagnósticas. Presenta tres brotes en cuatro años, todos ellos con cifras de plaquetas <20x10⁹/L. Primero: tratado con prednisona 1mg/kg día, presentando normalización de la cifra plaquetaria en 48 horas manteniendo cifras normales hasta diciembre-19, cuando presenta un segundo brote: de nuevo respuesta rápida y completa con prednisona a las mismas dosis. Tercero: septiembre-21, inició dexame-tasona 40 mg/día x 4 días cada 2 semanas x 2 ciclos sin obtener respuesta por lo que se inicia tratamiento con Eltrombopag a 50 mg/día. Tras tres semanas se obtiene respuesta total con 134x10⁹/L. Desde entonces estable y con cifras >100x10⁹/L que han posibilitado la disminución del fármaco estando en la actualidad con una dosis de 25 mg/día.

Conclusiones: Aunque en la literatura faltan criterios estrictos para definir la PTI secundaria, este término se utiliza generalmente cuando se desencadena por una infección, fármaco o se asocia con una enfermedad. Mientras que la mayoría de causas definidas de la PTI secundaria son consensuadas, algunas otras condiciones como ciertos síndromes mielodisplásicos (SMD) o GMSI, no se consideran causas definidas de PTI secundaria. Más allá de un examen clínico completo y cuidadoso, el examen inicial para descartar la PTI secundaria es limitado e incluye, al menos, un frotis de sangre periférica, pruebas de VIH y VHC y medición cuantitativa de inmunoglobulinas \pm anticuerpos antinucleares. La trombocitopenia crónica es un trastorno hematológico común en pacientes infectados con el VIH. A menudo asintomática. La fisiopatología incluye la destrucción acelerada de las plaquetas y

la disminución 'ineficaz' de las mismas a partir de los megacariocitos infectados. La trombocitopenia relacionada con el VIH puede responder a la terapia antirretroviral. Aunque la mayoría de las guías están focalizadas en la PTI primaria el tratamiento en la PTI secundaria no suele ser muy diferente.

Destacar la falta de criterios para definir en muchas ocasiones la PTI secundaria, además de la no relación observada en nuestro caso entre las cifras de plaquetas, carga viral (CV) y niveles de CD4 (figuras adjuntas), a pesar de que recuentos bajos de CD4 se asocian a un descenso en los niveles de plaquetas, ampliamente descrito en la literatura.

