

nico y la respuesta a los tratamientos. Los agonistas del receptor de trombopoyetina (AR-TPO) son un agente de segunda línea empleados en pacientes con PTI que no responden a otros tratamientos. Las plaquetas y células blancas de estos pacientes podrían presentar características diferentes de aquellos que no necesitan tratamiento o que responden a tratamientos de primera línea. Evaluamos la función plaquetaria y la distribución de los subtipos de linfocitos en pacientes con PTI: 1) no tratados (NT), tratados con 2) AR-TPO o 3) corticoides.

Métodos: Se reclutaron 33 pacientes con PTI NT (30% hombres), 35 tratados con AR-TPO (45% hombres), 15 con corticoides (25% hombres) y 96 controles (42% hombres). La activación plaquetaria, la liberación del contenido de los gránulos, la exposición de fosfatidilserina y la actividad de las caspasas -3/7,-8 y -9, así como la de los linfocitos T (CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺) y B(CD19⁺), las natural killer (NK) CD56^{bright} y CD56^{dim} y los T reguladores (Treg) [CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺] se evaluó mediante citometría de flujo. Los datos experimentales se analizaron con el software SPSS 9.9.

Tabla 1.

	CONTROLES	PTI NT	PTI con AR-TPO	PTI tratado con CORTICOIDES
Contaje plaquetario (pla/mm ³)	264254	134425*	108454*	110453*
PAC1 estimulado con TRAP [%]	62.6 (41.2-72.0)	49.2 (14.4-60.0)*	28.2 (8.9-44.2)*	29.2 (16.4-60.0)*
PAC1 estimulado con ADP [%]	63.0 (47.2-72.0)	45.1 (20.0-60.1)*	46.2 (16.1-63.0)*	45.2 (51.3-70.0)*
P-selectina estimulado con TRAP [%]	79.3 (73.2-85.2)	59.8 (50.2-61)*	78.9 (66.7-90.9)	66.5 (57.8-82.8)
CD63 estimulado con TRAP [%]	56.4 (49.0)	46.0 (41.6)*	45.1 (11)	43.9 (41.7)
Fosfatidilserina [%]	66.5 (60.2-76.0)	67.7 (75.4-81.0)	76.7 (65.7-85.3)*	65.3 (54.6-79.7)
Caspasa-3 [%]	42.9 (38.9-53.1)	49.2 (42.2-54.2)	59.5 (51.2-68.1)*	56.7 (48.3-61.0)
Caspasa-8 [%]	43.1 (37.3-53.8)	33.6 (46.8-62.9)	56.3 (52.5-71.8)*	54.7 (46.1-65.2)
Caspasa-9 [%]	41.6 (40.5-55.9)	36.4 (49.5-56.0)	59.5 (53.9-67.4)*	56.3 (51.1-61.4)

Datos expresados como la Mediana (cuartiles 25%-75%) y analizados con ANOVA o el estadístico Kruskal Wallis con test post hoc Dunn dependiendo de la distribución de los datos. *p<0,05

Resultados: El contaje plaquetario fue similar en todos los grupos de PTI pero menor que los controles (p<0.001). La activación plaquetaria, evaluada por la unión de PAC1 activado con TRAP, estaba reducida en PTI. Se observó una disminución en la exposición de P-selectina y de CD63 en los grupos de PTI NT y tratados con AR-TPO tras la estimulación con TRAP (tabla 1). No hubo diferencias en la expresión de CD41, CD61, CD42a y CD42b entre pacientes y controles. La evaluación de la apoptosis mostró que los pacientes tienen una actividad de las caspasas -3/7,-8 y -9 aumentada, pero solo fue significativa en el grupo de pacientes tratados con AR-TPO (Tabla 1). Respecto a los linfocitos, no existieron diferencias entre los grupos. Solo los monocitos intermedios (CD14⁺⁺CD16⁺) estaban aumentados en pacientes NT y tratados con AR-TPO. Los NK CD56^{bright}CD16⁻ y NK CD56^{bright}CD16⁺ estaban aumentados en los pacientes tratados con AR-TPO, quienes tuvieron una disminución de los LB memoria. El contaje de Treg era menor en los pacientes NT y tratados con corticoides, sin embargo sus valores alcanzaron la normalidad en el grupo tratado con AR-TPO (Tabla 2).

