

haematologica

ISSN 1138-0381

Edición española. Órgano Oficial de la Asociación Española de Hematología
y Hemoterapia y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia,
editada por Acción Médica, S.A., Madrid

Volumen 93, Extraordinario n.º 2, Octubre 2008

www.aehh.org • www.seth.es

L Reunión Nacional de la AEHH XXIV Congreso Nacional de la SETH

Murcia, 23-25 de octubre de 2008

RESÚMENES DE COMUNICACIONES

Publicidad

VELCADE

**Envío en el CD en la carpeta
de Links/publicidad primeras
documento de QuarkXPress**

L Reunión Nacional de la AEHH XXIV Congreso Nacional SETH

Murcia, 23-25 de octubre de 2008

RESÚMENES DE COMUNICACIONES

Editores: Eduardo Rocha
Javier Corral

Agradecimientos

A las siguientes compañías farmacéuticas, casas comerciales y asociaciones por su colaboración en el desarrollo de la Reunión y del Congreso:

AEAL, Alexion Europe, Amgen, Astra Zeneca, Baxter, Bayer Schering Farma, Binding Site, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Cephalon, CSL Behring, Esteve, Federación Española de Hemofilia, Fresenius, Gambro, Genzyme, Gilead, Grifols, Grupo MBA, Hospira España, Izasa, Janssen Cilag, Leo Pharma, Merck Sharp & Dohme, Miltenyi Biotec, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Progenika, Roche, Roche Diagnostics, Rovi, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Shire Pharmaceuticals, Siemens, Sociedad Española de Transfusión Sanguínea, Uriach, Wyeth Farma

Publicidad

Ficha Técnica VELCADE

**Envío en el CD en la carpeta
de Links/publicidad primeras
documento de QuarkXPres**

L Reunión Nacional de la AEHH XXIV Congreso Nacional SETH

Murcia, 23-25 de octubre de 2008

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Vicente Vicente García
Vicepresidente: José Rivera Pozo
Vocales: Carlos Alberola Gómez-Escolar
M.^a Luz Amigo Lozano
Ana Isabel Antón García
Felipe Arriba de la Fuente
M.^a José Candela García
Horacio Cano Gracia
Almudena Cascales Hernández
Cristina Castilla Llorente
José Ignacio Español Morales
Julio Esteban Medina
Francisca Ferrer Marín
Rocío González-Conejero Hilla
Inmaculada Heras Fernando
David Hernández Espinosa
Pastoria Iniesta López
M.^a Luisa Lozano Almela
Constantino Martínez Gómez
José M.^a Moraleda Jiménez
Alfonso Morales Lázaro
José Nieto Campuzano
M.^a del Mar Osma Córdoba
Sonsoles Palacios Muñoz
Elena Pérez Ceballos
Vanessa Roldán Schilling
M.^a José Romero Orcajada
José Javier Sánchez Blanco
Ignacio Sánchez Serrano
Beatriz Sánchez Vega

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Eduardo Rocha Hernando
Vicepresidente: Javier Corral de la Calle
Vocales: Beatriz Arrizabalaga Amuchástegui
Concepción Boqué Genovard
Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla
Enric Carreras Pons
Mercedes Corral Alonso
M.^a Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán
M.^a Isabel Díaz Ricart
Francisco España Furió
Ana Isabel Heiniger Mazo
Gemma Iruin Irulegui
Ángel León Lara
Manuel Monreal Bosh
Francisco Ortuño Giner
Carlos Panizo Santos
Isidro Prat Arrojo
Jesús Villarrubia Espinosa

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Presidente: Evarist Feliu Frasnado
Vicepresidenta 1.^a: María Fernanda López Fernández
Vicepresidenta 2.^a: Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla
Secretario general: Enric Contreras Barbeta
Secretario adjunto: Ramon Salinas i Argente
Tesorero: Rafael Martínez Martínez
Contador: Rafael de la Cámara de Llanza
Vocales: Lourdes Florensa Brichs
Fernando A. González Fernández
Ángel León Lara
Joaquín Martínez López
Teresa Molero Labarta
José María Raya Sánchez
Alfonso José Santiago Marí
Marta Torrabadella Reynoso
Ex presidentes: Agustín Aznar Gerner
Ricardo Castillo Cofiño
Gonzalo Díaz de Iraola
Pedro Farreras Valentí
José M.^a Fernández Rañada
Jerónimo Forteza Bover
Manuel Giralt Raichs
Luis Hernández Nieto
Antonio López Borrasca
Juan Maldonado Eloy-García
Julio Outeriño Hernanz
Antonio Raichs Solé
Agustín Ríos González
Eduardo Rocha Hernando
Juan M. Rodríguez Fernández
Ciril Rozman Borstnar
Miquel Rutllant Banyeres
José Sánchez Fayos
Vicente Vicente García

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Presidente: Pascual Marco Vera
Vicepresidentes: Francisco España Furió
José Antonio Páramo Fernández
Juan Carlos Reverter Calatayud
Secretario: José Mateo Arranz
Tesorero: M.^a Ángeles Dasí Carpio
Vocales: M.^a Isabel Díaz Ricart
Pere Doménech Santasusana
Saturnino Haya Guaita
Inmaculada Soto Ortega
Juana Vallés Giner
Virtudes Vila Liante
Ex presidentes: Justo Aznar Lucea
Francisco J. Batlle Fonrodona
Antonio López Borrasca
Fernando Martínez Brotons
Miquel Rutllant Bañeres
Carlos Villaverde Grote

Publicidad

Ficha Técnica VELCADE

**Envío en el CD en la carpeta
de Links/publicidad primeras
documento de QuarkXPres**

haematologica

Haematologica, Spanish Edition

Edición y Publicidad:

ACCIÓN MÉDICA, S.A.

c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 MADRID

Tel.: 91 536 08 14 - Fax: 91 536 06 07

publicaciones@accionmedica.com • www.accionmedica.com

jsanchez@accionmedica.com (publicidad)

Balcells, 21-25, bajos, local 1. 08024 BARCELONA

Tel.: 93 285 75 55 - Fax: 93 285 75 56

bordonez@accionmedica.com (publicidad)

Publicación mensual (más dos números extraordinarios).

Tarifa de suscripción anual:

Personas físicas 127,63 €

MIR/estudiantes Consultar

Empresas e instituciones 285,17 €

Precios válidos sólo para España

Suscripciones: ACCIÓN MÉDICA, S.A. c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 MADRID. Tfno.: 91 536 08 14
publicaciones@accionmedica.com

Protección de datos: ACCIÓN MÉDICA, S.A. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Haematologica: se distribuye únicamente entre los profesionales de la medicina

Control voluntario de difusión realizado por

Impresa en España por: Impresos Izquierdo

Depósito legal:

Haematologica no asume ninguna responsabilidad por las afirmaciones realizadas por los autores de los artículos ni por los mensajes contenidos en la publicidad que vehicula.

Publicidad

**Ficha Técnica
EXJADE
Novartis**

**Envío en el CD en la carpeta
de Links/publicidad primeras
documento de QuarkXPres**

Publicidad


**EXJADE
Novartis**

**Envío en el CD en la carpeta
de Publicidad documento de
QuarkXPres**

Publicidad

Ficha Técnica
EXJADE
Novartis

**Envío en el CD en la carpeta de
Links/publicidad primeras**



En Trombocitemia Esencial
no todos los tratamientos
son iguales...

**XAGRID**[®]

Clorhidrato de Anagrelida

Control selectivo de plaquetas¹

1.- Barosi G et al. Leukemia 2007, 21; 277- 280

**Shire**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xagrid 0,5 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,5 mg de anagrelida (en forma de 0,61 mg de clorhidrato de anagrelida). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas duras. Cápsulas duras opacas de color blanco con la inscripción 'S 063' impresa. **4. DATOS CLÍNICOS.**

4.1 Indicaciones terapéuticas. Xagrid está indicado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento. *Paciente de riesgo.* Un paciente de riesgo con trombocitemia esencial se define por una o más de las siguientes características: >60 años de edad o Recuento de plaquetas >1000 x 10⁹/l ó Antecedentes de acontecimientos trombohemorrágicos. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con Xagrid Cápsulas debe ser iniciado por un médico con experiencia en el control de la trombocitemia esencial. La dosis inicial recomendada de anagrelida es de 1 mg/día administrada por vía oral dividida en dos tomas (0,5 mg/toma). La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de una semana. Tras una semana, la dosis se puede ajustar de forma individual hasta obtener la dosis eficaz mínima para reducir y/o mantener un recuento de plaquetas inferior a 600 x 10⁹/l, el nivel ideal es entre 150 x 10⁹/l y 400 x 10⁹/l. El aumento de la dosis no puede superar los 0,5 mg/día en una sola semana y la dosis única máxima recomendada no puede superar los 2,5 mg (véase 4.9). Durante el desarrollo clínico se utilizaron dosis de 10 mg/día. Los efectos del tratamiento con anagrelida se deben controlar de forma periódica (véase 4.4). Si la dosis inicial es >1 mg/día, el recuento de plaquetas se debe realizar cada dos días durante la primera semana de tratamiento y después una vez a la semana, como mínimo, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable. Por regla general, se observará un descenso en el recuento de plaquetas en un período de 14 a 21 días a partir del inicio del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se observará una respuesta terapéutica mantenida adecuada con una dosis de 1 a 3 mg/día (para más información sobre los efectos clínicos, véase sección 5.1). *Ancianos.* No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en esta población de pacientes. No obstante, durante el desarrollo clínico, aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con anagrelida tenían más de 60 años y no fue necesaria una modificación de la dosis debido a la edad. Sin embargo, como se esperaba, los pacientes en este grupo de edad presentaron una incidencia dos veces mayor de acontecimientos adversos graves (principalmente cardíacos). Las dosis se ajustan de forma individual para cada paciente. *Insuficiencia renal.* Actualmente, no hay datos farmacocinéticos específicos disponibles para esta población de pacientes y se deben valorar los riesgos y los beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento. *Insuficiencia hepática.* Actualmente, no hay datos farmacocinéticos específicos disponibles para esta población de pacientes. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento del medicamento y se prevé, por tanto, que la función hepática influya en este proceso. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no sean tratados con anagrelida. Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento (ver secciones 4.3 y 4.4). *Niños y adolescentes:* La experiencia en niños es limitada. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a anagrelida o a alguno de los excipientes del medicamento. Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Insuficiencia hepática:* (ver secciones 4.2 y 4.3) se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con transaminasas altas (>5 veces el límite superior del nivel normal). *Insuficiencia renal:* (ver secciones 4.2 y 4.3) se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento. *General:* el tratamiento requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente, la cual incluye un hemograma completo (hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas) y pruebas de valoración de la función hepática (ALT y AST) y la función renal (creatinina sérica y urea). *Plaquetas:* el recuento de plaquetas aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con Xagrid cápsulas y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un período de 10 a 14 días. *Cardiovascular:* se han descrito casos de cardiomegalia y casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.8). La anagrelida se debe usar con precaución en pacientes de cualquier edad con alguna afección cardíaca manifiesta o sospechada y sólo si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales. La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inotrópicos positivos, se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento (que incluya investigaciones adicionales, como ecocardiografía y electrocardiograma). Se debe vigilar a los pacientes durante el tratamiento para determinar si hay pruebas de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e investigación cardiovasculares adicionales. *Niños y adolescentes:* (ver sección 5.1) el volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es escaso, y la anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. *Interacciones clínicamente relevantes:* la anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDE III) dependiente de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. No se recomienda el uso concomitante de anagrelida con otros inhibidores de la PDE III como milrinona, amrinona, enoximona, olprinona y cilostazol. Antes de iniciar el tratamiento, se deben evaluar los riesgos y beneficios posibles del uso concomitante de ácido acetilsalicílico en pacientes con un recuento de plaquetas superior a 1500 x 10⁹/l y/o antecedentes de hemorragias. *Excipientes:* este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se ha realizado un número limitado de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos para investigar las posibles interacciones entre la anagrelida y otros medicamentos. *Interacciones con otros medicamentos: efectos de otras sustancias sobre anagrelida.* • La anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2. Se sabe que la enzima CYP1A2 se inhibe con varios medicamentos como fluvoxamina y omeprazol y que dichos medicamentos pueden, en teoría, influir negativamente en el aclaramiento de la anagrelida. • Los estudios de interacción *in vivo* realizados con seres humanos han demostrado que la digoxina y la warfarina no afectan a las propiedades farmacocinéticas de la anagrelida. *Interacciones con otros medicamentos: efectos de la anagrelida sobre otras sustancias.* • La anagrelida presenta una ligera actividad inhibidora con respecto a la enzima CYP1A2, lo que puede representar un potencial teórico de interacción con otros medicamentos administrados conjuntamente que compartan el mismo mecanismo de aclaramiento (por ejemplo, teofilina). • La anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inotrópicos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol, se pueden agravar con el uso de anagrelida. • Un estudio *in vitro* en sangre humana total ha demostrado que los efectos anticoagulantes del ácido acetilsalicílico aumentaron de forma aditiva pero no sinérgica debido a la presencia de la anagrelida. • Los estudios de interacción *in vivo* realizados con seres humanos han demostrado que la anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina. • A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, la anagrelida puede potenciar en teoría los efectos de otros medicamentos que inhiben o modifican la función plaquetaria (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico). Sin embargo, durante el desarrollo clínico, no se observaron dichos efectos en el caso del ácido acetilsalicílico. • La anagrelida puede provocar trastornos intestinales en algunos pacientes e impedir la absorción de los anticonceptivos hormonales orales. • En un estudio preclínico de interacción farmacocinética *in vivo* realizado con perros para investigar los posibles efectos de la anagrelida e hidroxiurea administradas conjuntamente no hubo efectos adversos en la cinética de ambos medicamentos. *Interacciones con los alimentos:* • Los alimentos retrasan la absorción de la anagrelida, pero no alteran significativamente la exposición sistémica a la misma. • Los efectos de los alimentos no se consideran clínicamente relevantes para el uso de la anagrelida. • Se ha demostrado que el zumo de pomelo inhibe la enzima CYP1A2 y podría, por tanto, reducir asimismo el aclaramiento de la anagrelida. **4.6 Embarazo y lactancia.** *Uso en el embarazo:* No existen datos suficientes sobre el uso de anagrelida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se recomienda el uso de Xagrid durante el embarazo. *En caso de utilizar Xagrid durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, se le debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.* Las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con anagrelida. *Uso durante la lactancia.* Se desconoce si el clorhidrato de anagrelida se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y a las posibles reacciones adversas en los lactantes, las madres deben interrumpir la lactancia mientras estén tomando Xagrid. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Durante el desarrollo clínico, se han descrito con frecuencia casos de mareo. Se recomienda a los pacientes no conducir ni utilizar máquinas mientras estén tomando Xagrid si experimentan mareos. **4.8 Reacciones adversas.** La seguridad de anagrelida se ha analizado en 4 estudios clínicos abiertos. En 3 de estos estudios, se analizó la seguridad en 942 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En estos estudios, 22 pacientes recibieron anagrelida durante un período máximo de 4 años. En el estudio posterior, se analizó la seguridad en 3660 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En este estudio, 34 pacientes recibieron anagrelida durante un período máximo de 5 años. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas con más frecuencia fueron dolor de cabeza en aproximadamente un 14%, palpitaciones en aproximadamente un 9%, retención de líquidos y náuseas en aproximadamente un 6% y diarrea en un 5% de los casos. Estas reacciones farmacológicas adversas son previsibles teniendo en cuenta la farmacología de anagrelida (inhibición de la PDE III). El ajuste gradual de la dosis puede ayudar a reducir estas reacciones (ver sección 4.2). Se ha utilizado la siguiente convención para determinar la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). *Trastornos de la sangre y del sistema linfático.* Frecuentes: anemia. Poco frecuentes: trombocitopenia, pancitopenia, equimosis, hemorragia. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición.* Frecuentes: retención de líquidos. Poco frecuentes: edema, pérdida de peso. Raros: aumento de peso. *Trastornos del sistema nervioso.* Muy frecuentes: dolor de cabeza. Frecuentes: mareo. Poco frecuentes: parestesia, insomnio, depresión, confusión, hipoestesia, nerviosismo, sequedad de boca, amnesia. Raros: somnolencia, descoordinación, disartria, migraña. *Órganos de los sentidos.* Raros: visión anormal, acúfenos, diplopía. *Trastornos cardíacos.* Frecuentes: palpitaciones, taquicardia. Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, síncope. Raros: angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomegalia, cardiomiopatía, efusión pericárdica, vasodilatación, hipotensión ortostática. *Trastornos respiratorios y torácicos.* Poco frecuentes: disnea, epistaxis, efusión pleural, neumonía. Raros: hipertensión pulmonar, infiltraciones pulmonares. Frecuencia desconocida: alveolitis alérgica. *Trastornos gastrointestinales.* Frecuentes: náuseas, diarrea, dolor abdominal, flatulencias, vómitos. Poco frecuentes: dispepsia, anorexia, pancreatitis, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal, trastornos gastrointestinales. Raros: colitis, gastritis, hemorragia gingival. *Trastornos hepatobiliares.* Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas. *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.* Frecuentes: erupción. Poco frecuentes: alopecia, coloración anormal de la piel, prurito. Raros: sequedad de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.* Poco frecuentes: mialgia, artralgia, dolor de espalda. *Trastornos urogenitales.* Poco frecuentes: impotencia. Raros: nocturia, insuficiencia renal. *Exploraciones complementarias.* Raros: aumento de creatinina en sangre. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.* Frecuentes: fatiga. Poco frecuentes: dolor torácico, debilidad, escalofríos, malestar, fiebre. Raros: astenia, dolor, síndrome seudogripal. **4.9 Sobredosis.** Se han notificado un número reducido de casos tras la comercialización de sobredosis intencionada con anagrelida. Los síntomas notificados incluyen taquicardia sinusal y vómitos. Los síntomas remitieron con el tratamiento convencional. No se ha identificado ningún antídoto específico para la anagrelida. En caso de sobredosis, se requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente; esto incluye el control del recuento de plaquetas para detectar trombocitopenia. Se debe reducir la dosis o interrumpir la administración, según sea necesario, hasta que el recuento de plaquetas vuelva a estar dentro del intervalo normal. Se ha demostrado que el uso de Xagrid a dosis superiores a las recomendadas tiene como resultado una disminución de la tensión arterial y casos ocasionales de hipotensión. Una dosis única de 5 mg de anagrelida puede provocar una disminución de la tensión arterial acompañada por lo general de mareo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: código ATC: L01XX35 (Otros agentes antineoplásicos). El mecanismo de acción específico por el que la anagrelida reduce el recuento de plaquetas todavía no se conoce en profundidad, aunque sí se ha confirmado, a partir de la información de los estudios *in vitro* e *in vivo*, que la anagrelida es selectiva para las plaquetas. Los estudios *in vitro* sobre la megacariocitopenia humana han determinado que la acción inhibidora de la anagrelida en la formación de plaquetas en el hombre está mediada por el retraso en la maduración de los megacariocitos y la reducción de su tamaño y ploidia. En las muestras de biopsia de médula ósea de los pacientes tratados, se observaron indicios de acciones similares *in vivo*. La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico. Se han analizado la seguridad y eficacia de la anagrelida como agente reductor de plaquetas en cuatro ensayos clínicos abiertos no controlados (números de estudio 700-012, 700-014, 700-999 y 13970-301) en los que participaron más de 4000 pacientes con trastornos mieloproliferativos (MPD). En los pacientes con trombocitemia esencial, la respuesta completa se definió como una reducción del recuento de plaquetas hasta 600 x 10⁹/l o 50% del valor basal y un mantenimiento de dicha reducción durante un mínimo de 4 semanas. En los estudios 700-012, 700-014, 700-999 y el estudio 13970-301, el tiempo hasta la respuesta completa fue de 4 a 12 semanas. No se ha demostrado de forma convincente beneficio clínico en términos de episodios trombohemorrágicos. Niños y adolescentes: Un estudio clínico abierto con un período de tratamiento de 3 meses no dio lugar a preocupaciones en cuanto a la seguridad de la anagrelida en 17 pacientes niños/adolescentes con TE (intervalo de edad: 7-14 años) en comparación con 18 pacientes adultos. Anteriormente, durante el desarrollo clínico, un número limitado (12) de niños (intervalo de edad: 5-17 años) con trombocitemia esencial recibieron tratamiento con anagrelida. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Tras la administración oral de anagrelida en el hombre, al menos un 70% se absorbe desde el tracto gastrointestinal. En el caso de los sujetos en ayunas, los niveles plasmáticos máximos se observan aproximadamente 1 hora después de una dosis de 0,5 mg; la semivida plasmática es corta (1,3 horas aproximadamente). Se ha comprobado que la farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis de 0,5 mg a 2 mg. La anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2; menos del 1% se recupera en la orina en forma de anagrelida. Se han identificado los dos metabolitos urinarios principales: 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina y N-(5,6-dicloro-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-oxoacetamida. La recuperación media de 2-amino-5, 6-dicloro-3, 4-dihidroquinazolina en orina equivale aproximadamente al 18-35% de la dosis administrada. Los datos farmacocinéticos de sujetos sanos determinan que, con la comida, la C_{max} de la anagrelida se reduce un 14%, pero el AUC aumenta un 20%. La comida tuvo un efecto más significativo en el metabolismo activo y redujo la C_{max} en un 29%, aunque no afectó al AUC. Tal y como se había previsto en relación con la semivida, no existen pruebas de la acumulación de anagrelida en el plasma. Asimismo, estos resultados no ofrecieron pruebas de la autoinducción del aclaramiento de la anagrelida. **Poblaciones especiales.** *Niños y adolescentes.* Los datos farmacocinéticos de niños y adolescentes en ayunas (intervalo de edad: 7-14 años) con trombocitemia esencial indican que la exposición normalizada a la dosis y al peso corporal, la C_{max} y el AUC de la anagrelida fueron inferiores en los niños/adolescentes en comparación con los adultos. También hubo una tendencia a una exposición inferior al metabolito activo. Estas observaciones podrían ser reflejo de una depuración metabólica más eficaz en los pacientes más jóvenes. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** *Toxicidad de dosis repetidas.* Tras la administración de dosis repetidas de anagrelida de 1 mg/kg/día o superiores, se produjo hemorragia subendocárdica y necrosis miocárdica focal en perros. *Toxicidad en la reproducción.* Las dosis de anagrelida tóxicas para la madre (60 mg/kg/día o superior) en los estudios realizados con ratas y conejos se asociaron con un aumento de la reabsorción embrionaria y de las muertes de los fetos. *Potencial mutagénico y carcinogénico.* Los estudios sobre el potencial genotóxico de la anagrelida no identificaron ningún efecto mutagénico o clastogénico. En un estudio de carcinogenicidad en ratas con una duración de 2 años, se observaron hallazgos neoplásicos y no neoplásicos y se relacionaron o atribuyeron a un efecto farmacológico exagerado. Entre éstos, aumentó la incidencia de feocromocitomas adrenales en relación con el control en los machos en todos los niveles de dosis (3 mg/kg/día) y en las hembras que recibían 10 mg/kg/día o dosis más altas. La dosis más baja en los machos (3 mg/kg/día) corresponde a 37 veces la exposición en el AUC humana después de una dosis de 1 mg dos veces al día. Los adenocarcinomas uterinos, de origen epigenético, se podrían relacionar con una inducción enzimática de la familia CYP1. Éstos se observaron en hembras a las que se administraban 30 mg/kg/día, correspondientes a 572 veces la exposición en el AUC humana después de una dosis de 1 mg dos veces al día. Actualmente no hay evidencias clínicas de que estos hallazgos sean relevantes para el uso en seres humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes. Contenido de la cápsula.** Povidona (E1201). Lactosa anhidra. Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina (E460). Crospovidona. Estearato de magnesio. **Envoltorio de la cápsula.** Gelatina. Dióxido de titanio (E171). **Tinta de impresión.** Goma laca. Solución fuerte de amoníaco. Hidróxido de potasio (E525). Óxido de hierro negro (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No se precisan condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante y cierre de seguridad para niños con un contenido de 100 cápsulas. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/04/295/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 16-11-2004. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 01-2008. **II. PRESENTACIÓN, CN Y PRECIO:** Xagrid 0,5mgr cápsulas duras CN 650588.5 P.V.P./I.V.A.: 481,07€. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. CON RECETA MÉDICA:** Para mayor información diríjase a Shire Pharmaceutical Ibérica en el teléfono: 91 550 06 91.



Sala Narciso Yepes

Murcia, Viernes 24 de Octubre 14:00-15:30

Avances terapéuticos en los síndromes mielodisplásicos

Coordinador: Dr. Guillermo Sanz. H. La Fe. Valencia

Ponentes: Dra. Valeria Santini. H. Careggi. Florencia

Dr. Pierre Fenaux. H. Avicenne. Paris

Dr. Alan List. H. Lee Moffit. Florida



Sala 3

Murcia, Viernes 24 de Octubre 18:45 - 20:15

IMiDs en las hemopatías linfoproliferativas

Coordinador: Prof. Jesús San Miguel. H. Clínico. Salamanca

Ponentes: Prof. Jesús San Miguel. H. Clínico. Salamanca

Prof. Joan Bladé. H. Clínic. Barcelona

Dra. María Victoria Mateos. H. Clínico. Salamanca

Dr. Miguel Ángel Canales. H. La Paz. Madrid



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Revlimid 5 mg cápsulas duras. Revlimid 10 mg cápsulas duras. Revlimid 15 mg cápsulas duras. Revlimid 25 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 5 mg de lenalidomida. Cápsulas de 10 mg: Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida. Cápsulas de 15 mg: Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida. Cápsulas de 25 mg: Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida. Excipiente. Cada cápsula contiene 147 mg de lactosa anhidra. Cápsulas de 10 mg: Cada cápsula contiene 294 mg de lactosa anhidra. Cápsulas de 15 mg: Cada cápsula contiene 289 mg de lactosa anhidra. Cápsulas de 25 mg: Cada cápsula contiene 200 mg de lactosa anhidra. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Cápsula dura. Cápsulas blancas, marcadas con "REV 5 mg". Cápsulas de 10 mg: Cápsulas azul-verde/amarillo claro, marcadas con "REV 10 mg". Cápsulas de 15 mg: Cápsulas azul claro/blanco, marcadas con "REV 15 mg". Cápsulas de 25 mg: Cápsulas blancas, marcadas con "REV 25 mg". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Revlimid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM). **Administración.** Las cápsulas de Revlimid deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. **Dosis recomendada.** La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4). El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $<1,0 \times 10^9/l$, y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$ o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $<30 \times 10^9/l$. **Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento.** Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4 que se considere relacionada con lenalidomida. • **Etapas de reducción de la dosis.** Dosis inicial: 25 mg. Nivel de dosis 1: 15 mg. Nivel de dosis 2: 10 mg. Nivel de dosis 3: 5 mg.

• Recuento de plaquetas.

Trombocitopenia.

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Con cada disminución posterior a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día.
	No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

• Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día.
	No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente. **Pacientes pediátricos.** Revlimid no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Pacientes de edad avanzada.** No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años (ver sección 5.1). El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal. **Uso en pacientes con insuficiencia renal.** Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal. En pacientes con insuficiencia renal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal leve (CLcr ≥ 50 ml/min)	25 mg una vez al día (Dosis completa)
Insuficiencia renal moderada (30 \leq CLcr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	15 mg, 3 veces por semana después de cada diálisis

*La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado formalmente lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis. **4.3 Contraindicaciones.** • Mujeres embarazadas. • Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6). • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Advertencia sobre el embarazo.** La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, no puede descartarse un efecto teratogénico de lenalidomida. En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación. **Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación.** Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios: • Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*. • Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista. • Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas. • Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina. **Asesoramiento.** En mujeres con capacidad de gestación, lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las siguientes condiciones: • Comprende el potencial riesgo teratogénico para el feto. • Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo. • Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz. • Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces. • Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo. • Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo. • Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. • Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida. En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Los pacientes varones que toman lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos: • Comprender el potencial riesgo teratogénico si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación. • Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación. El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación: • La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado. • La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente. **Anticoncepción.** Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos. Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados: • Implante. • Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel. • Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona. • Ligadura de trompas. • Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos. • Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (p. ej. gestodrel). Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección 4.5). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroides puede verse reducida durante el tratamiento. • La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

to concomitante con dexametasona (ver sección 4.5). Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos. En general, los dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no están recomendados, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia. **Pruebas de embarazo.** En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mIU/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. **Antes de iniciar el tratamiento.** Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar lenalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con lenalidomida. **Seguimiento y finalización del tratamiento.** Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor. **Varones.** Se desconoce si lenalidomida está presente en el semen. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo. **Precauciones adicionales.** Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Lenalidomida se debe dispensar en un plazo máximo de 7 días después de la prescripción. Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento. Los pacientes no deben donar sangre ni semen durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida. **Material educativo.** Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la potencial teratogenicidad de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del posible riesgo teratogénico y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo. **Otras advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Tromboembolismo venoso.** En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (ver secciones 4.5 y 4.8). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 13 g/dl. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración metódica de los factores de riesgo de cada paciente. **Neutropenia y trombocitopenia.** La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente. La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis. Puede ser necesario reducir la dosis (ver sección 4.2). Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes. Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado. **Insuficiencia renal.** Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). **Función tiroidea.** Se han descrito casos de hipotiroidismo, por lo que debe considerarse la monitorización de la función tiroidea. **Neuropatía periférica.** La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo. **Intolerancia a la lactosa.** Las cápsulas de Revlimid contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **Cápsulas sin usar.** Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona (ver secciones 4.4 y 4.8). **Anticonceptivos orales.** No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6). Los resultados de estudios de metabolismo humano in vitro indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones farmacológicas a nivel metabólico en humanos. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A. **Warfarina.** La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de Warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento. **Digoxina.** La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida resultó en un aumento de la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%;28,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina. **4.6 Embarazo y lactancia.** **Embarazo (ver también secciones 4.3 y 4.4).** Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. No puede descartarse el efecto teratogénico de lenalidomida. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a lenalidomida durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). Por lo tanto, lenalidomida está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres con capacidad de gestación deben emplear un método anticonceptivo eficaz. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. En cuanto a los pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, los pacientes varones que toman lenalidomida deben usar preservativos si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo. **Lactancia.** Se desconoce si lenalidomida se excreta a la leche humana. Por lo tanto, la lactancia materna debe suspenderse durante el tratamiento con lenalidomida. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser pequeña o moderada. Se han notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa relacionadas con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento objeto de estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con placebo/dexametasona (23,1 semanas). La diferencia se atribuyó a la tasa inferior de interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (39,7%), debido a una menor progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con placebo/dexametasona (70,4%). 325 (92%) pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona sufrieron por lo menos una reacción adversa, en comparación con 288 (82%) del grupo tratado con placebo/dexametasona. Las reacciones adversas más graves fueron: • Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver sección 4.4). • Neutropenia de grado 4 (ver sección 4.4). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona, fueron neutropenia (39,4%), fatiga (27,2%), astenia (17,6%), estreñimiento (23,5%), calambres musculares (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17,0%), diarrea (14,2%) y erupción cutánea (10,2%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/100$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ y muy raros

($<1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas). En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento. Sólo aquellas reacciones adversas marcadas con * se produjeron con una frecuencia significativamente superior en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona. Reacciones adversas al medicamento (RAMs) observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona: Exploraciones complementarias. Poco frecuentes: Prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de trombolastina parcial activada, aumento del índice normalizado internacional (INR), aumento de la fosfatasa alcalina plasmática, aumento de la lactato deshidrogenasa, aumento de la proteína C reactiva, seropositividad al Cytomegalovirus. **Trastornos cardíacos.** Frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones. Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, insuficiencia de las válvulas cardíacas, aleteo auricular, arritmia, trigemismo ventricular, bradicardia, taquicardia, prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal. **Trastornos congénitos, familiares y genéticos.** Poco frecuentes: Anomalia cromosómica. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Muy frecuentes: Neutropenia*, trombocitopenia*, anemia*. Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia*, linfopenia*. Poco frecuentes: Granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune, hemólisis, hipercoagulabilidad, monocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: Accidente cerebrovascular, síncope, neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía sensitiva periférica, mareos, agueusia, disgeusia, parestesia, cefalea, temblores*, hipoestesia*, somnolencia, trastornos de la memoria. Poco frecuentes: Hemorragia intracranial, trombotosis del seno venoso intracranial, ictus trombotico, isquemia cerebral, ataque isquémico transitorio, leucoencefalopatía, neurotoxicidad, polineuropatía, neuropatía motora periférica, disestesia, afonía, distonía, trastornos de la atención, ataxia, alteración del equilibrio, mareo postural, sensación de quemazón, dolor cervical, discinesia, hiperestesia, disfunción motora, síndrome miasténico, parestesia oral, hiperactividad psicómotora, anomia. **Trastornos oculares.** Frecuentes: Visión borrosa, cataratas, disminución de la agudeza visual, aumento del lagrimeo. Poco frecuentes: Ceguera, atresocrosis retiniana, trombotosis de la vena retiniana, queratitis, trastornos de la visión, edema palpebral, conjuntivitis, prurito ocular, enrojecimiento ocular, irritación ocular, sequedad ocular. **Trastornos del oído y del laberinto.** Frecuentes: Vértigo. Poco frecuentes: Sordera, hipoacusia, tinnitus, dolor ótico, prurito ótico. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuentes: Embolia pulmonar, disnea*, disnea de esfuerzo, bronquitis, tos, faringitis, nasofaringitis, ronquera, hipo. Poco frecuentes: Bronconeumopatía, asma, distrés respiratorio, congestión pulmonar, dolor pleural, congestión nasal, aumento de las secreciones de la garganta, laringitis, congestión sinusal, dolor sinusal, rinitis, sequedad de garganta. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: Estreñimiento, diarrea, náuseas, aumento y disminución del peso. Frecuentes: Vómitos, dispepsia, dolor de la parte alta del abdomen, gastritis, distensión abdominal, dolor abdominal, estomatitis, sequedad de boca, flatulencia. Poco frecuentes: Hemorragia digestiva, hemorragia por úlcera péptica, esofagitis, reflujo gastroesofágico, colitis, tífus, gastrodudentitis, apatalismo, proctitis, gastroenteritis, dolor esofágico, disagia, odinofagia, hemorroides, molestia epigástrica, estomatitis aftosa, queratitis, glosodinia, gingivitis, ulceración labial, ulceración lingual, dolor oral, dolor dental, sensibilidad dental, hemorragia gingival, hipoestesia oral, dolor labial, lengua sucia. **Trastornos renales y urinarios.** Frecuentes: Insuficiencia renal. Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, poliquiuria, necrosis tubular renal, cistitis, hematuria, retención urinaria, disuria, síndrome de Fanconi adquirido, incontinencia urinaria, poliuria, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre, nicotina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Muy frecuentes: Erupción cutánea*. Frecuentes: Edema facial, sequedad de piel, prurito*, eritema, foliulitis, hiperpigmentación de la piel, exantema, aumento de la sudoración, sudores nocturnos, alopecia. Poco frecuentes: Eritema nodoso, urticaria, eczema, eritema, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción papular, hiperqueratosis, confusión, fisuras cutáneas, acné, dermatitis acroinfección, liquen escleroso, úlcera de decubito, pigmentación labial, prurigo, rosácea, reacción de fotosensibilización, dermatitis seborreica, sensación de calor en la piel, descamación de la piel, decoloración de la piel. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Muy frecuentes: Escorbuto muscular*, debilidad muscular. Frecuentes: Miopatía por esteroides, miopatía, mialgia, artralgia, dolor lumbar, dolor óseo, dolor en las extremidades, dolor de la pared torácica, tumefacción periférica. Poco frecuentes: Osteonecrosis, atrofia muscular, amiotrofia, dolor del pie, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, calambres nocturnos, dolor inguinal, dolor de mandíbula, dolor del cuello, espondilitis, rigidez articular, tumefacción articular, rigidez musculoesquelética, molestias en las extremidades, deformidades de los dedos de los pies, tumefacción local. **Trastornos endocrinos.** Frecuentes: Síntomas de tipo cushingoides. Poco frecuentes: Supresión suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hipotirodismo adquirido, aumento y disminución de la hormona estimulante tiroidea, hirsutismo. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuentes: Hiperglicemia, anorexia, hipocalcemia, hipotasaemia, deshidratación, hipomagnesemia, retención de líquidos. Poco frecuentes: Acidosis metabólica, diabetes mellitus, hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, caquexia, discapacidad de desarrollo, gota, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, aumento del apetito. **Infecciones e infestaciones.** Frecuentes: Neumonía*, infección de vías respiratorias altas, herpes zóster, Herpes simplex, infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, candidiasis oral, infección micótica oral. Poco frecuentes: Shock séptico, meningitis, sepsis neutropénica, sepsis, sepsis por *Escherichia coli*, sepsis por *Clostridium difficile*, bacteriemia por *Enterobacter*, endocarditis subaguda, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía atípica primaria, bronquitis aguda, infección de las vías respiratorias, herpes zóster oftálmico, neuralgia post-herpética, infección prostática, sinobronquitis, candidiasis esofágica, bursitis infecciosa, erisipelas, celulitis, absceso dental, sinusitis crónica, forúnculos, erupción pustular, infección ótica, infección micótica, candidiasis genital, infección candidiásica, gripe, tinea, infección micótica de los pies, verrugas anales. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. Poco frecuentes: Complicación de las heridas. **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos).** Poco frecuentes: Carcinoma basocelular, glioblastoma multiforme. **Trastornos vasculares.** Frecuentes: Trombosis venosa profunda*, trombotosis de las venas de las extremidades, hipertensión*, hipertensión ortostática, rubeo. Poco frecuentes: Colapso circulatorio, trombotosis, isquemia, isquemia periférica, claudicación intermitente, hebitis, bafitis, ptequeus, hematoma, síndrome postflebitico, tromboflebitis, tromboflebitis superficial. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Muy frecuentes: Fátiga*, astenia*, edema periférico. Frecuentes: Pirexia, temblores, inflamación de la mucosa, edema, letargo, malestar. Poco frecuentes: Hiperpirexia, dolor torácico, opresión torácica, dolor, dificultad para caminar, marcha anormal, sed, sensación de compresión torácica, sensación de frío, sensación de nerviosismo, enfermedad de tipo gripal, masa submandibular, caída, alteración de la cicatrización. **Trastornos del sistema inmunológico.** Poco frecuentes: Hipogammaglobulinemia adquirida. **Trastornos hepato biliares.** Poco frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT/GPT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST/GOT), aumento de la bilirrubina en la sangre. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Frecuentes: Disfunción erectil, ginecomastia, metrorragia, dolor de los pezones. **Trastornos psiquiátricos.** Muy frecuentes: Insomnio. Frecuentes: Estado de confusión, alucinaciones, depresión, agresividad, agitación, alteración del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cambios del estado de ánimo. Poco frecuentes: Trastornos psicóticos, hipomanía, ideas delirantes, cambios del estado mental, trastornos del sueño, estados anormales, deterioro del estado de ánimo, labilidad afectiva, indiferencia, pérdida de la libido, pesadillas, cambios de personalidad, ataque de pánico, intranquilidad. **4.9 Sobredosis.** No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 50 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Inmunomodulador. Código ATC: L04 AX04. El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas, proapoptóticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan delecciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL 6) por los monocitos. **Ensayos clínicos.** Dos ensayos fase II (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más. En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12, y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos ensayos, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos. La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes: 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes: 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona. En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad al inicio del ensayo eran comparables entre ambos grupos. En ambas poblaciones de pacientes la edad media era de 63 años y el índice hombre/mujer comparable. El estado o rendimiento general (Performance Status) según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue comparable entre ambos grupos, al igual que el número y el tipo de tratamientos previos. Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,00001$) del tratamiento con lenalidomida/dexametasona frente al tratamiento con placebo/dexametasona para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP. Las tasas de remisión completa (RC) y de respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dexametasona en ambos ensayos. Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos ensayos, a fin de permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibieran el tratamiento con la combinación lenalidomida/dexametasona. En la tabla 1 se resumen las tasas de respuesta basadas en la evaluación de la mejor respuesta (best response) correspondientes a ambos ensayos MM-009 y MM-010. En un análisis de seguimiento agrupado de los ensayos MM-009 y MM-010 ($n=704$), la mediana del TaP fue de 48,3 semanas (IC 95%: 41,1-60,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona ($n=353$), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 19,9-20,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona ($n=351$). La mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 47,3 semanas (IC 95%: 36,9-58,4) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 18,1-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 28,1 semanas (min: 0,1; máx: 110,7). En ambos ensayos, las tasas de remisión completa (RC), remisión par-

cial (RP), y respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la supervivencia global (SG) al año de iniciar el tratamiento, fue del 82% en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el 75% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona, con una mediana de la duración del seguimiento de 98,0 semanas (min: 0,3; máx: 163,3). A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona fueron tratados con lenalidomida/dexametasona después de la apertura de los ensayos, el análisis agrupado de la supervivencia global demostró una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [hazard ratio] = 0,75; IC 95% = [0,59,0,95], $p=0,015$). La tabla 1 resume los principales resultados de eficacia de los análisis de seguimiento agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010. Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia en las fechas de apertura de los ensayos - Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010.