Tabla 2.

	CONTROLES	PTI NT	PTI con AR-TPO	PTI tratado con CORTICOIDES
MONOCITOS INTERMEDIOS (%)	10x5	22x10 ⁷	20.5x11.0*	7.6x6.0
NK CD56 ⁺ CD16 ⁻ (%)	46 (2-81)	40 (7-76)	85.6 (21)*	12 (1-34)
NK CD56 ⁺ CD16 ⁺ (%)	4 (1-7)	2 (1-5)	14 (7-22)*	2 (1-6)
NK CD69 ⁺ CD16 ⁺ (%)	37 (15-81)	31 (7-66)	36 (21-56)	15 (9-36)
LB MEMORIA (%)	50 (30-62)	50 (35-76)	39 (17-51)*	22 (17-27)*
Treg (%)	26x10 ⁷	20x10 ⁷	25x10 ⁷	13x10 ⁷

Datos expresados como la Mediana (cuartiles 25%-75%) y analizados con ANOVA o el estadístico Kruskal Wallis con test post hoc Dunn dependiendo de la distribución de los datos. *p<0,05

Conclusiones: Todos los grupos de pacientes recuperaron el número de plaquetas pero no su función. Los respondedores a AR-TPO tienen mayor apoptosis en comparación con los otros grupos de pacientes. Los AR-TPO parecen tener un efecto regulador beneficioso sobre el sistema inmune.

PC-302

RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA TARDÍA TRAS ACTITUD CONSERVADORA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA CRÓNICA

Bilbao Salcines N.¹, De Pedro Olabarri J.M.¹, Adán Pedroso R.M.¹,

García Ariza M.¹, Echebarría Barona A.¹, López Almaráz R.¹, Astigarraga Aguirre I.²

¹Unidad de Hematología y Oncología Pediátricas. H. Universitario Cruces. Grupo de Oncología Pediátrica.IIS Biocruces. Barakaldo (Bizkaia)., ²Unidad de Hematología y Oncología Pediátricas. H. Universitario Cruces. Grupo de Oncología Pediátrica.IIS Biocruces. Barakaldo (Bizkaia). Departamento de Pediatría UPV/EHU

Introducción: El manejo de los pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria (PTI) crónica continúa siendo controvertido. En pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo asociado se puede aconsejar un manejo conservador. Esta actitud expectante debe ser consensuada e individualizada con la familia y valorar la calidad de vida.

Objetivos: Conocer la evolución de la PTI crónica, analizar su manejo y revisar la incidencia de resoluciones espontáneas en pacientes con actitud conservadora.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de la evolución de los 21 pacientes pediátricos con PTI crónica (plaquetas <100.000/mm³ de >12 meses de duración) diagnosticados entre 1995- 2016. Se analizaron las pautas de manejo conservador y tratamientos administrados: corticoides, inmunoglobulinas-Igs, rituximab, inmunosupresores, esplenectomía y su evolución en el tiempo. Se revisan las características de los casos con resolución espontánea.

Resultados: De los 21 pacientes con PTI crónica, 5 fueron excluidos por diagnóstico posterior de patología hematológica (2, Anemia Fanconi, Anemia aplásica), curso recidivante (2) o pérdida de seguimiento. Los tratamientos crónicos utilizados en 5 pacientes fueron 4-esplenectomía (última en 2004, a los 3 años del debut), 4-rituximab (última en 2012, a los 12 meses del debut), 2-azatioprina, 1-micofenolato,. Un paciente de 18 años mantiene PTI crónica durante >15 años con cifras <30.000, pero rechaza terapias propuestas como esplenectomía y agonistas de trombopoyetina. En 11 pacientes se decidió actitud expectante en la fase crónica. Diez se encuentran en remisión, habiendo alcanzado plaquetas >50.000 a una media de 26 meses desde el debut (1,5-7 años) y >100.000 a los 3,7 años (1,5-10 años). De acuerdo con la familia, una niña de 6,5 años (4 años desde el debut) mantiene plaquetas <10.000 sin ningún sangrado y buena calidad de vida. La media de seguimiento fue de 5,2 años y ninguno de los pacientes presentó complicaciones hemorrágicas.