Variable principal	len/dex (n= 353)	placebo/dex (n= 351)	hazard ratio/odds ratio*, IC 95%, p-valor
Tiempo a progresión (semanas, mediana) [IC 95%]	48,3 [41,1-60,1]	20,1 [19,9-20,7]	0,35 [0,29,0,43] $p < 0,001^*$
Respuesta global [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13,0,25], $p < 0,001^*$
Remisión completa [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05-0,26], $p < 0,001^*$
Remisión parcial [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21-0,42], $p < 0,001^*$
Supervivencia libre de progresión (semanas, mediana) [IC 95%]	47,3 [36,9-58,4]	20,1 [18,1-20,3]	0,38 [0,32,0,46] $p < 0,001^*$
Supervivencia global a 1 año	82%	75%	0,75 [0,59,0,95] $p = 0,015^*$

a: La razón de riesgo (hazard ratio) se refiere a TaP, SLP y SG; la razón de probabilidades (odds ratio) a la tasa de respuesta/remisión. Un valor por debajo de 1 junto con un p-valor por debajo de 0,025 indica la superioridad de len/dex sobre placebo/dex.

b: Prueba de rangos logarítmicos (log rank) unilateral.

c: Prueba de chi cuadrado unilateral con corrección de la continuidad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas. Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas (S)- y (R)-(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de HCl 0,1 N. **Absorción.** En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,625 y 1,5 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente. **Distribución.** La unión in vitro de (^{14}C)lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 22,7% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29,2% en voluntarios sanos. **Metabolismo y excreción.** Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A. La mayor parte de lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 65-85%. Se ha observado que la semivida de eliminación aumenta con la dosis, desde aproximadamente 3 horas con 5 mg, hasta aproximadamente 9 horas con dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida o $t_{1/2}$). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el día 4. Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La C_{max} fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal. Los análisis farmacocinéticos basados en diversos ensayos sobre mieloma múltiple indican que lenalidomida se absorbe rápidamente con todos los niveles de dosis, y que se alcanzan concentraciones máximas en plasma entre 0,5 y 4,0 horas después de la administración, tanto a día 1 como a día 28. En los pacientes con mieloma múltiple, los valores de C_{max} y AUC aumentan proporcionalmente con la dosis después de administrar dosis únicas y múltiples. La exposición en los pacientes con mieloma múltiple es ligeramente más alta, como muestran los valores de C_{max} y AUC, en comparación con los voluntarios sanos, puesto que la relación aclaramiento/biodisponibilidad de un fármaco (CL/F) en los pacientes con mieloma múltiple es menor (aproximadamente 200 ml/min) que la de voluntarios sanos (300 ml/min). Esto es coherente con la insuficiencia renal en los pacientes con mieloma múltiple, posiblemente una consecuencia de su edad (edad promedio de los pacientes 58 años, en comparación con 29 años de los voluntarios sanos) y de su enfermedad. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron >2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, no observed adverse effect level) se consideró inferior a 75 mg/kg/día, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el nivel de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/día a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia linfática y de la médula ósea). La administración oral repetida de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un año produjo cambios reversibles en la celularidad de la médula ósea, una ligera disminución de la relación de células mieloides:eritroides y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en una comparación del AUC. Los estudios de mutagenicidad in vitro (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias de hámster sirio) e in vivo (micronúcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas machos y hembras, con administración de dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg/día, no se observó toxicidad parental ni ninguna reacción adversa sobre la fertilidad o desarrollo embrionario temprano. Se realizaron estudios de toxicidad en el desarrollo en ratas y conejos. En ratas, lenalidomida no tuvo acción teratogénica con dosis de hasta 500 mg/kg/día por vía oral. No obstante, la rata no se considera una especie adecuada como modelo relevante en el caso de los análogos de la talidomida. En conejos a los que se administraron 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral, ninguna anomalía de las extremidades se consideró atribuible a lenalidomida. La toxicidad en el desarrollo, con las dosis de 10 y 20 mg/kg al día, se caracterizó por una ligera disminución del peso corporal del feto, un aumento de la incidencia de pérdidas post-implantación (resorción temprana y tardía, y muerte intrauterina) y observaciones externas macroscópicas en los fetos asociadas a morbilidad y a efectos farmacotóxicos de lenalidomida (discoloración morada de la piel en todo el cuerpo). Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron de forma dosis-dependiente casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón, y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se desconoce la relevancia de estos efectos en humanos. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día. Estas consistieron en alteraciones menores en la osificación del cráneo (sutura nasofrontal irregular) y pequeños retrasos de la osificación de los metacarpianos, asociados a una disminución del peso corporal del feto. En conejos, las NOAEL maternas y en el desarrollo para lenalidomida fueron 3 mg/kg/día, lo que corresponde a un margen de seguridad de 1,3 si se considera una dosis terapéutica de 25 mg/día en humanos. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra. Celulosa microcristalina. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Gelatina. Dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: Goma laca (Shellac). Propilenglicol. Óxido de hierro negro (E172). Hidróxido de potasio. **Revimid cápsulas duras de 10 mg.** Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra. Celulosa microcristalina. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Gelatina. Dióxido de titanio (E171). Carmin indigo (E132). Óxido de hierro amarillo (E172). Tinta de impresión: Goma laca (Shellac). Propilenglicol. Óxido de hierro negro (E172). Hidróxido de potasio. **Revimid cápsulas duras de 15 mg.** Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra. Celulosa microcristalina. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Gelatina. Dióxido de titanio (E171). Carmin indigo (E132). Tinta de impresión: Goma laca (Shellac). Propilenglicol. Óxido de hierro negro (E172). Hidróxido de potasio. **Revimid cápsulas duras de 25 mg.** Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra. Celulosa microcristalina. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Gelatina. Dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: Goma laca (Shellac). Propilenglicol. Óxido de hierro negro (E172). Hidróxido de potasio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 25°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Las cápsulas se presentan en envases de cartón. Cada envase contiene tres blísters de polivinilideno (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/lámina de aluminio, cada uno con siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Celgene Europe Limited, 8 The Square, Stockley Park, Uxbridge, Middlesex, UY11 1FW, Reino Unido. **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Revimid 5 mg cápsulas duras: EU/1/07/391/001. Revimid 10 mg cápsulas duras: EU/1/07/391/002. Revimid 15 mg cápsulas duras: EU/1/07/391/003. Revimid 25 mg cápsulas duras: EU/1/07/391/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 14/Junio/2007. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio 2007. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Bibliografía

1. Ficha técnica de REVLIMID®. 2. Stadtmauer E, Weber D, Dimopoulos M, Belch A, Attal M, Prince M, Olesnyskiy M, Yu Z, Zeldis J. Lenalidomida en Combination with Dexamethasone Is More Effective Than Dexamethasone at First Relapse in Relapsed Multiple Myeloma. Poster presentado en 48th Annual Conference Hematology Annual Meeting Poster 3552. 3. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanankhan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyskiy M, Zeldis J, Knight RD; Multiple Myeloma (M09) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007; 357 (21): 2133-42.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: SPRYCEL 20 mg, comprimidos recubiertos con película. SPRYCEL 50 mg, comprimidos recubiertos con película. SPRYCEL 70 mg, comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 20 mg, 50 mg ó 70 mg de dasatinib (como monohidrato). Excipientes: cada comprimido de 20 mg contiene 27 mg de lactosa, cada comprimido de 50 mg contiene 67,5 mg de lactosa, cada comprimido de 70 mg contiene 94,5 mg de lactosa. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. 20 mg: Comprimido redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con "BMS" grabado en un lado y "527" en el otro. 50 mg: Comprimido oval, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con "BMS" grabado en un lado y "528" en el otro. 70 mg: Comprimido redondo, de color blanco a blanquecino, biconvexo, con "BMS" grabado en un lado y "524" en el otro. **DATOS CLÍNICOS-Indicaciones terapéuticas:** SPRYCEL está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib. SPRYCEL está además indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. **Posología y forma de administración:** El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con leucemia. La dosis recomendada de SPRYCEL es de 70 mg dos veces al día, administrada por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos no deben aplastarse ni cortarse, deben tragarse enteros. Para cumplimentar la dosis recomendada, SPRYCEL está disponible en comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 50 mg y 70 mg. **Duración del tratamiento:** en ensayos clínicos, el tratamiento con SPRYCEL se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ya no se tolerara por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse una respuesta citogenética completa (RCyC). **Escalado de dosis:** En ensayos clínicos de pacientes adultos con LMC y LLA Ph+, se permitió un aumento gradual de la dosis a 90 mg dos veces al día (LMC en fase crónica) ó 100 mg dos veces al día (LMC en fase acelerada, blástica o LLA Ph+) en pacientes que no alcanzaron una respuesta hematológica y/o citogenética. **Ajuste de dosis por efectos indeseables:** Mielosupresión: En los ensayos clínicos, la mielosupresión se trató mediante interrupción, reducción o retirada del tratamiento en estudio. Se realizaron transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en los pacientes en que lo requirieron. Se administraron factores de crecimiento hematopoyético en los pacientes con mielosupresión resistente. Las directrices para la modificación de dosis se resumen en la Tabla 1. **Reacciones adversas no hematológicas:** Si se desarrolla una reacción adversa grave no hematológica con SPRYCEL, el tratamiento debe suspenderse hasta que se haya resuelto. Posteriormente, si es conveniente, el tratamiento puede reanudarse, a una dosis reducida, dependiendo de la gravedad inicial del acontecimiento. **Uso pediátrico:** no se recomienda el uso de SPRYCEL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Pacientes ancianos:** no se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes relacionadas con la edad en estos pacientes. No es necesaria ninguna recomendación de dosis específica en los ancianos. **Insuficiencia hepática:** no se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función hepática reducida (en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con ALT y/o AST > 2,5 veces el límite superior del rango de normalidad y/o bilirrubina total > 2 veces el límite superior del rango de normalidad). Como dasatinib se metaboliza mayoritariamente por vía hepática, se espera que la concentración plasmática de dasatinib aumente si la función hepática está deteriorada. SPRYCEL debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. **Insuficiencia renal:** no se han realizado ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con función renal reducida (en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con una concentración de creatinina sérica > 1,5 veces el límite superior del rango de normalidad). Como el aclaramiento renal de dasatinib y sus metabolitos representan < 4%, en pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución del aclaramiento corporal total. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Interacciones clínicamente relevantes:** Dasatinib es un sustrato y un inhibidor de CYP3A4. Por tanto, existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, que se metabolizan fundamentalmente por CYP3A4 o modulen su actividad. El uso concomitante de dasatinib y medicamentos que inhiban de forma potente el CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) pueden aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., dexametazona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hipérico o hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a dasatinib, incrementando potencialmente el riesgo de fracaso terapéutico. Por lo tanto, en pacientes que reciben SPRYCEL, deberán seleccionarse la coadministración con agentes terapéuticos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática del sustrato de CYP3A4. Por tanto, es obligado prestar especial atención a la coadministración de SPRYCEL con sustratos de CYP3A4 de margen terapéutico estrecho como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina). El uso concomitante de dasatinib y un bloqueante H₂ (p. ej., famotidina) o los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) o el uso simultáneo de dasatinib e hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio puede reducir la exposición a dasatinib. Por tanto, no se recomienda la utilización de los bloqueantes H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib. **Grupos especiales:** Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos con SPRYCEL en pacientes con insuficiencia hepática moderada a intensa. **Reacciones adversas importantes:** Mielosupresión: el tratamiento con SPRYCEL se asocia a anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fase avanzada o LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica. Deberán realizarse hemogramas completos cada semana durante los 2 primeros meses, y posteriormente cada mes o con la frecuencia que le sea indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló suspendiendo la administración de SPRYCEL o reduciendo la dosis. **Acontecimientos hemorrágicos:** se produjo hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en 3 pacientes (< 1%), 2 casos fueron mortales y se asociaron a una trombocitopenia grado 4 CTC. Se produjo hemorragia digestiva grave en el 5% de los pacientes que generalmente requirieron interrupción de la administración del fármaco y transfusiones. Se produjeron otras hemorragias graves en el 2% de los pacientes. La mayoría de los sangrados se asociaron a formas esperables de trombocitopenia grave. En los ensayos clínicos de SPRYCEL se excluyó a aquellos pacientes que tomaban productos medicinales inhibidores de la función plaquetaria o medicamentos anticoagulantes. Hay que tener precaución si los pacientes utilizan medicamentos que inhiban la función plaquetaria o anticoagulantes. **Retención de líquidos:** SPRYCEL se asocia con retención de líquidos, esta retención fue intensa en el 7% de los pacientes, e incluyó derrames pleural y pericárdico graves en el 4% y el 1% de los pacientes respectivamente. En < 1% de los pacientes se notificó ascitis intensa y edema generalizado. En < 1% de los pacientes se presentó un edema pulmonar no cardiogénico. Los pacientes que desarrollen síntomas tales como disnea o tos seca que sugieran derrame pleural, deberán ser evaluados por radiografía de tórax. Los derrames pleurales pueden requerir toracocentesis y oxigenoterapia. La retención de líquidos se trató normalmente con medidas de apoyo que incluyeron la administración de diuréticos y tratamientos cortos con esteroides. **Prolongación de QT:** los datos *in vitro* sugieren que dasatinib tiene capacidad de prolongar la repolarización cardíaca ventricular (intervalo QT). En ensayos clínicos de fase II en pacientes con leucemia, tratados con SPRYCEL, el cambio medio del intervalo QTc respecto a los valores basales, aplicando el método de Fridericia (QTcF) fue de 3-6 mseg, con un límite superior en el intervalo de confianza del 95% < 8 mseg (ver sección 4.8). En nueve pacientes presentaron prolongación QTc como una reacción adversa. Tres pacientes (< 1%) tuvieron un QTcF > 500 mseg. SPRYCEL debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación del QTc. Esto incluye pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia, pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que induzcan prolongación de QT y pacientes en tratamiento con dosis altas acumulativas de antraciclinas. La hipopotasemia y hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de SPRYCEL. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares importantes o no controladas. **Lactosa:** Este medicamento contiene 189 mg de lactosa monohidrato en la dosis diaria de 140 mg. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasatinib:** Los estudios *in vitro* indican que dasatinib es un sustrato de CYP3A4. El uso simultáneo de dasatinib con medicamentos que pueden inhibir la CYP3A4 (p.ej.: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) puede aumentar la exposición a dasatinib. Por tanto, en pacientes que reciben SPRYCEL, no se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes de CYP3A4. En base a los estudios *in vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes, la unión de dasatinib a las proteínas plasmáticas es del 96% aproximadamente. No se han realizado estudios para evaluar la interacción de dasatinib con otros medicamentos que se unan a proteínas. Se desconoce el potencial de desplazamiento y su importancia clínica. **Principios activos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de dasatinib:** Cuando se administró dasatinib tras 8 días de tratamiento continuo con administración nocturna de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de dasatinib disminuyó en un 82%. Además, otros medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 (p.ej.: dexametazona, fenitoína, carbamazepina; fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocida como Hierba de San Juan) pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de dasatinib. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A4 con SPRYCEL. En pacientes en los que estén indicados la rifampicina u otros inductores de CYP3A4, deben usarse agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. **Bloqueantes de los receptores de histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones:** Es probable que la supresión a largo plazo de la secreción de ácido gástrico por anti-H₂ o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., famotidina y omeprazol) reduzca la exposición a dasatinib. En un estudio de dosis única en sujetos sanos, la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de SPRYCEL redujo la exposición a dasatinib en un 61%. Debe valorarse el uso de antiácidos en lugar de los bloqueantes anti-H₂ o los inhibidores de la bomba de protones en pacientes que reciben tratamiento con SPRYCEL. **Antiácidos:** Los datos preclínicos demuestran que la solubilidad de dasatinib es dependiente del pH. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y SPRYCEL redujo el AUC de una dosis única de SPRYCEL un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de SPRYCEL, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse hasta 2 horas antes o 2 horas después de SPRYCEL. **Principios activos cuya concentración plasmática puede verse alterada por SPRYCEL:** El uso simultáneo de dasatinib y un sustrato de CYP3A4 puede aumentar la exposición al sustrato de CYP3A4. En un estudio en sujetos sanos, una dosis única de 100 mg de SPRYCEL aumentó el AUC y la C_{max} un 20% y 37% respectivamente, la exposición a simvastatina, un sustrato conocido de CYP3A4. No puede excluirse que el efecto sea superior después de dosis múltiples de dasatinib. Por tanto, los sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (p. ej., astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)) deben administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo SPRYCEL. La información *in vitro* indica un riesgo potencial de interacción con sustratos CYP2C8, tales como glitazonas. **Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de dasatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. SPRYCEL no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe ser informada del posible riesgo para el feto. Se desconoce el efecto de dasatinib sobre el esperma, por lo que tanto, los hombres como las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. **Lactancia:** La información sobre la excreción de dasatinib en leche humana o animal es insuficiente/limitada. Los datos fisicoquímicos y los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles sobre dasatinib apuntan a su secreción en la leche materna y no puede descartarse el riesgo para el niño lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con SPRYCEL.

Tabla 1: Ajustes de la dosis por neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica (dosis inicial de 70 mg 2/d)	Neutrófilos* < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1 - Suspender el tratamiento hasta recuperación de neutrófilos ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 50 x 10⁹/l. 2 - Reanudar el tratamiento a la dosis inicial original. 3 - Si las plaquetas < 25 x 10⁹/l y/o un nuevo descenso del recuento de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l durante > 7 días, debe repetirse el paso 1 y reanudarse el tratamiento a una dosis reducida (50 mg 2 veces/día si la dosis inicial era de 70 mg 2 veces/día, 40 mg 2 veces/día si se redujo previamente a 50 mg.
LMC en fase acelerada y blástica y LLA Ph+ (dosis inicial de 70 mg 2/d)	Neutrófilos* < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1 - Descartar que la citopenia esté relacionada con la enfermedad (aspirado y/o biopsia medular). 2 - Si la citopenia no está relacionada con la leucemia, suspender el tratamiento hasta recuperación del recuento de neutrófilos ≥ 1,0 x 10⁹/l y plaquetas ≥ 20 x 10⁹/l y reanudar a la dosis inicial original. 3 - Ante nuevo episodio de citopenia/s, repetir el paso 1 y reanudar el tratamiento a una dosis reducida de 50 mg (segundo episodio) o 40 mg (tercer episodio). 4 - Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 100 mg.

*recuento absoluto de neutrófilos



LI

Reunión Nacional



de la AEHH

25

Congreso Nacional



SETH

de la SETH

barcelona

Centro de Convenciones
Internacional
de Barcelona (CCIB)

12-14
noviembre

2009



LI Reunión Nacional
de la AEHH

25 Congreso Nacional
de la SETH

Manual de citología de sangre periférica

Esta obra, práctica y didáctica, se centra en la descripción detallada de las alteraciones morfológicas de las tres series hematopoyéticas que acompañan a diferentes enfermedades hematológicas, o no hematológicas, con el objetivo de ayudar a un mejor reconocimiento de las mismas.

Dirigido a: Licenciados en Medicina, Biología, Farmacia, Química; especialistas en Hematología y Hemoterapia, Análisis Clínicos o Bioquímica Clínica, y también a diplomados en Enfermería o técnicos de Laboratorio.

Ilustrado con **MÁS DE 550 IMÁGENES**, obtenidas a partir de casos reales

Precio: 65 euros
IVA incluido + gastos de envío



Enfermedades mieloproliferativas crónicas

Este libro, avalado por la AEHH, revisa los últimos avances en las enfermedades mieloproliferativas crónicas (policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis primaria y leucemia mieloide crónica) en lo que se refiere tanto al diagnóstico como a su biología molecular o al tratamiento.

La investigación en estas enfermedades se encuentra en constante evolución, y es muy probable que en un futuro próximo nuevos fármacos dirigidos frente a la mutación *JAK2* puedan modificar la historia natural de estas patologías.

Todos los autores son expertos reconocidos dentro de sus respectivos campos de investigación, y llevan a cabo una revisión rigurosa y actualizada de los aspectos más relevantes que, a buen seguro, serán de gran utilidad para el lector.

Prólogo

Tiziano Barbui, M.D.
Servicio de Hematología y Oncología
Hospital de Riuniti, Bérgamo (Italia)

Editores

Dr. C. Besses Raebel
Dr. L. Hernández Nieto
Dr. V. Vicente García



Precio:
35 euros
(IVA incluido)
+ gastos de envío



EN PACIENTES CON SMD DEPENDIENTES DE TRANSFUSIONES **QUELAR PROLONGA LA SUPERVIVENCIA¹**

Una quelación eficaz y continua prolonga como mediana 5,4 años la supervivencia en síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1¹

- El tratamiento quelante diario previene el daño férrico y mejora la función cardíaca y hepática²
- Un 80% de los pacientes con SMD de bajo riesgo o intermedio-1 que reciben tratamiento quelante mejoran significativamente su supervivencia³

Las guías clínicas de quelación 2008 recomiendan quelar a pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con una mediana de supervivencia de 3 a 6 años⁴⁻⁶

Referencias: 1. Rose R et al. Positive impact of iron chelation therapy on survival in regularly transfused MDS patients. Blood 2007;110(11):Abstract 249. 2. Takatoku M, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol 2007;78(6):487-94. 3. Leitch HA. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. Leuk Res 2007;31 Suppl 3:S7-9. 4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008. Myelodysplastic Syndromes. En http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf. 5. Gattermann N. Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. Leuk Res 2007;31:S3:10-15. 6. Guía clínica de quelación del paciente con síndrome mielodisplásico. Haematologica 2008;93(S1):3-10.

**¿Obtienen sus pacientes
un paquete completo?**



**ADVATE le ofrece el paquete completo de ventajas
que se adapta a las necesidades de sus pacientes**

**ADVATE**

Octocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante)

Una elección clara

Baxter

L Reunión Nacional de la AEHH XXIV Congreso Nacional SETH

Murcia, 23-25 de octubre de 2008

SUMARIO

SESIÓN PLENARIA DE COMUNICACIONES ORALES SELECCIONADAS	1
<hr/>	
COMUNICACIONES ORALES SELECCIONADAS PARA PRESENTACIÓN EN SIMPOSIOS	
AVANCES EN EL MANEJO DE LOS SLP CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA NO LLC	4
LA LEUCEMIA AGUDA EN EL ANCIANO: CÓMO Y CUÁNDO TRATAR	5
MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO	6
NUEVAS MOLÉCULAS Y NUEVOS PAPELES PARA VIEJAS MOLÉCULAS DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO	7
EL EOSINÓFILO	8
DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA	9
OPTIMIZACIÓN DEL USO DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS Y PLASMA	10
GESTIÓN EN HEMATOLOGÍA	11
EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA	12
DIÁTESIS HEMORRÁGICAS POR TROMBOCITOPATÍAS	13
TERAPIA CELULAR EN TRASPLANTE	14
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS POCO FRECUENTES	15
ASPECTOS PSICOSOCIALES DE LOS PACIENTES AFECTOS DE HEMOPATÍAS MALIGNAS (NIÑOS Y ADULTOS) Y SU ENTORNO	16
NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS	17
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN	18
NUEVOS AVANCES EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE “BAJO RIESGO”	19
OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	20
NUEVAS TECNOLOGÍAS EN TRANSFUSIÓN	21
ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN HEMOPATÍAS	22
AVANCES EN HEMATIMETRÍA	23

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: ADVATE 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable. ADVATE 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable. ADVATE 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. ADVATE 1500 UI polvo y disolvente para solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Octocogón alfa (Factor VIII humano de coagulación recombinante producido por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) 250 UI/vial, 500 UI/vial, 1000 UI/vial y 1500 UI/vial. Octocogón alfa 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 1500 UI en 5 ml después de la reconstitución. La concentración después de la reconstitución es de 50, 100, 200 y 300 UI/ml. La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico frente a un estándar interno que se referencia frente al estándar de la OMS. La actividad específica es aproximadamente 4.000 – 10.000 UI/mg/proteína. Preparado sin la adición de ninguna proteína (exógena) de origen humano o animal en el proceso del cultivo celular, purificación o formulación final. Excipientes: Cloruro sódico: 90 mmol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo y disolvente para solución inyectable. Polvo friable de color blanco a blanquecino. Tras la reconstitución, la solución tiene un pH de entre 6,7 y 7,3. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII) ver sección 4.2. ADVATE no contiene Factor von Willebrand en cantidades efectivas farmacológicamente y por lo tanto no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento con ADVATE debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La dosis de Factor VIII administrada se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar de la OMS para medicamentos con Factor VIII. La actividad de Factor VIII en plasma se expresa bien como porcentaje (referido a plasma humano normal) o en UI (referidas al Estándar Internacional de Factor VIII en plasma). Una UI de actividad de Factor VIII es equivalente a la cantidad de Factor VIII existente en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis de Factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad de Factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula: **Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento de Factor VIII deseado (%) x 0,5.** En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de Factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. En cirugía y en los episodios hemorrágicos, puede utilizarse la siguiente tabla como guía de dosificación:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemofilia incipiente o hemorragia muscular u oral.	20 - 40	Repetir la perfusión cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemofilia más extensa, hemorragia muscular o hematoma.	30 - 30	Repetir la perfusión cada 12-24 horas (cada 8 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) durante 3 a 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta superar el peligro.
Cirugía		
Menor Incluyendo extracción dental.	30 - 60	Cada 24 horas (cada 12 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años), al menos 1 día, hasta lograr la curación.
Mayor	80 - 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 6-24 horas (cada 6 a 24 horas en los pacientes menores de 6 años) hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de Factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias (ej.: presencia de un título bajo de inhibidor) pueden ser necesarias dosis mayores a las calculadas mediante la fórmula. Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar, alcanzando distintos niveles de recuperación in vivo y presentar semividas diferentes. Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis normales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En pacientes menores de 6 años se recomienda utilizar dosis de 20 a 50 UI de Factor VIII por kg de peso corporal, 3 a 4 veces por semana. Se debe controlar el desarrollo de inhibidores del Factor VIII en los pacientes; si no se logran los niveles plasmáticos de Factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia de Factor VIII puede no ser efectiva y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de dichos pacientes deberá dirigirlo médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia. Ver también sección 4.4. Preparar el medicamento para perfusión según se describe en la sección 6.6. **ADVATE** se debe administrar por vía intravenosa. La velocidad de administración se debe determinar, asegurando la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas de ratón o hámster. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Como con cualquier otro medicamento de administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y de hámster. Se debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato incluyendo urticaria, prurito, urticaria generalizada, angioedema, hipotensión (ej: mareos o síncope), comoción y distés respiratorio agudo (ej: opresión del pecho, respiración dificultosa). Se debe informar a los pacientes de que en caso de que estos síntomas ocurran, deben interrumpir el tratamiento y consultar con su médico de forma inmediata. En caso de que se produzca un shock anafiláctico, se deben seguir las pautas médicas actuales (ver sección 4.8). La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del Factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el grado de exposición al Factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores biológicos y genéticos. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición. Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un Factor VIII recombinante a otro en los pacientes que con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. En los pacientes tratados con un Factor VIII de coagulación recombinante se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Ver también la sección 4.8. En beneficio de los pacientes se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre ADVATE se registre el nombre del medicamento y número de lote administrado. Este medicamento contiene 90 mmol de sodio por dosis, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se conocen interacciones de ADVATE con otros medicamentos. **4.6 Embarazo y lactancia:** Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de ADVATE durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción en animales con ADVATE. Por lo tanto, se debe valorar el beneficio de usar ADVATE durante el embarazo frente al riesgo para la madre y el bebé y sólo debe utilizarse si está claramente indicado. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con ADVATE, puesto que no se dispone de experiencia sobre el uso de ADVATE durante este periodo. **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:** La influencia de ADVATE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **4.8 Reacciones adversas:** Como con cualquier otro medicamento de administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir urticaria, prurito, urticaria generalizada, angioedema, hipotensión (ej: mareos y síncope), comoción y distés respiratorio agudo (ej: opresión del pecho, respiración dificultosa). Se debe advertir a los pacientes de que deben consultar inmediatamente con su médico si aparecen estos síntomas (ver sección 4.4). Durante los ensayos clínicos con ADVATE, se describieron un total de 56 reacciones adversas al medicamento (RAM) en 27 de 234 sujetos en tratamiento. Las RAM que aparecieron en un mayor número de sujetos fueron inhibidores del Factor VIII (5 sujetos), todas en pacientes sin tratamiento previo (naïve) que presentaban un riesgo elevado de desarrollo de inhibidores, cefalea (en 5 sujetos), fiebre y mareos (en 3 sujetos cada una). De las 56 RAM, no se produjo ninguna en neonatos, 16 aparecieron en 1332 bebés, 7 aparecieron en 416 niños, 8 en 431 adolescentes y 25 en 1494 adultos. La siguiente tabla indica la frecuencia con que los sujetos presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos:

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Término de elección según la clasificación MedDRA	Nº de sujetos	Tasa de reacciones adversas (% sujetos) ^a	Categoría de frecuencia de reacciones adversas ^b
Infecciones e infestaciones	Gripe	1	0,43	Poco frecuentes
	Laringitis	1	0,43	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Linfangitis	1	0,43	Poco frecuentes
	Trastornos del sistema nervioso			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5	2,14	Frecuentes
	Mareos	3	1,28	Frecuentes
	Problemas de memoria	1	0,43	Poco frecuentes
	Temblores	1	0,43	Poco frecuentes
	Migraña	1	0,43	Poco frecuentes
	Disgeusia	1	0,43	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Inflamación ocular	1	0,43	Poco frecuentes
	Trastornos vasculares			
Trastornos vasculares	Hematoma	1	0,43	Poco frecuentes
	Sofocos	1	0,43	Poco frecuentes
	Palidez	1	0,43	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	1	0,43	Poco frecuentes

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	2	0,85	Poco frecuentes
	Dolor en el abdomen superior	1	0,43	Poco frecuentes
	Nauseas	1	0,43	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vómitos	1	0,43	Poco frecuentes
	Prurito	2	0,85	Poco frecuentes
	Sarpullido	2	0,85	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	1	0,43	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dermatitis del pañal	1	0,43	Poco frecuentes
	Fiebre	3	1,28	Frecuentes
	Edema periférico	1	0,43	Poco frecuentes
	Dolor torácico	1	0,43	Poco frecuentes
	Escalofríos	1	0,43	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Sensación anormal	1	0,43	Poco frecuentes
	Anticuerpo positivo del Factor VIII	5	2,14	Frecuentes
	Aumento de la alanina aminotransferasa	1	0,43	Poco frecuentes
	Nivel reducido de factor de coagulación VIIIc	1	0,43	Poco frecuentes
	Descenso del hematocrito	1	0,43	Poco frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Test de laboratorio anormal	1	0,43	Poco frecuentes
	Complicaciones tras el procedimiento	1	0,43	Poco frecuentes
	Hemorragia tras el procedimiento	1	0,43	Poco frecuentes
Reacción en el lugar del procedimiento	1	0,43	Poco frecuentes	

a) Porcentaje de sujetos calculado según un número total único de personas (234). b) La frecuencia se ha evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia. c) El descenso inesperado de los niveles de Factor de coagulación VIII se produjo en un sujeto durante la perfusión continua de ADVATE después de cirugía (días 10-14 de postoperatorio). Se mantuvo la hemostasis durante todo este periodo y tanto los niveles de Factor VIII de plasma como los niveles de aclaramiento volvieron a los niveles adecuados el día 15 de postoperatorio. Los ensayos de inhibidores del Factor VIII realizados tras la finalización de la perfusión continua y la terminación del estudio fueron negativos. En pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. La inmunogenicidad de ADVATE se evaluó en pacientes con tratamientos previos. Durante los ensayos clínicos con ADVATE realizados en 145 niños (entre 2 y 12 años), adolescentes (entre 12 y 16 años) y adultos (mayores de 16 años), diagnosticados con hemofilia A de grave a moderada (FVIII $\leq 2\%$), con exposición previa a concentrados de Factor VIII durante un periodo superior o igual a 150 días, sólo un paciente desarrolló un título bajo de inhibidor (2,4 UB en el ensayo Bethesda modificado) después de 26 días de exposición a ADVATE. Las pruebas de seguimiento de inhibidores en este paciente tras abandonar el ensayo fueron negativas. Tampoco se detectó ningún inhibidor de FVIII en 53 sujetos pediátricos menores de 6 años, diagnosticados con hemofilia A de grave a moderadamente grave (FVIII $\leq 2\%$), con una exposición previa a concentrados de Factor VIII durante un periodo superior o igual a 50 días. En pacientes no tratados previamente (naïve) que participan en un ensayo clínico que en la actualidad se encuentra en curso, 5 (20%) de los 25 sujetos que recibieron ADVATE desarrollaron inhibidores del Factor VIII. De estos sujetos, 4 eran de título elevado (≥ 5 unidades Bethesda) y 1 era de título bajo (< 5 unidades Bethesda). La frecuencia de los inhibidores de FVIII detectados hasta el momento se encuentra dentro del rango esperado y observado anteriormente. La respuesta inmune del sujeto a cantidades mínimas de proteínas contaminantes se analizó mediante el examen de los títulos de anticuerpos para estas proteínas, los parámetros de laboratorio y las reacciones adversas descritas. De los 182 sujetos en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos anti-proteínas de células de ovario de hámster chino (CHO), mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa en los títulos mediante análisis de regresión lineal y 4 mostraron picos sostenidos o picos momentáneos. Un sujeto mostró tanto una tendencia ascendente estadísticamente significativa como un pico sostenido en el nivel de anticuerpos anti-proteínas de células CHO, pero no tuvo ningún otro signo o síntoma que indicara una respuesta alérgica o de hipersensibilidad. De los 182 sujetos tratados a los que se realizó una evaluación de los anticuerpos anti-IgG murina, 10 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa mediante análisis de regresión lineal y dos mostraron un pico sostenido o pico momentáneo. 1 sujeto mostró una tendencia ascendente estadísticamente significativa y un pico sostenido en el nivel de anticuerpos anti-IgG murina. Cuatro de estos sujetos sufrieron episodios aislados de urticaria, prurito, sarpullido y reacciones ligeramente elevadas de eosinófilos entre numerosas exposiciones repetidas al medicamento del estudio. Como con otros medicamentos administrados por vía intravenosa, con ADVATE se han descrito reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico de frecuencia desconocida, incluyendo anafilaxis/reacciones anafilácticas. **4.9 Sobredosis:** No se han notificado síntomas de sobredosis con Factor VIII humano de coagulación recombinante. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Polvo Manitol, Cloruro sódico, Histidina, Trehalosa, Cloruro cálcico, Trometamol, Polisorbato 80, Glutatón (reducido). **Disolvente:** Agua esterilizada para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez:** Dos años. ADVATE debe administrarse a temperatura ambiente nunca después de 3 horas desde su reconstitución. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Durante el periodo de validez el medicamento puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo único no superior a 2 meses. Anotar la fecha de comienzo de conservación a temperatura ambiente en el embalaje del medicamento. El medicamento no puede refrigerarse de nuevo después de su conservación a temperatura ambiente. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para consultar las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** El envase unitario contiene un vial de polvo (250 UI, 500 UI, 1000 UI y 1500 UI) y un vial de disolvente de 5 ml (ambos de vidrio tipo I cerrado con un tapón de caucho de halobuteno) y un equipo para reconstitución (BAXJECT II). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La preparación debe administrarse intravenosamente después de la reconstitución con el agua para preparaciones inyectables suministrada. Tras la reconstitución la solución es transparente, incolora y no presenta partículas extrañas. Para la reconstitución utilizar sólo el agua para preparaciones inyectables y el equipo de reconstitución incluido en el envase. Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock. Utilizar dentro de las tres horas después de la reconstitución. No refrigerar la preparación después de la reconstitución. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro. **Reconstitución:** Utilizar jeringa aséptica: 1. Llevar ADVATE (polvo) y el agua para preparaciones inyectables (disolvente) a 15-25 °C. 2. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente. 3. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana. 4. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio. 5. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Coger el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II. 6. Con el equipo BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón de ADVATE. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de ADVATE (Fig. c). 7. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. Asegúrese de que ADVATE esté completamente disuelto, si no es así el medicamento no pasará a través del filtro del equipo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). **Administración:** Utilizar técnica aséptica: Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para verificar la ausencia de partículas, cuando la solución y el envase lo permitan. Sólo se debe utilizar una solución transparente y sin coloración. 1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II. NO INTRODUCIR AIRE EN LA JERINGA. Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II (Fig. d). 2. Invertir el sistema (con el vial de concentrado en la parte superior). Introducir el concentrado en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Fig. e). 3. Desconectar la jeringa. 4. Conectar el equipo de administración a la jeringa. Inyectar intravenosamente. El preparado puede administrarse a una velocidad de hasta 10 ml por minuto. Debe tomarse el pulso antes y durante la administración de ADVATE. Si se observa una elevación significativa del pulso, reducir la velocidad de administración o interrumpir temporalmente la inyección suele hacer que los síntomas normalmente desaparezan pronto (Ver secciones 4.4 y 4.8). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1221 Viena, Austria. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/03/271/001 (ADVATE 250 UI), EU/1/03/271/002 (ADVATE 500 UI), EU/1/03/271/003 (ADVATE 1000 UI), EU/1/03/271/004 (ADVATE 1500 UI). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 2 de marzo de 2004. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 22 de mayo de 2008. Con receta médica. Uso hospitalario. ADVATE 250 UI: P.V.L. 196,00 € (P.V.L. IVA 203,84 €). P.V.P. 241,91 €. P.V.P. IVA 251,59 €. ADVATE 500 UI: P.V.L. 392,00 € (P.V.L. IVA 407,68 €). P.V.P. 437,91 €. P.V.P. IVA 455,43 €. ADVATE 1000 UI: P.V.L. 784,00 € (P.V.L. IVA 815,36 €). P.V.P. 829,91 €. P.V.P. IVA 863,11 €. ADVATE 1500 UI: P.V.L. 1176,00 € (P.V.L. IVA 1223,04 €). P.V.P. 1221,91 €. P.V.P. IVA 1270,79 €. Este documento incluye la información contenida en las fichas técnicas individuales de las cuatro especialidades; no se omite ningún dato particular de las mismas. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

SESIONES DE COMUNICACIONES ORALES

LEUCEMIAS AGUDAS	24
GAMMAPATÍAS MONOCLONALES Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA	27
LINFOMAS	30
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS	33
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	36
TERAPIA CELULAR Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	39
LABORATORIO BÁSICO, CITOMETRÍA, CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR	42
ANEMIAS, MEDICINA TRANSFUSIONAL, ASPECTOS PSICOSOCIALES Y DE GESTIÓN	45
HEMOSTASIA Y TROMBOSIS I	48
HEMOSTASIA Y TROMBOSIS II	51
HEMOSTASIA Y TROMBOSIS III	54

SESIÓN DE PÓSTERS

ERITROPATOLOGÍA Y TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE	57
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y TERAPIA CELULAR	62
LEUCEMIAS AGUDAS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS	72
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS	77
LINFOMAS	83
SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS Y GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	91
LABORATORIO BÁSICO Y BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA	101
BANCO DE SANGRE Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL	107
GESTIÓN, ORGANIZACIÓN Y MISCELÁNEA	111
CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES	116
DIÁTESIS HEMORRÁGICA	120
PLAQUETAS-ENDOTELIO	125
TROMBOSIS	127
TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS	131

ANEXO. PUBLICACIÓN

ERITROPATOLOGÍA	137
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y TERAPIA CELULAR	139
LEUCEMIAS AGUDAS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS	143
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS	147
LINFOMAS	150
SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS Y GAMMAPATÍAS MONOCLONALES	154
LABORATORIO BÁSICO Y BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA	157
BANCO DE SANGRE Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL	160
GESTIÓN-ORGANIZACIÓN Y MISCELÁNEA	165
PLAQUETAS-ENDOTELIO, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES	169
DIÁTESIS HEMORRÁGICA	170
TROMBOSIS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO	173

ÍNDICE DE AUTORES

177

L Reunión Nacional de la AEHH XXIV Congreso Nacional SETH

Murcia, 23-25 de octubre de 2008

Sesión Plenaria

Comunicaciones orales

¿MODIFICA EL GEN SLC40A1 LA EXPRESIÓN GENOTÍPICA DE LA HEMOCROMATOSIS LIGADA AL GEN HFE? SP-001

A. Altés¹, V. Bach², A. Ruiz¹, A. Esteve¹, A.F. Remacha², M.P. Sardà², J. Felez³, M. Baiget²

¹Laboratorio. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet (Barcelona).