Conclusiones: Las recomendaciones de tratamiento de la PTI crónica son controvertidas y hay gran variabilidad entre centros y profesionales. La tendencia en la serie revisada es la disminución en la utilización de terapias prolongadas (esteroides, Igs, rituximab, inmunosupresores) y casi desaparición de esplenectomías en pacientes pediátricos. El manejo conservador y actitud expectante, con un adecuado seguimiento y educación familiar, no se ha asociado a complicaciones hemorrágicas y ha permitido comprobar resoluciones completas tardías en 10 casos. Aunque la muestra es pequeña y no podemos establecer pautas de manejo generalizadas, consideramos que se debe informar sobre la posibilidad de curaciones tardías espontáneas y ofrecer la opción de una actitud conservadora a pacientes y familiares con PTI crónica sin sangrado.

PC-303

ESTUDIO PROSPECTIVO, DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON CERDELGA®. PROYECTO TRAZELGA

Andrade Campos M.¹, Cebolla J.J.², Lopez de Frutos L.², Irun Irun M.P.², Noya M.S.³, Nieto S.⁴, Villalon L.⁵, Arribas A.I.⁶, Barez A.⁷, García Frade L.J.⁸, Hermosin N.⁹, Hernández-Rivas J.M.¹⁰, Lozano-Almela M.L.¹¹, Molero M.T.¹², Morado M.¹³, Pérez-Sáenz M.A.¹⁴, Villarrubia J.¹⁵, Giraldo P. de nombre del GEEDL¹

¹Unidad de Investigación Traslacional - IISA. FEETEG, Zaragoza. GEEDL., ²Unidad de Investigación Traslacional - IIS Aragon. Zaragoza. FEETEG., ³CHU A Coruña. GEEDL., ⁴H. H Vega Lorenzo Guirao de Cieza, Murcia. GEEDL., ⁵HUFA. Madrid. GEEDL., ⁶H. La Axarquía Malaga. GEEDL., ⁷Complejo Asistencial de Ávila. GEEDL., ⁸HU. Rio Hortega Valladolid. GEEDL., ⁹HU. Jerez. Cadiz. GEEDL., ¹⁰HCU Salamanca. GEEDL., ¹¹HU Morales Meseguer Murcia. GEEDL., ¹²HU Dr Negrín Las Palmas. GEEDL., ¹³HU La Paz Madrid. GEEDL., ¹⁴HU Fund. Jimenez Diaz Madrid. GEEDL., ¹⁵HU Ramon y Cajal Madrid. GEEDL.

Introducción: La enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1), secundaria al déficit en la enzima glucocerebrosidasa lisosomal, provoca el acúmulo de glucocerebrósido principalmente en macrófagos, causando deterioro de

los órganos en los que se deposita. El nuevo inhibidor de sustrato Eliglustat (ELG), aprobado por la EMEA en 2015 y disponible desde enero 2017, inhibe de forma selectiva y potente la enzima glucosilceramida sintasa, disminuyendo el acúmulo de sustrato, está indicado en EG1 metabolizadores rápidos, intermedios o lentos para el citocromo CYP2D6. Los ensayos clínicos de fase 2 y 3 demostraron mejora y estabilización de los parámetros tanto en los pacientes naïve, como en los de tratamiento enzimático sustitutivo. En este trabajo se expone el estudio de trazabilidad del tratamiento con eliglustat en pacientes con GD1 en España (TRAZELGA).

Material y Métodos: El estudio nacional, multicéntrico TRAZELGA, ha sido diseñado como herramienta para evaluar de forma uniforme la respuesta al tratamiento durante un año, analizando los cambios en parámetros clínicos y biomarcadores habituales, registro de medicamentos concomitantes y efectos adversos a ELG, estudio de calidad de vida e incorporando un estudio exploratorio de marcadores de activación del sistema inmune (perfil de citoquinas, ferritina, lipocalina, gammaglobulinas, marcadores de estrés oxidativo), así como cambios en la infiltración medular cuantificados por RM y DEXA. Previo al inicio de ELG se realizó una evaluación de función cardíaca, hepática y renal.

Resultados: 35 pacientes han iniciado tratamiento oral con Eliglustat. En esta presentación aportamos resultados preliminares de 21 pacientes (mediana de edad: 43,8 años(23-75), 47% varones), genotipo de EG N370S/N370S: (29,4%), N370S/L444P (41,2%), otros dobles heterocigotos con N370S (29,4%), metabolismo del CYP2D6 (12% metabolizadores lentos, 64,5% intermedios y 33,5% rápidos, ningún paciente recibió el tratamiento en primera línea y sus características basales (tabla1), son de pacientes estabilizados con TES (15 casos) o miglustat (6). Un paciente esplenectomizado. 3 pacientes esplenomegalia palpable al momento de inclusión. 6 pacientes con multimorbilidades y polimedicaciones y 5 pacientes aquejaban astenia como síntoma principal antes de su inclusión en este estudio. El seguimiento medio actual es de 6 meses.

Tabla 1. Características generales al inicio de tratamiento con Eliglustat.

	FE n/total	FEH n/total	FEH n/total	FEH n/total	FEH n/total	FEH n/total	FEH n/total	FEH n/total	FEH n/total
Medic.	13/3	12/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3
Citomeg.	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3

Conclusiones: Se espera incluir un total de 30 pacientes en el estudio y analizar la influencia de Eliglustat sobre los biomarcadores, marcadores de inflamación, densidad mineral ósea. Tener información sobre adherencia, efectos adversos en práctica clínica habitual y grado de satisfacción. Aunque escasos, hasta ahora no hay publicada información de la respuesta al tratamiento en pacientes provenientes de tratamiento con miglustat. En caso de aceptación se presentará un análisis exhaustivo, invitando a todos los interesados a unirse al proyecto.

PC-304

“INMUNOGLOBULINA INESPECÍFICA ASOCIADA A ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA EN TROMBOCITOPENIA INMUNE REFRACTARIA”

Jiménez Bárcenas R., Núñez Vázquez Ramiro J., Rodríguez Martorell Fco. J., Pérez de Soto C., Pérez Simón J.A.
HU Virgen del Rocío

Introducción: Actualmente se está extendiendo en la práctica clínica en los pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) refractaria la combinación de fármacos con el objetivo de atacar varios frentes desde el punto de vista fisiopatológico. Una de las combinaciones más utilizadas son los análogos de la trombopoyetina (TPOa) junto con corticosteroides u otros inmunosupresores, como la azatioprina. Existen pacientes, sin embargo, que no responden a corticoides o presentan gran toxicidad con los mismos.

Objetivos: Describir la experiencia de nuestro centro en pacientes con PTI refractaria a TPOa, que han respondido combinando este tratamiento con bolos de inmunoglobulina inespecífica.

Casos Clínicos: Caso 1. Mujer. 54 años. AP: fibromialgia. PTI crónica multirrefractaria diagnosticada en junio de 2013. Esplenectomía en abril de 2015. Corticodependiente. Otros tratamientos recibidos: eltrombopag, romiplostin, rituximab, azatioprina, todos ellos sin respuesta. Se inicia eltrombopag 50 mg/día junto con inmunoglobulina inespecífica