²Departamentos de Hematología y Genética. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

³A.B.S. Canaletes (Barcelona)

Introducción: La mayor parte de los pacientes diagnosticados de hemocromatosis hereditaria son homocigotos para la mutación C282Y del gen HFE. Sin embargo, a pesar de esta homogeneidad genética, la expresión fenotípica y agresividad clínica de la enfermedad es muy variable. Es posible que mutaciones adicionales presentes en otros genes directores del metabolismo férrico puedan contribuir a dicha heterogeneidad clínica.

Objetivo: Estudiar el papel de las variantes genéticas del gen SLC40A1 en la severidad de la sobrecarga de hierro y agresividad clínica de la hemocromatosis en 100 pacientes probandos españoles homocigotos para la mutación C282Y del gen HFE.

Métodos: En dichos 100 pacientes se ha practicado la secuenciación automatizada de las regiones codificantes, incluidas las uniones intrón-exón, del gen SLC40A1. Se ha estudiado la posible asociación entre los polimorfismos hallados en el gen SLC40A1 y los valores medianos de hierro extraído, nivel de ferritina, así como la presencia de daño hepático y diabetes. Se han ajustado modelos de regresión logística con las variables clínicamente relevantes para estudiar dichas asociaciones.

Resultados: Se han identificado 5 SNPs en el gen SLC40A1 y 2 están asociados con características clínicas. IVS1-24 C>G está asociado con la cantidad de hierro extraído y la presencia de daño hepático: de los 83 pacientes estudiados para este SNP, la cantidad de hierro extraído estuvo por encima de la mediana en 36/56 (64,3%) para los pacientes C/C, en 9/23 (39,1%) para los C/G y en 0/4 (0%) para los G/G (P=0,01). El daño hepático se observó en 34/56 pacientes (60,7%) para C/C, en 8/23 (34,8%) para C/G y en 0/4 (0%) para los G/G (P=0,013). Ambas asociaciones mantuvieron la significación en el análisis multivariante (P=0,011 y P=0,023, respectivamente). Entre los 93 pacientes analizados para la secuencia promotora microsatélite -5 (CGG)_n/(CGG)_n, la diabetes resultó más frecuente en los pacientes (CGG)_n/(CGG)_n, (10/20, 50%) que en los (CGG)_n/(CGG)_n o (CGG)_n/(CGG)_n, (12/73, 16%). Esta asociación resultó significativa en los análisis univariante (P=0,007) y multivariante (P=0,009).

Interpretación y conclusiones: IVS1-24 C>G en el gen de la ferroporfina parece ser un modificador genético de la agresividad clínica de la hemocromatosis de tipo 1. El promotor microsatélite -5 (CGG)_n/(CGG)_n, del mismo gen se asocia con una mayor incidencia de diabetes en estos pacientes.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido parcialmente financiado por las becas FIS (PI-04/1120) y AATRM (005/29/2004).

LA INACTIVACIÓN EPIGENÉTICA DEL MICRO-RNA HSA-MIR-124A REGULA LA PROLIFERACIÓN CELULAR EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA FAVORECIENDO LA ACTIVACIÓN DE CDK6

SP-002

X. Agirre¹, A. Vilas-Zornoza², A. Jiménez-Velasco¹, I. Martín-Suñero¹, L. Cordeu¹, L. Cárate¹, E. San José-Enériz¹, G. Abizanda¹, P. Rodríguez-Otero¹, J. Ráfon¹, E. Bandrés¹, M.J. Calasanz¹, A. Heiniger¹, A. Torres¹, R. Siebert¹, J. Román-Gómez¹, F. Prósper¹

¹CIMA/Departamento de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; ²Departamento de Hematología. Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga; ³Institute of Human Genetics, Kiel (Germany); ⁴Departamento de Genética. Universidad de Navarra, Pamplona; ⁵Departamento de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Los miRNAs conforman una familia de RNAs no codificantes de pequeño tamaño que regulan negativamente la expresión de genes a nivel post-transcripcional y cuya regulación no se conoce. Nuestro grupo ha demostrado que la hipermetilación del promotor de múltiples genes participa en la patogénia de la leucemia aguda linfoblástica (LAL). En este trabajo hemos estudiado el papel que la expresión y regulación epigenéticas de miRNAs podría jugar en la LAL.

Métodos y resultados: mediante ChIP-on-CHIP y CHIP-cuantitativo, observamos un aumento de marcas de Histona-3 de cromatina cerrada (2mK9H3, 3mK9H3, 3mK27H3) y disminución de marcas abiertas (3mK4H3, AcH3) en los tres miembros de la familia *hsa-miR-124a* (*124a1*, *124a2*, *124a3*) en líneas de LAL respecto a muestras de sangre periférica de donantes sanos. Asimismo, estudiamos la metilación de *miR-124a1*, *124a2* y *124a3* en líneas y 353 pacientes con LAL mediante Q-PCR específica de metilación, demostrando una hipermetilación de *miR-124a1* (49%), *124a2* (46%) y *124a3* (42%), estando al menos uno de ellos metilado en el 59% de las LAL. La metilación de *hsa-miR-124a* se asoció con una disminución de su expresión (p<0,001), mayor recaída (p=0,001) y mortalidad (p<0,001), menor supervivencia libre de enfermedad (p<0,001) y supervivencia global (p=0,007) tanto en el análisis uni como multivariado, demostrando ser un factor pronóstico independiente. La reexpresión del *hsa-miR-124a* en líneas de LAL disminuyó la proliferación celular y el desarrollo xenogénico de leucemia en ratones BALB/cA-Rag2^{-/-}gc^{-/-}. A su vez, *hsa-miR-124a* regula la expresión de CDK6 e indirectamente la fosforilación del Rb afectando a la proliferación de las células leucémicas. Los pacientes con *hsa-miR-124a* metilado presentaron una expresión significativamente mayor de CDK6 que los no metilados (p<0,001) y el tratamiento de las líneas tanto con butirato sódico como con el PD-0332991 (Pfizer), ambos inhibidores de CDK6, disminuyó la proliferación y aumentó la apoptosis de las células de LAL.

Conclusión: nuestros resultados indican que la modificación de histonas y metilación del DNA contribuyen a la represión del *hsa-miR-124a* favoreciendo la proliferación celular dependiente de CDK6 y de Rb e identificando un nuevo mecanismo de regulación de miRNAs y una nueva estrategia terapéutica en la LAL.

DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE NOVO EN BASE A

SP-003

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES
D. Gallardo, S. Brunet, R. Guardia, J.J. Berlanga, J. Esteve, M. Hoyos, J. Bueno, M. Tormo, C. Pedro, J.M. Ribera, A. Llorente, J. Besalduch, I. Heras, P. Torres, M.P. Queipo de Llano, J.M. Martí-Tutusaus, J. Bargay, P. Vivancos, J. Nomdedéu, J. Sierra
Grupo Cooperativo para el Estudio y Tratamiento de la Leucemia Aguda y Mielodisplasia (CETLAM)

Fundamentos y objetivos: La citogenética al diagnóstico nos ayuda a establecer un pronóstico en la leucemia aguda mieloblástica (LAM) *de novo*. Sin embargo, hay factores que se asocian a mal pronóstico como son la edad del paciente, el número de leucocitos al diagnóstico o la duplicación interna en tándem (ITD) de FLT3 que no se tienen en cuenta en la asignación de pronóstico según el cariotipo. Presentamos un nuevo sistema de clasificación pronóstica para LAM "de novo" basado no sólo en la citogenética, sino también en características clínicas y moleculares.

Pacientes y métodos: Se analizaron 588 pacientes adultos (18 a 70 años) con LAM *de novo* incluidos en los protocolos LAM'99 (n: 242) y LAM'03 (n = 346) del grupo CETLAM. Tras hacer un análisis multivariante para supervivencia global, se identificaron como factores de riesgo la edad > 60 años, la citogenética, el n.º de leucocitos al diagnóstico mayor de $50 \times 10^9/L$ y la FLT3-ITD (ésta sólo en pacientes con citogenética de pronóstico intermedio). Se estableció el *CETLAM prognostic scoring system* (CPSS) de acuerdo con estos parámetros, mediante un simple esquema de puntuación que se puede establecer a los pocos días del debut de la enfermedad. De esta manera, se configuran 4 grupos pronósticos (CPSS 0, 1, 2 y 3). Se analizó la supervivencia global (SG) mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Analizando conjuntamente todos los pacientes, la SG a 8 años para los pacientes con CPSS 0 fue de 73,3%, descendiendo a 32,8%, 22,8% y 0% para los CPSS 1, 2 y 3, respectivamente ($p < 0,001$). Analizando los dos protocolos por separado, se confirmó la utilidad del CPSS en identificar grupos pronósticos. Al comparar las curvas de SG obtenidas mediante la aplicación del CPSS con las que se obtienen usando la citogenética como factor pronóstico, llama la atención que se distribuye mejor a los pacientes (la citogenética deja a la mayoría en el grupo intermedio), identifica un grupo de muy buen pronóstico (CPSS 0: pacientes jóvenes con citogenética de buen pronóstico y sin leucocitosis inicial) y separa al grupo intermedio en función del genotipo de FLT3.

Conclusiones: Al igual que se ha hecho en otros sistemas pronósticos para enfermedades hematológicas (IPI y FLIPI en linfomas, ISS en mieloma o IPSS y WPSS en síndromes mielodisplásicos), proponemos un sistema de puntuación (CPSS) que logra separar a los pacientes con LAM en grupos pronósticos en función de características clínicas, citogenéticas y moleculares.

EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: TRATAMIENTO CURATIVO EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. RELEVANCIA DE LAS RECAÍDAS TARDÍAS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

SP-004

C. Moreno, J. Esteve, P. Abriquets, C. Martínez, N. Villamor, M. Aymerich, M. Rovira, F. Bosch, E. Gine, E. Carreras, E. Montserrat
Departamento de Hematología, Instituto de Enfermedades Hemato-Oncológicas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona

Antecedentes: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una alternativa terapéutica con un elevado potencial antitumoral en la LLC. En la mayoría de las series se observa una meseta en las curvas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) de un 40 a un 60% a los 4 años del trasplante. Las recaídas clínicas más allá de los 4 años del trasplante son extremadamente raras. Por ello, su frecuencia, características clínicas y supervivencia de los pacientes tras la recaída no se conocen bien. El objetivo de este trabajo fue analizar las características y supervivencia de los pacientes con LLC sometidos a TPH alogénico en una sola institución, centrándonos en las recaídas clínicas tardías y revisar lo publicado al respecto hasta la fecha.

Materia y métodos: Se han estudiado 32 pacientes que recibieron un TPH alogénico (25 de donante HLA idéntico; 7 no emparentado) entre 1991 y 2006. La mediana de edad fue de 50 (29-63); 62% varones. En 11 se utilizó un trasplante de intensidad reducida, y en 12, con depleción linfoide T. La mediana de seguimiento fue de 6 años. Asimismo, se revisaron 15 series publicadas en la literatura que comprenden 976 pacientes sometidos a un trasplante alogénico por LLC.

Resultados: En nuestra serie, la mortalidad no relacionada con el trasplante (MNR) fue de 31% al año (CI, 19,52). La SLE y la SG a los 5 años fueron de 86% (77,95) y 56% (47,65), respectivamente. Cuatro pacientes recayeron, 1 durante los primeros 4 años (30 m.) después del trasplante y los otros 3 más allá de los 4 años (62, 68, y 120 m.). El riesgo de recaída (RR) clínica a los 10 años fue del 23%. Mientras 3 de los 12 pacientes que recibieron un injerto con depleción linfoide T han recaído, tan sólo 1 de los 20 sin depleción linfoide T lo ha hecho. Uno de los 2 pacientes que recibieron infusión de linfocitos del donante tras la recaída respondió. En cuanto a las series publicadas, la MNR va del 15% al 40%. El RR calculado a distintos tiempos (2 a 10 años) es de un 20% a un 68%. La mediana de seguimiento es corta en la mayoría de las series y sólo supera los 6 años en 2 de ellas. Cabe señalar que 3 pacientes de nuestra serie sufrieron una recaída tardía (> 4 años). Con las limitaciones que supone extraer conclusiones a partir de un análisis de la literatura, la manipulación del injerto con depleción linfoide T parece ser un factor altamente asociado con el RR, tanto precoz como tardía. Además, el aumento de enfermedad residual mínima después de un TPH alogénico precede a la recaída clínica, datos que concuerdan con nuestra experiencia.

Conclusiones: El TPH alogénico es la única alternativa terapéutica potencialmente curativa en la LLC. Sin embargo, cabe tener presente el riesgo de una recaída tardía. Por ello es preciso un seguimiento muy estricto de los pacientes a fin de detectar y tratar precozmente este evento en caso de producirse.

IMPACTO PRONÓSTICO DE ALTERACIONES ADICIONALES A 5q- EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO PRIMARIO

SP-005

M. Mallo, J. Cervera, J. Schanz, B. Espinet, E. Such, E. Luño, C. Steidl, M.L. Martín, U. Germing, I. Granada, M. Pfeilstöcker, J.M. Hernández, T. Noesslinger, M.J. Calasanz, P. Valent, R. Collado, C. Fonatsch, E. Bureo, M. Lübbert, R. Ríos, R. Stauder, E. Arranz, B. Hildebrandt, J.C. Cigudosa, C. Pedro, M. Salido, L. Arenillas, G.F. Sanz, M.A. Sanz, A. Valencia, L. Florensa, D. Haase, F. Solé
GCECGH. Grupo Germano-Austriaco de Estudio de SMD. International Working Group on MDS Cytogenetics (MDS Foundation)

Introducción: La delección del brazo largo del cromosoma 5 es la alteración cromosómica más frecuente en los síndromes mielodisplásicos (SMD) (10-15%). Los pacientes con delección 5q, particularmente aquellos con "Síndrome 5q-", tienen mejor pronóstico que otros subtipos de SMD. Se sugiere que la presencia de alteraciones adicionales a 5q- influyen de forma negativa en su pronóstico.

Objetivo: Analizar el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas adicionales a 5q- en una serie de SMD primarios que recibieron tratamiento de soporte.

Pacientes y métodos: 307 pacientes con SMD y delección 5q fueron seleccionados de una base de datos de 3.128 casos (1.004 procedentes del GCECGH y 2.124 del Grupo Germano-Austriaco de estudio de SMD). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: SMD con delección 5q como única alteración (n=204) y SMD con 5q- y alteraciones citogenéticas adicionales (n=103).

Resultados: La serie estudiada incluye 90 hombres (29%) y 217 mujeres (71%) con una media de edad de 66 años (rango: 3-92 años). Según la clasificación FAB (n=294): 52% eran AR, 9% ARSA, 30% AREB, 8% AREB-t y 1% LMMC. Doscientos diecisiete pacientes pudieron ser diagnosticados según la clasificación OMS: 52% "Síndrome 5q-", 1% AR, 2% CRDM, 2% CRDM-SA, 13% AREB-1, 20% AREB-2, 1% LMMC, 8% LAM y 1% SMD clasificable. En conjunto, 204 (67%) de los pacientes presentaban 5q- aislado, 52 (17%) con una alteración adicional, 10 (3%), 6 (2%), 7 (2%) y 26 (9%) con 2, 3, 4 y 5 o más alteraciones adicionales, respectivamente. La supervivencia media para los pacientes con 5q- aislado, con una alteración adicional y con 2 o más alteraciones (cariotipos complejos) era de 69, 55 y 8 meses, respectivamente ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con 5q- aislado y los pacientes con una alteración adicional ($p=0,35$). Los pacientes con cariotipo complejo mostraron mal pronóstico.

Conclusiones. 1. Los pacientes con 5q- asociado a 2 o más alteraciones cromosómicas tienen peor supervivencia global que los pacientes con 5q- como única alteración o asociado a un solo cambio. 2. Nuestros resultados no apoyan la exclusión de aquellos pacientes con una única alteración adicional a 5q- de la categoría de "Síndrome 5q-" de la clasificación de la OMS.

Agradecimientos: Becas del ISCIII: PI07/00107, PI07/1009, PI05/1224; RD06/0020/0031 y la European Leukaemia Net.

CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA DE MASTOCITOS DE MÉDULA ÓSEA DE DIFERENTES VARIANTES DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA

SP-006

C. Teodosio¹, A. García-Montero¹, M. Jara Acevedo¹, L. Sánchez Muñoz², R. Núñez³, I. Álvarez Twose², L. Escribano², A. Orfao¹, por la REMA (Red Española de Mastocitosis)
¹Centro de Investigación del Cáncer (USAL/CSIC), Salamanca. ²Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha. Toledo. ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Es ampliamente conocido que los mastocitos (MC) de médula ósea (MO) de pacientes con mastocitosis sistémica (MS) son fenotípicamente diferentes de los MC de individuos sanos. Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes con MS (93%) presentan la mutación de KIT D816V, los pacientes con distintos subtipos de MS exhiben comportamientos clínicos diferentes; lo respaldaría la noción de que podrían existir lesiones genéticas adicionales que se asociarían a la presencia de fenotipos aberrantes variables en los MC.

Objetivo: Describir las características inmunofenotípicas de MC de MO de distintos subtipos de MS.

Métodos: Se han estudiado 92 muestras de MO de adultos sanos y 123 MO de pacientes con distintos subtipos de MS [MS indolente (ISM)(n=70), MS agresiva (ASM)(n=10), leucemia de MC (MCL)(n=3), MS asociada a otra hemopatía (SM-AHNMD)(n=13), MS asociada a síndrome de activación mastocitaria (SMAS)(n=16) y MS bien diferenciada (WDSM)(n=11)]. Para cada muestra de MO se analizó por citometría de flujo un conjunto amplio de marcadores (CD2, CD16, CD22, CD25, CD32, CD34, CD59, CD63, CD64, CD69, CD117, CD123, CD203c, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-I, FcεRI, cytBcl2, cytCA2, cytB12 and cytG5) y se determinó el nivel de triptasa sérica total.

Resultados: Únicamente los pacientes con WDSM presentaron MC CD25 negativos, junto con niveles significativamente elevados de triptasa citoplasmática total (cytB12). Además, sólo 1 de 11 pacientes con WDSM presentó MC CD2 positivos. Con la excepción de los pacientes con WDSM, todos los subtipos de MS exhibieron niveles disminuidos de triptasa sérica y baja expresión de cytB12, siendo los MC de pacientes con ASM, MCL y SM-AHNMD los que presentaron los niveles más bajos de cytB12. A su vez, en los MC de MO de pacientes con ISM, SMAS y ISM-AHNMD se detectó un incremento en las características de dispersión de luz, así como de la expresión de CD2 y de las moléculas asociadas a activación CD63, CD69 y CD203c. Por otro lado, en MC de MO de pacientes con ASM, MCL y SM-AHNMD la expresión FcεRI y de CD117 se encontró significativamente disminuida.

Conclusiones: Nuestros resultados revelan que los MC de MO de pacientes con MS exhiben tres patrones fenotípicos distintos, que están aparentemente relacionados no sólo con el aspecto madurativo de los MC clonales, sino también con el pronóstico de la enfermedad: 1) MC con fenotipo maduro y pronóstico favorable (WDSM); 2) MC con fenotipo de célula activada y pronóstico leve/favorable (SMAS y ISM), y 3) MC más indiferenciados y con pronóstico intermedio/desfavorable (ASM, MCL y SM-AHNMD).

Proyectos: FCT-Portugal (SFRH/BD/17545/2004), ISCIII-España (G03/007, PI050726, PI061377, PI06629 y RTICC RD06/0020/0035-FEDER).

AFINIDAD POR HEPARINA DE LA ANTITROMBINA: MÁS QUE UN ÚNICO DOMINIO. CONSECUENCIAS ESTRUCTURALES Y PATOLÓGICAS DE LA MUTACIÓN K241E**SP-007**

I. Martínez-Martínez¹, A. Ordóñez¹, A. Miñano¹, R. Teruel¹, C. Martínez¹, R. González-Conejero¹, M.L. Lozano¹, S. Nieto², V. Vicente¹, J. Corral¹
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia. ²Fundación Hospital de Cieza. Murcia

Los residuos implicados en la interacción de la antitrombina (AT) con la heparina y los cambios inducidos han sido ampliamente estudiados. Hemos identificado una familia con déficit de AT que aporta nueva información respecto a la afinidad por heparina de esta serpina, con relevancia estructural, funcional e implicaciones patológicas. Sólo un portador de la deficiencia, también portador del FV Leiden, tuvo clínica trombotica. La deficiencia se diagnosticó como de tipo II con defecto de unión a heparina. Sin embargo, el estudio genético reveló una nueva mutación alejada del sitio de unión a heparina (K241E), en la hebra 4C. La purificación de la AT del plasma confirmó la existencia de una forma mutada mayoritaria con baja afinidad por heparina y sin actividad anticoagulante. El modelado estructural de esta mutación y de otras mutaciones naturales localizadas en la hoja C empleando herramientas bioinformáticas nos permitió interpretar los efectos estructurales de estas mutaciones. Todas las mutaciones provocan un efecto similar en el sitio de unión a heparina, que justifica su menor afinidad y el defecto funcional anticoagulante. Además, destacamos que en los dos portadores de la mutación K241E purificamos del plasma una isoforma mutante minoritaria (10% del total de la AT mutada) que tiene afinidad por heparina y actividad anticoagulante. El análisis por espectrometría de masas y electroforesis capilar, así como los estudios glicómicos realizados sugieren que esta isoforma contiene 3 N-glicanos, como la isoforma β de la AT (a diferencia de la α , con 4). De manera que, como ocurre en la isoforma β no mutada, la carencia de un N-glicano aumenta la afinidad por heparina, lo cual para la forma mutada permite su activación y funcionalidad.

Conclusión: Los resultados indican que la afinidad por la heparina de la AT no sólo está determinada por la secuencia primaria de los residuos que forman el dominio de unión a heparina, y cuya mutación provoca la pérdida de afinidad por heparina. También la estructura secundaria y terciaria puede ser relevante, y mutaciones de residuos muy alejados, como los localizados en la hoja C, pueden afectar a la interacción con heparina y causar déficit de tipo II con defecto de unión a heparina. Finalmente, modificaciones post-traduccionales también tienen relevancia. Así, la ausencia de un N-glicano (proceso que se produce de forma fisiológica) aumenta la afinidad por heparina tanto de la antitrombina no mutada como de moléculas mutadas. Para la variante K241E, esta menor glicosilación revierte el efecto funcional de la mutación, lo que explica el moderado riesgo trombotico de los portadores, y que podría extrapolarse a otros casos con déficit de tipo II (SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06).

DETERMINANTES GENÉTICOS DE LOS NIVELES DE FIBRINÓGENO: FINE MAPPING DE LA REGIÓN DE LIGAMIENTO GENÉTICO DEL CROMOSOMA 12q24**SP-008**

I. Arbesú¹, M. Sabater-Lleal¹, A. Bui¹, S. López², L. Rib¹, J.C. Souto², J. Fontcuberta², J.M. Soria¹
¹Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut de Recerca. Hospital Sant Pau. Barcelona.
²Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: Los niveles elevados de fibrinógeno (Fib) constituyen un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares ampliamente aceptado. Con una heredabilidad del 34%, indican un importante efecto genético en la variación cuantitativa de este fenotipo. Previamente, hemos descrito una señal de ligamiento genético significativa en el cromosoma 12 (LOD=2,1; nominal $p = 0,00094$) con los niveles de Fib.

Material y métodos: Con el objetivo de identificar el gen que determina la variabilidad de Fib en esta región del cromosoma 12, estamos analizando 1.500 SNPs entre los marcadores D12S79 y D12S366 en las 21 familias del proyecto GAIT (597.000 genotipos).

Para manejar y analizar el gran volumen y la complejidad de datos estamos implementando la Plataforma Bioinformática Salambó. Esta herramienta bioinformática, desarrollada por nuestro grupo, supone un importante avance en el análisis genético de enfermedades complejas, al integrar y automatizar de forma coherente *software* y rutinas imprescindibles en este tipo de análisis.

Resultados: De los 1.500 SNPs que cubren la zona de ligamiento, 16 están localizados en el gen *TCF1*, de los cuales 2 SNPs han mostrado una asociación estadísticamente significativa con los niveles de Fib. El *TCF1* codifica para el HNF1 (factor nuclear hepático 1) implicado en la transcripción de las cadenas *alfa* y *beta* del fibrinógeno.

Conclusiones: A la luz de estos resultados preliminares, el gen *TCF1* se postula como un buen gen candidato para explicar la señal de ligamiento genético en esta zona. La identificación de las variantes alélicas de este gen permitirá conocer los determinantes genéticos que influyen en la variabilidad de los niveles de fibrinógeno y, muy posiblemente, en el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

FIS PI/1361; Redes Temáticas de Investigación Cooperativa: RECAVA (0014/0016) y NIH Grant No. 2 R01 HL070751-05.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

AVANCES EN EL MANEJO DE LOS SLP CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA NO LLC

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y SU IMPACTO PRONÓSTICO EN 145 CASOS CON CARIOTIPO ALTERADO DE LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

COS-009

B. Espinet, I. Salaverria, S. Bea, N. Ruiz-Xivillé, O. Balagué, M. Salido, D. Costa, A.E. Rodríguez, J.L. García, J.M. Hernández, M.J. Calasanz, A. Ferrer, A. Salar, A. Carrió, N. Polo, J.A. García-Marco, A. Domingo, E. González-Barca, V. Remanzosa, I. Marugán, A. López-Guillermo, F. Millá, J.L. Mate, E. Luño, C. Sanzo, R. Collado, F. Oliver, S. Monzó, A. Pallejà, T. González, F. Sant, R. Salinas, M.T. Ardanz, L. Font, L. Escoda, L. Florensa, E. Campo, S. Serrano, F. Solé
Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular, Servicio de Patología, IMIM, Hospital del Mar, Barcelona. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras de comportamiento agresivo, con una supervivencia media de 3-5 años. La alteración citogenética característica que se encuentra en prácticamente todos los casos es la t(11;14)(q13;q32), que implica la sobreexpresión de *CCND1*. Esta translocación se detecta por citogenética convencional (CC) en > 65% de los casos, pero no parece tener suficiente potencial oncogénico por sí sola. Se han descrito alteraciones secundarias mediante técnicas citogenético-moleculares que pueden tener un papel en la progresión de la enfermedad. Actualmente no existen series amplias de pacientes que correlacionen la complejidad cariotípica, estudiada por CC, con la supervivencia.

Objetivos: 1. Correlacionar las distintas alteraciones citogenéticas, el subtipo histológico y el índice de proliferación con la supervivencia. 2. Describir la frecuencia de las alteraciones citogenéticas secundarias utilizando la técnica de CC en una serie amplia de LCM.

Pacientes y métodos: Se seleccionaron 145 pacientes con LCM al diagnóstico (94 H/51 M; edad media: 65,4 años; supervivencia media: 33 meses), todos ellos con cariotipo alterado. Se recogieron datos de subtipo histológico, índice proliferativo (Ki-67) y supervivencia. Se aplicaron técnicas de CC y FISH *BCL1/IGH* en casos con cariotipo alterado sin la t(11;14) por CC.

Resultados: Un 36% de los pacientes presentaban únicamente la t(11;14), un 57% mostraba la t(11;14) y alteraciones adicionales, y un 6% presentaba un cariotipo alterado sin t(11;14) por CC, detectada por FISH. Se observaron un total de 550 alteraciones (147 numéricas y 403 estructurales), siendo las más frecuentes deleciones de 1p (12%), 13q y 17p (10%) y ganancias de 3q (9%). Los puntos de rotura recurrentes más frecuentes fueron 1p31-p32, 1p21-p22, 17p13 y 1p36 (en 8, 6, 5 y 4 casos, respectivamente). Las variantes blastoides presentaron mayor complejidad cariotípica, un mayor número de alteraciones estructurales, asociación a deleciones 1p y 17p, índice proliferativo más elevado y peor pronóstico.

Conclusiones: 1. Los casos con pérdidas de 17p (supervivencia global a los 4 años: 15% vs. 50%; $P=0,01$) y elevado índice proliferativo (15% vs. 55%; $P=0,005$), generalmente de variante blastoide, presentan un peor pronóstico; 2. Nuestros resultados confirman, mediante una técnica de rutina como la CC, observaciones anteriores realizadas en series más cortas utilizando técnicas citogenético-moleculares.

FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE POBLACIONES LINFOIDES B CLONALES EN SANGRE PERIFÉRICA DE ADULTOS SANOS. COMPARACIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y GENÉTICAS CON LAS DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS DE SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS B

COS-010

W. Nieto¹, C. Teodosio¹, J. Almeida¹, A. López¹, P. Bárcena¹, A. Rasillo², A. Romero², P. Fernández-Navarro³, T. Vega⁴, A. Henriques⁵, A. Oñafía⁶ y Grupo de Estudio de "Linfocitosis Clonales B de Significado Incierto" de Atención Primaria de Salamanca⁷
¹Servicio de Hematología y Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca; ²Gerencia Atención Primaria, Salamanca; ³C.S. Ledesma, SACYL, Junta de Castilla y León; ⁴Centros de Salud de Alba de Tormes, Aldeavilla, E. Ginés Díaz, Filiberto Villalobos, Fuentes de Oñoro; ⁵N. Gamito, S. Gamito, Guiselo, La Alberca, Ledesma, Miguel Armiño, Peñaranda, Peributana Norte, Pizarrales, S. José, S. Juan, Sta. Maria, Vilgudino (Salamanca)

Se ha referido que alrededor de un 3-5% de adultos sanos presentan pequeños clones linfoides B en sangre periférica (SP), fenotípicamente similares a las células tumorales de los síndromes linfoproliferativos crónicos B (SLPCB). Su identificación/caracterización podría ser útil para el diagnóstico precoz y el estudio de los mecanismos implicados en la oncogénesis/progresión de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la frecuencia de presentación de clones linfoides B en SP de sanos > 40 años y comparar sus características fenotípicas/genéticas con las de las células B neoplásicas de SLPCB.

Material y métodos: se han incluido 534 individuos sanos > 40 años (62±13 años; v/m: 54%/46%) y 180 pacientes no tratados, con SLPCB. Para el rastreo de poblaciones B clonales en SP se empleó un citómetro de flujo FACSCanto II, adquiriendo información sobre los linfocitos B (CD19+ y/o CD20+), presentes en 5×10^6 células totales de SP. Los estudios genéticos se realizaron mediante hibridación *in situ* fluorescente sobre células purificadas (pureza $\geq 98\%$).

Resultados: En 72/534 sujetos sanos (13,5%) detectamos pequeñas expansiones linfoides B clonales, sin diferencias en la distribución por sexo (15% de las mujeres vs. 13% de los varones; $p > 0,05$), pero sí por edad (70±11 vs. 60±13 años en casos infiltrados vs. no infiltrados; $p < 0,001$), siendo más frecuentes en los rangos de mayor edad: 4,4% del rango de 40-59 años, 18% del rango de 60-79 años y 28% del rango de 80-100 años ($p < 0,05$). En el 54% de los casos la infiltración detectada era $\leq 0,01\%$ de la celularidad de la muestra. En 60 casos (83%) detectamos un único clon linfoide B (compatible fenotípicamente con leucemia linfática crónica B [LLC-B] en 50 casos), y en 12 (17%) detectamos 2 clones B, siendo ambos fenotípicamente compatibles con LLC-B en 8 casos. El estudio genético mostró la presencia de alteraciones compatibles con el diagnóstico fenotípico, sin diferencias en el tipo e incidencia de anomalía genética respecto a los pacientes con enfermedad manifiesta: detectamos del(13q) en el 36% y trisomía 12 en el 10% de las expansiones compatibles con LLC-B (% céls. afectadas: 62±36% y 59%, respectivamente), y en las LLC-B clínicamente manifiestas detectamos del(13q) en el 35% de los casos y trisomía 12 en el 23% (% céls. afectadas: 52±25% y 60±24%, respectivamente).

Conclusiones: La frecuencia de presentación de clones linfoides B en la SP de individuos sanos > 40 años es superior a la referida en la literatura, incrementándose significativamente con la edad. Estas células no difieren en sus características fenotípicas y genéticas de las células tumorales de SLPCB, lo que sugiere que las alteraciones genéticas más comúnmente detectadas no influyen en la evolución de la enfermedad, y ésta dependería de otros factores (alteraciones genéticas adicionales y/o factores extrínsecos), desconocidos en la actualidad.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

LA LEUCEMIA AGUDA EN EL ANCIANO: CÓMO Y CUÁNDO TRATAR

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN LOS PACIENTES MAYORES

COS-011

S. Iraheta, M. Cervera, E. Sánchez, N. Purroy, C. Carpio, J. Bueno
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: No está plenamente establecido si los pacientes mayores (*elderly*) con leucemia mieloide aguda deben recibir tratamiento de forma sistemática o si sólo deben ser tratados agresivamente en el contexto de un ensayo clínico.

Pacientes y métodos: Hemos analizado la evolución de los pacientes mayores de 65 años diagnosticados en nuestro servicio de LMA (no promielocítica) desde enero de 2001 hasta mayo de 2008. Hemos revisado edad, sexo, diagnóstico, tratamiento, causa de muerte, supervivencia, supervivencia libre de eventos (SLE), episodios de urgencias, ingresos y días de hospitalización.

Resultados: En total, analizamos 71 pacientes (38 mujeres y 33 hombres) con edad mediana de 74 años (extremos: 66-91). Por edad o diversas comorbilidades recibieron tratamiento paliativo 50 pacientes. Los 21 restantes fueron tratados con idarubicina + citarabina ± etopósido. Todos los no tratados han fallecido. Viven 2 pacientes tratados, uno en RC prolongada (84 meses) y otro con enfermedad estable (12 meses). La supervivencia mediana fue de 2 meses.

Hemos separado dos grupos de pacientes: tratados (T) y no tratados (NT). La mediana de supervivencia del grupo NT es de 1 mes (0-52), y la del grupo T de 7 meses (0-84) ($p < 0,001$). Once pacientes (52%) del grupo T consiguieron RC, con una SLE de 0 meses (extremos: 0-82 meses). Los pacientes acudieron a urgencias 2 veces (T = 2; NT = 2), ingresaron 2 veces (T = 3; NT = 1) y estuvieron ingresados 19 días (T = 54; NT = 8,5) (cifras medianas).

Discusión: Aunque los grupos no son comparables (por edad y porque sólo fueron tratados los pacientes que no presentaban comorbilidades importantes), con estos resultados habría que pensar que los pacientes mayores de 65 años con LMA deben recibir tratamiento agresivo (siempre que lo permitan las comorbilidades) puesto que se consigue un porcentaje de RC aceptable (52%), y la supervivencia es mejor en estos enfermos tratados. Sin embargo, la SLE es muy corta, lo mismo que la supervivencia global, y es mala la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento agresivo.

Conclusiones: Aunque no se pueden extraer conclusiones definitivas, no creemos que los pacientes mayores de 65 años, afectados de LMA, deban ser tratados de forma agresiva (excepto en el seno de un ensayo clínico). Sin embargo, no se debe olvidar que hay algunos casos de muy larga supervivencia y SLE (¿curación?) que podrían justificar hacer tratamiento en los pacientes con muy buen estado general y sin comorbilidades.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES ≥ 70 AÑOS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

COS-012

J.N. Rodríguez, E. Martín, M.V. Moreno, J.A. Quesada, A. Chacón,
M.J. Romero, K. Gómez, J.C. Diéguez, A. Amián, A. Fernández-Jurado
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Introducción: El manejo de pacientes mayores con leucemia mieloide aguda permanece controvertido, especialmente en aquellos casos que pueden considerarse como muy mayores (con ≥ 70 años) en los cuales puede existir el dilema entre la abstención terapéutica y el tratamiento activo (de alta o baja intensidad). Presentamos nuestra experiencia en este último grupo de pacientes entre los años 1990 y 2007.

Pacientes y método: Durante el periodo considerado, se diagnosticaron de LMA 74 pacientes (los casos de leucemia promielocítica -M3 de la clasificación FAB- fueron excluidos del estudio). Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con el tratamiento recibido: tratamiento de soporte, tratamiento de baja intensidad (bajas dosis de Ara-C: 10 mg/m²/12 horas durante 21 días), y tratamiento de alta intensidad (protocolo ICÉ adaptado: idarubicina 10 mg/m² días 1 y 3; Ara-C 100 mg/m²/12 h días 1-3; etopósido 100 mg/m² días 1-3).

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 76,3 años (70-89), y la distribución por sexos: 37 varones y 37 mujeres; el índice de Karnofsky medio al diagnóstico fue de 72,5 (30-100); 47 pacientes recibieron tratamiento activo, y 27 sólo de soporte. La supervivencia media global fue de 6,3 meses (mediana 2; 0,06-90+); se observaron diferencias significativas entre las medias de los grupos tratado y de soporte (8,7 vs. 2,3 meses, respectivamente; $p = 0,03$). En el grupo tratado con protocolo de baja intensidad (30 pacientes) la respuesta global fue del 33,3% (6 RC, 4 RP, 13 NR y 7 no valorable), mientras que en el de alta intensidad (17 pacientes) fue del 53% (7 RC, 2 RP, 3 NR y 5 no valorable); no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,25$). Considerando la supervivencia global en estos dos mismos grupos, no se apreciaron diferencias significativas entre ellos: 7,2 meses (0,25-90+) vs. 11,3 meses (0,25-52+), respectivamente ($p = 0,39$), para los grupos de baja y alta intensidad.

Conclusiones: 1. La supervivencia global en el grupo tratado es significativamente mayor que en el grupo de tratamiento de soporte ($p = 0,03$). 2. Aunque no se han observado diferencias significativas en la supervivencia global entre los grupos de tratamiento (alta vs. baja intensidad), este hecho puede explicarse por dos razones: la muy larga supervivencia de un paciente en el grupo de baja intensidad y el todavía corto seguimiento de algunos pacientes en el grupo de alta intensidad. 3. Comparando ambas modalidades de tratamiento activo, se observó un mayor porcentaje de remisiones completas en el grupo de alta intensidad (41,2% vs. 20%); sin embargo, no podemos por el momento dilucidar si esto contribuirá a una supervivencia más larga.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

RESONANCIA MAGNÉTICA COMO ALTERNATIVA A LA BIOPSIA HEPÁTICA EN LAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON ATESORAMIENTO DE HIERRO EN HÍGADO

COS-013

E. Martí¹, A.F. Remacha¹, C. Canals¹, P. Sardá¹, J. Monill², J. Nomdedéu¹
¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: En los síndromes de atesoramiento de hierro hay una alteración en el metabolismo férrico que lleva a un exceso de almacenaje, fundamentalmente en el hígado. La técnica más fiable, y actualmente *gold-standard*, para calcular la cantidad de hierro hepático es la biopsia hepática. Se trata de una prueba invasiva, por lo que su uso se ha reducido en los últimos tiempos. Una alternativa a la biopsia hepática podría ser la resonancia magnética (RM).

Objetivos: Comparar los resultados de la RM con otras formas directas (biopsia hepática) o indirectas (hierro extraído por flebotomías) de calcular la cantidad de hierro en hígado en pacientes con hemocromatosis u otras formas de atesoramiento férrico.

Métodos: Se analizaron 16 pacientes, 9 varones y 7 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 52 años (rango: 30-72), que entre enero de 2004 y febrero de 2007 fueron remitidos a nuestro servicio para estudio de sobrecarga férrica. A todos ellos se les realizó un estudio etiológico, un estudio analítico del patrón férrico en sangre y una RM hepática para valorar la concentración de hierro hepático. Todos ellos fueron sometidos a flebotomías, calculándose el hierro extraído de forma indirecta y realizándose una RM posterior.

Resultados: Los diagnósticos etiológicos fueron hemocromatosis hereditaria (11), esteatohepatitis no alcohólica (1) y hemocromatosis más otros factores añadidos, como el alcohol o la hepatopatía por virus (5). La ferritina al diagnóstico era de media de 1.068 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 252-4.691), y el índice de saturación de transferrina (IST), del 70% (rango: 41-100). En todos los pacientes se realizó una RM al diagnóstico, con una concentración media de hierro estimado de 173 $\mu\text{mol/g}$ (rango: 55-350). En 5 pacientes se realizó también biopsia hepática al diagnóstico. En todos ellos el resultado de la concentración de hierro hepático medido por biopsia y RM eran concordantes. En los 16 pacientes se realizaron sangrías terapéuticas con extracción de una media de 3,85 g de hierro (rango: 0,75-10,80), con descenso proporcional de la concentración de hierro hepático y de los parámetros analíticos (ferritina e IST). Tras las flebotomías, 6 de los 16 pacientes presentaban una concentración hepática normal medida por RM. El resto presentaba una concentración $> 30 \mu\text{mol/g}$, aunque inferior a la del diagnóstico (media: 42,5 $\mu\text{mol/L}$; rango: 30-65). Ningún paciente presentaba biopsia post-flebotomía, pero los valores de ferritina e IST fueron concordantes con los resultados de la RM.