en bolos en abril de 2017, en un primer momento recibe los ciclos cada 15 días y actualmente cada 2 meses. Se encuentra en respuesta parcial (RP) y sin clínica hemorrágica desde el inicio de este tratamiento. Se ha podido discontinuar la corticoterapia tras varios años de tratamiento ininterrumpido. Caso 2. Varón. 63 años. AP: HTA. Síndrome de Evans (anemia, neutropenia y trombopenia graves) en septiembre de 2016. Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) 14 meses después de debutar con las citopenias. Tratamientos recibidos: prednisona, dexametasona, rituximab, eltrombopag. Únicamente realiza respuesta parcial (RP) a la combinación de prednisona, eltrombopag y G-CSF. En octubre de 2017 inicia tratamiento con eltrombopag 75 mg/día y 3 bolos de inmunoglobulina cada 4 semanas. Respuesta completa, pudiendo suspender corticoides (lo que permite realizar el diagnóstico de LES) y G-CSF. Tres meses después, comienza micofenolato de mofetilo como tratamiento de base de LES. Actualmente persiste en RC con eltrombopag 25 mg/día. Caso 3. Mujer. 62 años. Sin AP de interés. PTI crónica (diagnóstico en agosto de 2016). Tratamientos recibidos: prednisona, dexametasona, rituximab, eltrombopag, romiplostin, romiplostin y azatioprina, todos sin respuesta. Respuesta completa (RC) a inmunoglobulina de corta duración. Rechaza la esplenectomía. Se inicia inmunoglobulina en bolos (recibe dos ciclos, separados por 8 semanas) junto con romiplostin 5 mcg/kg/semana y azatioprina 200 mg/día en octubre de 2017 (ambos fármacos los recibe antes y precisa aumento de dosis). Desde entonces en RC y se han podido ir descendiendo las dosis (actualmente con romiplostin a 3 mcg/kg/semana y azatioprina 100 mg/día).

Conclusiones: En nuestra serie, la combinación de inmunoglobulina inespecífica en bolos junto con un análogo de la trombopoyetina ha permitido conseguir respuesta en pacientes con trombopenia inmune refractaria a múltiples tratamientos e incluso a combinaciones de fármacos.

PC-305

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UN CENTRO: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA TROMBOPENIA AUTOINMUNE (ITP) CON VINCISTINA

Sola Fernandez M., Cervera Calvo M., Escoda Teigell L., Aguinaco Culebras R., Vicent Castelló A., Giménez Perez T., Araguás Arasanz C., Do Nascimento J., Vallansot R., Talam Forcadell C., Martínez Roca A., Sarrà Escarré J.

Hospital Universitario Joan XXIII-Ico Tarragona

Introducción: La Trombopenia inmune (ITP) es una enfermedad autoinmune que debuta con plaquetas menores de 100.000. Aproximadamente, un 20% de pacientes con diagnóstico de ITP primaria no logran mantener un recuento hemostático de plaquetas después de haber recibido varias líneas de tratamiento, y el 10-20% de los pacientes que inicialmente han respondido van a recaer. Aunque la Vincristina (VCR) está a veces indicada en la ITP de reciente diagnóstico, su eficacia ha sido demostrada en casos refractarios. Este estudio retrospectivo pretende describir nuestra experiencia con el uso de VCR desde 2009.

Tabla 1.

PACIENTE	EDAD	SEXO	TIEMPO EVOLUCIÓN (meses)	NÚMERO TERAPIAS ANTERIORES	PLAQUETAS PREVIA TTO	Nº INFUSIONES VCR	PLAQUETAS A LOS 2 MESES DEL Tto	EFFECTO ADVERSO
1	36	M	1	3	4.000	1	4.000	TRITICE
2	36	M	4	2	10.000	4	10.000	NE
3	14	M	3	4	27.000	2	18.000	NE
4	30	M	1	2	5.000	2	10.000	NE
5	42	F	274	1	2.000	2	2.000	NE
6	42	M	18	1	48.000	2	20.000	NE

Métodos: Se han incluido 6 pacientes adultos entre 2009 y 2018. Criterios de inclusión: diagnóstico de PTI de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Hematología; tratamiento fallido anterior; y infusión de al menos una dosis de VCR. Criterios de exclusión: < 0,5 meses de seguimiento, PTI relacionadas con Sd, Linfoproliferativos, e infección viral activa. VCR fue administrada a dosis desde 1 a 1,5 mg, con un máximo de 4 infusiones.

Resultados: Se evaluaron 6 pacientes, 1 mujer y 5 hombres, con una mediana de edad de 74 años (30-90). La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio de tratamiento con VCR fue de 4 meses