Conclusión: La RM parece una exploración eficaz para el cálculo de la cantidad de hierro hepático en los síndromes de sobrecarga férrica. Podría ser una alternativa a la biopsia hepática, ya que se trata de una exploración sencilla y no invasiva, aunque para avalar estos resultados serían necesarios estudios con mayor número de pacientes.

LESIONES HISTOLÓGICAS Y DEPÓSITOS DE HIERRO MIOCÁRDICO TRAS EL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS. ESTUDIO EN UNA SERIE DE 97 NECROPSIAS

COS-014

A. Cascales¹, F. Ayala², F. Pastor³, B. Sánchez-Vega¹, A. Abellán⁴, R. López², M.J. Candela¹, V. Vicente¹
¹Centro Regional de Hemodonación. ²Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: La cardiotoxicidad por antraciclinas se ha relacionado con la acumulación cardiaca de hierro (Fe), que media la formación de radicales libres. Aunque las manifestaciones clínicas son bien conocidas (insuficiencia cardiaca), desde el punto de vista histológico, las lesiones cardiacas producidas por antraciclinas no están bien caracterizadas.

Objetivo: 1) Caracterizar las lesiones miocárdicas producidas por antraciclinas. 2) Determinar la relación de las distintas lesiones con los factores de riesgo y eventos cardiacos clínicos. 3) Determinar los depósitos de Fe cardiaco y su relación con las antraciclinas y con las lesiones cardiacas.

Material y método: Estudio retrospectivo de 97 necropsias de pacientes con neoplasias. Se realizó un estudio clínico, anatómo-patológico (AP) miocárdico y de los depósitos de Fe cardiacos y hepáticos. La carga de Fe se midió por espectrofotometría de absorción atómica en 47 muestras de corazón y 48 de hígado fijadas en formol.

Resultados: Tratamiento (tto): 48 antraciclinas, 24 quimioterapia sin antraciclinas, 25 no quimioterapia. El tto con antraciclinas se asoció significativamente a la presencia de miocitosis cardiaca (29/48 vs. 10/49; χ^2 ; $p < 0,001$), necrosis en parches (9/47 vs. 0/49; χ^2 ; $p = 0,001$) y fibrosis intersticial cardiaca (30/48 vs. 19/49 $p = 0,09$). La hipertrofia nuclear miocárdica se asoció con dosis mayores de antraciclinas (301 vs. 90,8 mg/m^2 ; t-Student, $p = 0,016$). Las lesiones histológicas descritas no se relacionaron con factores de riesgo (sexo, edad, HTA, diabetes, dislipemia, tabaco, alcohol, radioterapia torácica) ni con patología cardiaca previa. El tto con antraciclinas se relacionó con la aparición de insuficiencia cardiaca (7/48 vs. 2/49; χ^2 ; $p = 0,03$), si bien no se encontró relación entre los eventos clínicos y las lesiones AP. Dosis de antraciclinas mayores de 200 mg/m^2 se asociaron a mayores depósitos de Fe cardiaco (0,48 vs. 0,24 mg/g ; t-Student, $p = 0,01$). Los niveles mayores de Fe no se asociaron con la presencia de hemosiderina ($p = 0,24$), pero sí tendieron a asociarse con algunas de las lesiones AP inducidas por antraciclinas: miocitosis (27,2 vs. 41,5 mg/g ; $p = 0,09$), fibrosis intersticial (23 vs. 44,6 mg/g ; $p = 0,007$), hipertrofia nuclear (media: 21,2 vs. 36,5 mg/g ; $p = 0,14$).

Conclusión: La lesión histológica miocárdica producida por antraciclinas se caracteriza por la presencia de miocitosis, fibrosis intersticial, necrosis en parches e hipertrofia nuclear, todas relacionadas con mayores dosis acumuladas. El tto con antraciclinas y ciertas lesiones miocárdicas inducidas por ellas se asocian a mayores depósitos miocárdicos de Fe, lo que apoya la implicación del hierro en la cardiotoxicidad por antraciclinas.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

NUEVAS MOLÉCULAS Y NUEVOS PAPELES PARA VIEJAS MOLÉCULAS DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO

EL ALELO 455VAL DEL POLIMORFISMO C1418T DEL GEN DE LA TROMBOMODULINA ES FUNCIONAL, REDUCE EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA Y ESTÁ ASOCIADO CON NIVELES AUMENTADOS DE TROMBOMODULINA SOLUBLE Y DE PROTEÍNA C ACTIVADA, Y CON UNA MAYOR EXPRESIÓN GÉNICA

COS-015

S. Navarro¹, P. Medina¹, J. Cornaf¹, J.R. González-Porrás², V. Martínez-Sales¹, A. Estellés¹, A. Vayá¹, V. Roldán¹, F. Ferrando¹, A. Ordóñez¹, I. Alberca³, M. Ferrando¹, Y. Mira¹, V. Vicente¹, F. España¹

¹Hospital Universitario La Fe, Valencia. ²Universidad de Murcia. ³Hospital Clínico de Salamanca

La trombomodulina (TM) participa en la vía de la proteína C (PC). Además de la molécula de membrana, existe una forma soluble (TMs), que aumenta en la disfunción endotelial. El SNP C1418T causa un cambio Ala455Val en la región implicada en la unión a la trombina, por lo que podría ser funcional e influir en la activación de la PC, pero su asociación con trombosis venosa (TV) es contradictoria.

Objetivo: Estudiar la asociación genotipo/fenotipo/enfermedad, así como la expresión de TM en células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) en función del genotipo.

Métodos: Hemos genotipado el SNP C1418T en 1.173 pacientes con TV y en 1.311 controles, así como en HUVEC en cultivo. Hemos medido los niveles de TMs y PC activada (APC) en plasma, y los de TM en el sobrenadante y el lisado celular de los cultivos de HUVEC.

Resultados: La frecuencia del alelo 1418T era significativamente menor en pacientes que en controles ($p < 0,001$). El genotipo 1418TT se identificó en el 1,8% de los pacientes y el 2,9% de los controles. El análisis de regresión logística indicó que la presencia tanto del alelo 1418T como del genotipo 1418TT estaba asociada con una reducción en el riesgo de TV (OR=0,71; 95%IC=0,61-0,84 y 0,69; 0,58-0,82, respectivamente). El ajuste por sexo y edad, y la presencia de los principales defectos trombofílicos no modificó significativamente las ORs. La mediana (10-90% percentil) de TMs fue mayor en pacientes (4,06; 3,25-5,61 ng/mL) que en controles (3,86; 2,84-5,15 ng/mL) ($P < 0,001$). Hubo una correlación inversa entre los niveles de TMs y el número de alelos 1418T tanto en controles [CC (4,05; 2,99-5,27); CT (3,68; 2,73-4,75) y TT (2,99; 2,07-3,74 ng/mL) ($P < 0,001$)] como en pacientes [CC (4,18; 3,26-5,81), CT (3,77; 3,16-4,59) y TT (3,28; 2,47-3,64 ng/mL) ($P < 0,001$)]. El nivel de APC circulante fue menor en pacientes que en controles ($p < 0,001$), observando una tendencia a mayores niveles de APC en controles con mayor número de alelos 1418T presentes: CC (1,19; 0,82-1,76), CT (1,22; 0,86-1,83) y TT (1,29; 0,88-2,08 ng/mL) ($P = 0,090$). El nivel de TM en el sobrenadante de los cultivos de HUVEC (similar a la TMs en plasma) tendió a disminuir ($P = 0,074$), y el nivel de TM en los lisados celulares (indicador de la TM funcional unida a la membrana) aumentó ($P < 0,001$) al aumentar el número de alelos 1418T presentes.

Conclusiones: Estos datos demuestran que el SNP C1418T del gen de la TM tiene un efecto protector frente a la TV, reduciendo de 2 a 3 veces dicho riesgo. Este efecto protector podría explicarse por la asociación de la variante 455Val (alelo 1418T) con una mayor expresión y/o estabilidad de la TM en la membrana de la célula endotelial, reflejada por los menores niveles plasmáticos de TMs y mayores niveles de TM en la membrana de las células endoteliales en cultivo, dando lugar a una mayor generación de APC. (FIS PI050844, PI050799 y Red RECAVA RD06/0014/0004; Conselleria de Sanidad AP-151/08 y de Educación GR001/2008/5411).

EL POLIMORFISMO FUNCIONAL -589 C>T EN EL GEN DE LA INTERLEUQUINA-4 ESTÁ ASOCIADO CON UNA REDUCCIÓN EN EL RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO PREMATURO

COS-016

P. Medina¹, E. Paffen², E. Zorio³, S. Navarro¹, M.C.H. de Visser^{3,5}, A. van Wijngaarden^{3,5}, A. Estellés¹, J. Rueda⁴, F.R. Rosendaal^{3,5}, R.M. Bertina^{3,4}, C.J.M. Doggen^{3,4}, F. España¹

¹Centro de Investigación; ²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ³Thrombosis and Hemostasis Research Centre, Department of Hematology, Leiden. ⁴Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Centre. ⁵Eindhoven Laboratory of Experimental Vascular Medicine, Leiden (Holanda)

Introducción: Las reacciones inflamatorias contribuyen al desarrollo de la enfermedad arterial. Por lo tanto, el estudio de polimorfismos funcionales en genes que codifican moduladores de la respuesta inflamatoria puede ayudar al conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad multifactorial. La interleuquina-4 (IL-4) es una citoquina pleiotrópica que ejerce efectos antiinflamatorios al inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias y cambiar el perfil de expresión de macrófagos. El polimorfismo -589C>T (rs2243250) es específico de un haplotipo funcional en el gen de la IL-4 y su alelo mutado está asociado con una mayor expresión de IL-4.

Objetivo: Investigar el papel de la IL-4 en el desarrollo del infarto de miocardio (IM) genotipando pacientes con IM y sujetos controles para el polimorfismo -589C>T de IL-4.

Métodos: Hemos realizado el análisis de dos grupos por separado. Uno de ellos incluía las muestras del estudio SMILE (infarto de miocardio de Leiden), que comprendía 560 hombres con un primer IM y 646 sujetos controles. El segundo lo formaban 305 pacientes con un IM antes de los 51 años (hombres y mujeres) y 310 sujetos controles procedentes del área de Valencia. Todos los individuos fueron genotipados para el polimorfismo -589C>T en el gen de la IL-4. También medimos los niveles del fragmento F1+2 de la protrombina (F1+2) como marcador de la activación de la coagulación.

Resultados: En las muestras del estudio SMILE no encontramos asociación significativa del genotipo -589C>T con el riesgo de IM (OR: 0,84; IC95%: 0,37-1,95 para portadores -589TT y 0,82; IC95%: 0,62-1,07 para portadores -589CT, comparado con el -589CC). Sin embargo, en pacientes menores de 51 años la presencia de uno o dos alelos -589T estaba asociada con una reducción en el riesgo de IM (OR: 0,57; IC95%: 0,34-0,95). Este último resultado fue replicado en el estudio de Valencia, en el que todos los individuos eran menores de 51 años. Los portadores de uno o dos alelos -589T tenían un riesgo reducido de IM (OR: 0,67; IC95%: 0,50-0,90), con un fuerte efecto protector del alelo -598T en homocigosis en hombres (OR: 0,23; IC95%: 0,06-0,85). Además, la mediana (10-90% percentil) del fragmento F1+2 en el grupo control disminuyó a medida que aumentaba el número de alelos -589T [CC (0,88; 0,85-0,92); CT (0,79; 0,75-0,84) y TT (0,72; 0,60-0,87 ng/mL) ($P < 0,001$)].

Conclusiones: Nuestros datos indican que el haplotipo del gen de la IL-4 marcado por el alelo -589T reduce el riesgo de IM prematuro, posiblemente por su asociación con una reducción de la activación de la coagulación. (FIS PI050844, PI050799 y Red RECAVA RD06/0014/0004; Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe, Valencia).

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio EL EOSINÓFILO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA BIEN DIFERENCIADA (WDSM). UNA NUEVA FORMA DE MASTOCITOSIS

COS-017

M. Jara-Acevedo¹, A.C. García-Montero¹, C. Teodosio¹, L. Escribano², I. Álvarez², L. Sánchez², C. Akin³, D. Metcalfe⁴, A. Orfao¹

¹Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca. ²Unidad de Mastocitosis. Hospital Virgen del Valle. Toledo. ³University of Michigan. USA. ⁴Laboratory of Allergic Diseases. NIAID, NIH (EE UU)

Introducción: En 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que el diagnóstico de mastocitosis sistémica (MS) incluyese al menos la presencia del criterio *mayor* (presencia de infiltrados densos de > 15 MC en médula ósea (MO) y/u otros órganos extracutáneos) y uno *menor*, o bien tres *menores*. Los criterios *menores* incluían: 1) presencia en los infiltrados de más de un 25% de MC con morfología anormal; 2) presencia de la mutación D816V de KIT; 3) expresión aberrante de CD2 y/o CD25 en los MC de MO; 4) niveles de triptasa sérica total > 20 ng/mL. A pesar de esto, un porcentaje de pacientes con síntomas clínico-biológicos característicos de SM no se clasificarían según estos criterios. En 2004, se describió, en un único paciente, una forma rara y nueva de MS, la mastocitosis sistémica bien diferenciada (WDSM).

Objetivo: Definir, en un grupo amplio de pacientes, las características clínico-biológicas de este nuevo subtipo de MS.

Pacientes: El estudio se ha realizado en una serie de 14 pacientes seleccionados, en los centros de referencia de la Red Española de Mastocitosis (REMA), por su posible inclusión dentro del subtipo WDSM. Además, se han comparado con los datos clínico-biológicos de otros 3 pacientes remitidos desde la Universidad de Michigan (EE UU).

Resultados: Sólo 9 de 17 pacientes cumplían el criterio diagnóstico de la OMS para MS. 16 pacientes cumplían el criterio *mayor*, pero ninguno presentaba un porcentaje superior al 25% de MC con morfología anormal. La mutación D816V de KIT sólo se detectó en 1 paciente, aunque otros 3 presentaban otras mutaciones en KIT (I817V, N819Y y F522C). Presentaban una expresión normal de CD2 y/o CD25, excepto 1 paciente con expresión débil de CD2 y otros 3 con expresión de CD25 restringida a una subpoblación de los MC. Sólo en 5 pacientes se detectaron niveles de triptasa sérica anormalmente elevados. Los pacientes presentaban lesiones cutáneas típicas con MC hipergranulados. Se comprobó que los MC de MO eran clonales en todos los pacientes en los que se realizó el test HUMARA de clonalidad. La comparación frente a pacientes con mastocitosis sistémica indolente (ISM; n=132) mostró un inicio temprano de la enfermedad (Me=5 en WDSM vs. Me=29 años en ISM), una carga mastocitaria significativamente mayor (Me=0,11% vs. Me=0,06%) y niveles de triptasa sérica inferiores (Me=12 ng/mL vs. 29 ng/mL). Sin embargo, ningún paciente con WDSM manifestó episodios anafilácticos ni síntomas neuropsiquiátricos, mientras que en los pacientes con ISM las frecuencias eran del 46% y el 26%, respectivamente.

Conclusión: La WDSM es un subtipo de mastocitosis con afectación sistémica (MO y piel) caracterizado por un inicio pediátrico de la enfermedad que típicamente presenta en MO MC grandes e hipergranulados, con ausencia de la mutación D816V de KIT, ausencia o expresión débil de CD2 y/o de CD25 y bajos niveles de triptasa sérica. A pesar de ello, los pacientes con WDSM no se pueden clasificar como MS según los actuales criterios de la OMS.

EL ESTUDIO DE LOS REORDENAMIENTOS DE LOS GENES PDGFR EN LOS SMP PH NEGATIVO Y EOSINOFILIA IDENTIFICA UN GRUPO DE ENFERMOS CON RESPUESTA EXCELENTE A IMATINIB

COS-018

L. López¹, M. Arellano¹, J. Alonso¹, T. Caballero¹, E. Sebastián¹, N. Gutiérrez¹, E. del Cabo², J. Galende³, J.A. Queizán⁴, L. Hermosín⁵, M.V. Moreno⁶, M.J. Moreno⁷, Britz⁸, A. Simón⁹, J.M. Hernández¹⁰

Servicio de Hematología y Hemoterapia. ¹Hospital Clínico Universitario. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca. ²Hospital Virgen Blanca. León. ³Hospital del Bierzo. León. ⁴Hospital General de Segovia. ⁵Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz). ⁶Hospital de Huelva. ⁷Hospital Clínico de la Victoria. Málaga. ⁸Hospital de Sierrelana. Torrelavega (Santander)

Fundamento: El estudio de los reordenamientos de genes PDGFR α y β permite demostrar clonalidad en algunos síndromes mieloproliferativos (SMP) Ph negativos, JAK2 no mutados o con eosinofilia crónica no filiadas. Es fundamental porque los enfermos con reordenamiento PDGFRB o fusión FIP1L1-PDGFR A obtienen respuestas citogenéticas completas (RCC) con imatinib.

Objetivos: Analizar las características clínicas, biológicas y la respuesta a imatinib de un grupo de enfermos con reordenamiento PDGFRB o fusión FIP1L1-PDGFR A.

Materiales y métodos: Se analizaron 17 pacientes (14 hombres/3 mujeres) con eosinofilia y reordenamiento PDGFRB o fusión FIP1L1-PDGFR A. Los diagnósticos de base eran: 3 leucemias mielomonocíticas crónicas (LMMC), 4 leucemias mieloides crónicas (LMC) atípicas, 2 mielofibrosis (MF) idiopáticas, 6 síndromes hipereosinofílicos (SHE), 1 síndrome mielodisplásico (SMD) y 1 leucemia eosinofílica crónica (LEC). En todos ellos se realizó citogenética convencional (cultivos a 24 y 48 horas) y FISH de doble color con sondas específicas de PDGFRB y de la fusión FIP1L1-PDGFR A.

Resultados: De los 17 pacientes (14 hombres/3 mujeres), 11 presentaban reordenamiento PDGFRB, y 6 fusión FIP1L1-PDGFR A. I) Entre los PDGFRB positivos, 4 estaban diagnosticados de LMC atípica, 3 de LMMC con eosinofilia, 2 de MF idiopática, 1 de SMD, y 1 de SHE. En 5 casos se observaron las siguientes alteraciones citogenéticas: t(5;10), t(5;17;22), t(9;11), del(5q), y un cariotipo complejo. En 3 pacientes no se obtuvieron mitosis, y el resto presentó cariotipos normales. De los 11 pacientes, 6 recibieron imatinib, alcanzando 4 de ellos RCC mantenidas entre 18 y 84 meses. Los 2 enfermos restantes no fueron evaluables por éxitus tras breve periodo de tiempo del inicio de imatinib. De los 5 pacientes que no recibieron imatinib, 2 murieron inmediatamente tras el diagnóstico sin tiempo para instaurar tratamiento, 1 alcanzó RCC tras trasplante alogénico, y el enfermo restante no tiene suficiente seguimiento. II) De los 6 casos PDGFR A positivos 1 estaba diagnosticado de LEC y el resto de SHE crónico. Un paciente presentaba alteraciones clonales añadidas [del(3) y del(7)], 2 pacientes tenían cariotipo normal y en el resto de los casos no se pudo realizar citogenética convencional. De los 6 pacientes, 3 fueron tratados con imatinib, alcanzando en 2 de los casos RCC mantenidas entre 30 y 50 meses. El tercer paciente acaba de iniciar imatinib y no puede ser evaluada su respuesta.

De los 3 pacientes que no recibieron imatinib, 2 han presentado hasta el momento un curso indolente bajo abstención terapéutica y en 1 caso se carece de seguimiento.

Conclusiones: En el estudio de eosinofilia crónica no reactivas y de los SMP Ph negativos sin mutación de JAK2 es imprescindible el análisis del reordenamiento PDGFRB y de la fusión FIP1L1-PDGFR A porque permite identificar un subgrupo de pacientes con buena respuesta a imatinib.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

LAS LEUCEMIAS LINFÁTICAS CRÓNICAS B CON PÉRDIDA ELEVADA DE 13q PRESENTAN CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DIFERENTES, CON MAYOR PROLIFERACIÓN Y MENOR APOPTOSIS

COS-019

A.E. Rodríguez¹, R. Benito¹, J.A. Hernández², C. Fontanillo³, E. Lumbreras⁴, J. de las Rivas⁵, E. García⁴, S. González², N.C. Gutiérrez², J.M. Hernández

Servicio de Hematología. ¹Centro de Investigación del Cáncer. ²Hospital Infanta Leonor, Madrid. ³Unidad de Bioinformática; ⁴Genómica. Centro de Investigación del Cáncer. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Objetivo: Analizar el transcrito de los pacientes con LLC-B con pérdida en 13q y determinar si existen diferencias dentro de este subgrupo entre los casos con un elevado porcentaje de células con 13q- y las LLC-B con pocas pérdidas de 13q.

Pacientes y métodos: Se analizaron 117 muestras de MO de enfermos con LLC-B mediante *arrays* de expresión ("Human Genome U133 Plus GeneChip" con 54.875 sondas, de Affymetrix). Se seleccionaron 52 casos con 13q-, de los cuales 43 la presentaban como alteración única. Para evitar posibles solapamientos en el perfil de expresión, el estudio se centró en dos grupos: enfermos con un porcentaje de células con 13q- > 80% (grupo 13qA) y con un porcentaje de 13q- < 60% (grupo 13qB). Los resultados se confirmaron mediante PCR cuantitativa. Además, se analizaron los exones afectados en cada gen mediante la hibridación con el *array* "Human Exon 1.0 ST".

Resultados: El análisis del perfil de expresión de los dos grupos mostró diferencias en 1.755 genes, la mayoría (1.073) sobreexpresados en el grupo 13qA. Los enfermos con mayor porcentaje de células con pérdida de 13q presentaban aumento en la proliferación celular por sobreexpresión de los genes GRB2, JUN, RAS y SOS1, así como infraexpresión de genes que condicionan la parada del ciclo celular (CDKN2C, CAS1, CAS7, GAS2L3 y GAS2L1). En este grupo se observó menor apoptosis por afectación de dos vías: i) infraexpresión de los genes de la vía clásica como CASP6, PDCD10 (iniciador de la actividad caspasa), BCAP29 (implicado en la apoptosis mediada por caspasa 8) y E2F1 (factor de transcripción relacionado con la muerte celular mediada por P53), y ii) menor expresión de genes implicados en la actividad del retículo endoplásmico (RE) (recientemente se ha demostrado que es un centro regulador de la muerte celular) como XBP1 (factor de transcripción, que degrada proteínas que se acumulan en el RE), ATF6 (factor de transcripción implicado en la regulación de la respuesta debida al estrés reticular), RTN4 (inductor de apoptosis y regulador de la actividad de Bcl-xL y Bcl-2), CYP1B1 (localizado en la membrana del RE) y de DAPK1, miembro de una nueva subfamilia de quinasas, que promueve la apoptosis por activación de P53 y cuya implicación en LLC se ha descrito recientemente. En el grupo de LLC con mayores pérdidas de 13q se observó sobreexpresión de genes relacionados con el calcio (metabolismo, transporte vesicular y señalización), lo que podría estar asociado con la alteración de la actividad del RE y de la mitocondria, ya que la alteración de la homeostasis del calcio tiene un papel crítico en la muerte celular, y una desregulación de la degradación proteica y de la ubiquitinación.

Conclusiones: Los enfermos con LLC-B y pérdida de 13q constituyen un grupo heterogéneo ya que los casos con pérdidas elevadas de 13q presentan mayor proliferación, menor apoptosis y alteraciones en el metabolismo del calcio y en la ubiquitinación, lo que podría conferir una mayor agresividad clínica.

RESULTADOS PRELIMINARES DE LA COMBINACIÓN DE RITUXIMAB, FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y MITOXANTRONE (R-FCM) SEGUIDA DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

COS-020

P. Abisqueta¹, A. Muntané², M. Villamor³, O. Salazar⁴, M. J. Tero⁵, E. González-Barca⁶, J.M. Ribera⁷, M. González⁸, E. Abella⁹, J. Delgado¹⁰, E. Carbó¹¹, J.A. García Marco¹², L. Escoda¹³, S. Ferrer¹⁴, E. Monzó¹⁵, Y. González¹⁶, J. de la Serna¹⁷, E. Giné¹⁸, E. Montserrat¹⁹, E. Bosch²⁰.
¹Hospital Clínic; ²Provincial, Barcelona; ³Mutua de Tenassa (Barcelona); ⁴Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ⁵Hospital Duran i Reynals, Barcelona; ⁶Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona); ⁷Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ⁸Hospital del Mar, Barcelona; ⁹Hospital General Universitario de Valencia; ¹⁰Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; ¹¹Hospital Joan XXIII, Tarragona; ¹²Hospital Dr. Peset, Valencia; ¹³Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; ¹⁴Hospital Josep Trueta, Girona; ¹⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; en representación del Grupo Español de la LLC (GELLC)

Fundamentos: El tratamiento con immuno-quimioterapia (rituximab + quimioterapia en combinación) se está convirtiendo en el nuevo tratamiento de elección en la LLC. Sin embargo, no se ha definido todavía cuál es la mejor combinación de quimioterapia a asociar al rituximab. En pacientes con LLC no tratados previamente, la combinación FCM consigue una tasa de respuestas del 90%, con una alta proporción de respuestas completas (RC) con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. Estos resultados sugieren que FCM podría combinarse con rituximab en el tratamiento de la LLC. En este contexto, se ha llevado a cabo un ensayo clínico prospectivo para el tratamiento de primera línea con R-FCM seguido de mantenimiento con rituximab en pacientes con LLC.

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes con LLC con edad inferior a 70 años, enfermedad activa (criterios del NCI-WG) y un buen estado general. La combinación de R-FCM consiste en rituximab 500 mg/m² día 1 (375 mg/m² el primer ciclo), fludarabina 25 mg/m² e.v. los días 1 a 3, ciclofosfamida 200 mg/m² los días 1 a 3, y mitoxantrone 6 mg/m² el día 1. Los ciclos se administran en intervalos de 4 semanas hasta un total de 6 ciclos. Todos los pacientes reciben G-CSF y cotrimoxazol. Los pacientes que consiguen respuesta (RC o RP) reciben posteriormente rituximab 375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años. La evaluación de la respuesta se realiza a los 3 meses de finalizar el tratamiento de inducción con R-FCM, e incluye la cuantificación de la EMR por citometría de flujo de cuatro colores. De los 85 pacientes incluidos en el estudio, 65 (71% de varones, mediana de edad 60 años) son evaluables para respuesta tras la primera parte del tratamiento (inducción con R-FCM). Al inicio del estudio, el 86% de los pacientes presentaban un estadio clínico de Binet avanzado (B o C), y el 54% tenía una expresión alta de ZAP-70 (> 20%).

Resultados: El 90% de los pacientes completó el tratamiento planeado. La tasa de respuesta global es del 94%. La tasa de RC EMR-negativa es del 43%; la RC EMR-positiva, del 37% (tasa de RC del 80%), y la RP, del 14%. Dos de los 4 casos de RP son EMR-negativos. La toxicidad fue aceptable, con una tasa de neutropenia de grado III-IV en el 8% de los casos. Únicamente 4 pacientes no pudieron finalizar el tratamiento por toxicidad hematológica. Un enfermo falleció como consecuencia de una neumonía grave.

Conclusiones: La R-FCM es una immunoquimioterapia bien tolerada que induce una alta tasa de RC, incluyendo una importante proporción de RC con EMR-negativa. Queda por determinar si el tratamiento de mantenimiento con rituximab mejorará estos prometedores resultados.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

OPTIMIZACIÓN DEL USO DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS Y PLASMA

CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DE COMPONENTES SANGUÍNEOS. RESULTADOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE EN CATALUÑA Y BALEARES

COS-021

E. Contreras¹, P. Ortiz¹, A. Pereira², P. Madoz¹, A. Forteza³, M.ª M. Pujol⁴, J. Solà¹, D. Castellà¹, J.R. Grifols¹, L. Massuet¹, P. Pallarés¹, R. Salinas¹, J.M.ª Sánchez¹, R.P. Pla¹
¹Banc de Sang i Teixits de Catalunya. ²Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ³Banc de Sang i Teixits. Illes Balears. ⁴Clínica Corachán. Barcelona

Introducción: Los patrones de transfusión de componentes sanguíneos lábiles (CSL) cambian. Conocer las características de los receptores es fundamental para predecir la demanda futura.

Objetivos: - Conocer el número y las características de receptores de CSL.
 - Analizar los diagnósticos y procedimientos de receptores.
 - Conocer indicaciones y motivos de transfusión.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, transversal, mediante encuesta, en 4 periodos de corte de 7 días. Población: receptores de CSL de centros sanitarios de Cataluña y Baleares.

Resultados: Participación: 99% (120/121 servicios de transfusión). 9.763 episodios y 12.268 actos transfusionales. Administración de 27.731 CSL (77% hematíes, 12% plasma y 10% plaquetas). 8.586 receptores (52% hombres; 48% mujeres). Mediana de edad: 72 a. El 52% de los receptores de hematíes tienen más de 70 a., y el 23%, más de 80 a.

Hematíes: 21.432 dosis. Por especialidades: médicas: 55%; quirúrgicas: 39%; pediatría: 3%; obstetricia-ginecología: 3%. Diagnóstico: 24% de los hematíes se administran en enf. hematológicas, 17% en neoplásicas y 16% en digestivas. Entre los procedimientos, el mayor consumo se observa en relacionados con el ap. locomotor (cadera y rodilla). El principal motivo de transfusión es la hemorragia aguda (58%), en especial peroperatoria.

Plasma: 3.409 dosis. Especialidades: 51% médicas; 42% quirúrgicas; 4,5% pediatría, y 2,5% obstetricia-ginecología. El 23% del plasma se administra a receptores con enf. digestivas; el 19% con enf. hematológicas, y el 15% cardiovasculares. Más del 80% de las solicitudes llevan asociado un procedimiento invasivo, entre los que destacan el intercambio plasmático (10%), la cirugía valvular cardiaca (6%) y el trasplante hepático (4%). El principal motivo de la transfusión es la hemorragia aguda (41%), especialmente peroperatoria.

Plaquetas: 2.890 dosis. Por especialidades: 67% médicas; 18% pediatría; 15% quirúrgicas, y menos de un 1% obstetricia-ginecología. El 62% de las transfusiones se administran a receptores con enf. hematológicas, seguido de neoplásicas (11%) y digestivas (8%). El principal procedimiento asociado a la transfusión es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (10%), seguido de cirugía valvular cardiaca (3%) y trasplante hepático (2%). El principal motivo de transfusión es la profilaxis de hemorragia espontánea en trombopenia (55%).

Puntos a destacar: Alta participación (99%). Edad mediana alta (72). El 50% de los receptores de hematíes tienen más de 70 a., y el 23% más de 80. Las enfermedades hematológicas son el diagnóstico más frecuente en receptores de hematíes y plaquetas, y en los de plasma lo son las digestivas. El motivo principal de transfusión de hematíes y plasma es la anemia aguda hemorrágica, y en plaquetas la prevención de hemorragia espontánea en trombopenia.

GRANDES DIFERENCIAS EN LA POLÍTICA TRANSFUSIONAL ENTRE LAS 17 COMUNIDADES AUTÓNOMAS ESPAÑOLAS

COS-022

J.A. García-Erce¹, M. Muñoz², A. Pereira³, B. Soria¹, M. Guillén¹, M. Giral¹
¹Servicio Regional de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
²GIEMSA. Medicina Transfusional. Universidad de Málaga.
³Servicio de Hematología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Introducción: La transfusión de sangre alogénica (TSA) es un recurso cada vez más caro y limitado. La información epidemiológica de los donantes y receptores puede ser útil a la hora de planificar la producción y evaluar su eficiencia (Greinacher, 2007). Un informe reciente sobre la donación de sangre en 18 países indica que el suministro de sangre en Europa es muy variable, desde 70 donaciones/1.000 habitantes/año en Dinamarca a 33 en Portugal (Pinkerton, 2007).

Objetivo: Analizar datos oficiales sobre población, donación (DON), autodonación (AUTO), producción de plasma (PL), plaquetas (PL) y aféresis (AF) en España y entre las diferentes comunidades autónomas (CC AA).

Método: Se obtuvieron los datos de donación y transfusión del Ministerio de Sanidad y Consumo (Plan Nacional de Hemoterapia; www.msc.es). Se calcularon las tasas de donación (DON) (unidades/1.000 hab.), la donación de CH (CH/1.000 hab.), la obtención de PL (L/CH), de PQ (U/CH) y la proporción de AF globales y por cada comunidad autónoma.

Resultados: La siguiente Tabla recoge las tasas estudiadas y su valor medio, con las tres CC AA mínimas y máximas en cada una de ellas.

AÑO 2006	Media	Mínimas (3 CC AA)	Máximas (3 CC AA)	Diferencia (%)
DON (unidades/1.000 hab.)	36,43	Canarias 29,75 Aragón 31,9 Andalucía 32,5	Navarra 44,15 Vascongadas 42,05 Extremadura 41,21	14,4 (48%)
Autodonación (AUTO/CH; %)	1,23	Extremadura 0,01 0,04 Rioja 0,39	Navarra 5,33 3,5 Aragón 2,73	5,29 (53,200%)
Plasma (L/CH)	0,24	Extremadura 0,17 Aragón 0,2 Madrid 0,21	Navarra 0,3 Cantabria 0,28 Baleares 0,28	0,13 (76%)
Plaquetas (unidades/CH)	0,69	Aragón 0,34 C. Valenciana 0,41 C. Valenciana 0,49	Andalucía 0,85 0,85 Cataluña 0,83	0,51 (150%)
Aféresis/Plaquetas (%)	5,18	Extremadura 0,33 Rioja 0,43 0,92	Navarra 20,7 12,9 Baleares 10,5	20,37 (6,172%)

Comentarios: En España las tasas medias DON y AUTO son de las más bajas de Europa (T.J. Cobain, 2007), pero con una gran variabilidad entre las CC AA, con diferencias desde el 50% en la donación hasta el 6.172% en aféresis o el 53.200% en autodonación. Estas grandes diferencias expresarían diferencias económicas entre las CC AA y una diferente cartera de servicio en contra de la equidad del Sistema Nacional de Salud.

Cobain TJ, et al. Transfus Med 2007; 17: 1-15. Pinkerton PH. Transf Apheresis Sci 2007; 36: 207-9; Greinacher A, et al. Transfusion 2007; 47: 395-401. Sullivan MT, et al. Transfusion 2007; 47: 385-94.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio GESTIÓN EN HEMATOLOGÍA

IMPACTO DE LOS NUEVOS MODELOS ORGANIZATIVOS EN LA CALIDAD ASISTENCIAL. EVALUACIÓN MEDIANTE EL APPROPRIATENESS EVALUATION PROTOCOL (AEP)

COS-023

M.A. Cuesta, D. Bardan, M. Barrios, A. Bailén, A.I. Heiniger
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: El aumento de la demanda sanitaria junto a la limitación de recursos ha motivado un replanteamiento de la asistencia sanitaria, de forma que sin afectar a la calidad se motiva una reducción de gastos sanitarios. Han surgido así nuevos modelos de organización como las Unidades de Gestión Clínica; e indicadores que permiten la evaluación y control de la asistencia.

Hipótesis de trabajo: Evaluación del número de ingresos y estancias adecuadas e inadecuadas, así como las causas de dicha inadecuación a través de la aplicación del Appropriateness Evaluation Protocol (AEP) en dos periodos diferentes. Se analizó la influencia del cambio de modelo organizativo mediante la creación de la Unidad de Gestión.

Pacientes y métodos: Estudio transversal de ingresos y estancias hospitalarias de un servicio de hematología en un hospital de tercer nivel del SAS. Se han recogido un total de 249 ingresos entre marzo y junio de los años 2001 y 2005, aplicándose el AEP.

Resultados: Se ha observado un 3,1% de ingresos inadecuados en los dos periodos analizados. En la evaluación de causas de acuerdo con la lista de posibles motivos para los ingresos inadecuados incluidos en el AEP, hemos observado una inadecuación relacionada con el médico en un 66,7% en el año 2001, frente a ninguna en 2005, estando en este último año relacionadas en el 100% de los casos con motivos ajenos al médico responsable.

Respecto a las estancias, observamos inadecuación en el 27,8% en 2001 y en el 16,9% en 2005 ($p = 0,04$). Sobre las causas de dicha inadecuación, clasificadas en 4 apartados, hemos observado para los dos periodos analizados: retraso en desarrollo del estudio o tratamiento: 50% vs. 81,5%; responsabilidad del médico o del hospital: 42,3% vs. 11,1%; responsabilidad del paciente o familiar: 7,7% vs. 0%, y responsabilidad del medio: 0% vs. 5%. Únicamente se observan diferencias en las causas dependientes del médico.

No observamos diferencias respecto al tipo de ingreso y su relación con la adecuación o no del ingreso o la estancia. Tampoco encontramos en relacionando con las características de los pacientes como sexo, patología de base ni con los días de la semana de ingreso y de alta.

Conclusiones: Los resultados muestran un porcentaje de ingresos inadecuados inferior a lo descrito en la literatura (Restucia: 10-30%; Siu: 23%; etc.). Respecto a las estancias inadecuadas, sí encontramos coincidencia. La evolución en la mejoría de la calidad asistencial tras la formación de la Unidad Clínica de Gestión que hemos observado en este trabajo puede ser debido al continuo análisis y *feed-back* que se realiza al personal facultativo.

EXPERIENCIA DEL PRIMER CENTRO EUROPEO EN CONSEGUIR LA REACREDITACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD (PROGRAMA JACIE) DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: DIFICULTADES PARA SU IMPLANTACIÓN

COS-024

F. de Arriba, M.L. Lozano, J. Nieto, C. Castilla, J. Márquez, J. Tomás Martínez, J. Rivera, I. Heras, V. Vicente
Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.
Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia

El Real Decreto 1301/2006, desarrollo de la Directiva CE 2004/23/CE, establece que los centros de obtención y procesamiento de células y tejidos humanos deben ser acreditados tras verificar que cumplen ambiciosos requisitos, incluyendo implantar un sistema de calidad (SC) basado en criterios de buenas prácticas y mejora continua. Los estándares JACIE (Joint Accreditation Committee ISHAGE-Europe/EBMT) son un marco que asegura el cumplimiento de estos requisitos en los programas de trasplante de progenitores hematopoyéticos (PTPH). Cumplir los estándares JACIE es una tarea ardua, y por ello son pocos los PTPH acreditados (61 en Europa, 4 en España). Nuestra Unidad de TPH, que realiza unos 50 trasplantes/año, obtuvo la acreditación JACIE en enero de 2004, y en abril de 2008 ha sido la primera en Europa en conseguir la reacreditación. El objetivo de este trabajo es mostrar la experiencia adquirida en la implantación y estabilización del Programa JACIE en nuestra Unidad de Trasplante. Para implantar y mantener los estándares JACIE ha sido esencial su integración en un SC de estructura circular (planificar-hacer-revisar-planificar) que persigue la mejora continua en el PTPH. La unidad de colecta y procesamiento de PHs, ubicada en el Centro Regional de Hemodonación, ya contaba con un SC certificado según ISO 9000 y fue ventajoso trasladar este modelo al PTPH. Los elementos clave han sido: 1) liderazgo inequívoco de la dirección en la revisión y la planificación de objetivos de calidad, y en la interlocución con la gerencia hospitalaria, a fin de lograr medios humanos y materiales extra; 2) designación de un facultativo coordinador de calidad, con dedicación temporal a tareas de gestión de calidad durante un periodo de tiempo dilatado; 3) definición de las responsabilidades de cada puesto; 4) tener un sistema documental normalizado, controlado y accesible al personal; 5) formación inicial y continuada del personal en aspectos técnicos y de gestión de calidad; 6) comunicación fluida entre el área clínica y el área de colecta y procesamiento de PHs; 7) aprovechamiento de la gestión disponible en el hospital evitando duplicidades. Los elementos más difíciles de mantener han sido liberar al coordinador de calidad de tareas asistenciales y la actualización permanente del sistema documental. Los logros de mayor valor son la sistematización de todas las actividades operativas y de gestión, minimizando el impacto de cambios de personas, y el compromiso generalizado del personal con el cumplimiento de los estándares y la mejora continua. La reacreditación de nuestro programa, primero en Europa, demuestra la posibilidad de la implantación y sostenimiento de los estándares JACIE, con el objetivo de mejorar permanentemente la atención de los pacientes.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA

EL ENDOTELIO DE LOS VASOS ARTERIALES BLOQUEA LA GENERACIÓN DE FACTOR VIIA A TRAVÉS DEL RECEPTOR ENDOTELIAL DE LA PROTEÍNA C

COS-025

C. Puy¹, J. López-Sagasetta¹, R. Montes¹, J. Hermida^{1,2}¹Laboratorio de Trombosis y Hemostasia, División de Ciencias Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona. ²Departamento de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

Introducción: Nuestro grupo ha demostrado que el receptor endotelial de la proteína C (EPCR) se une al factor VII/VIIa con alta afinidad, y que a raíz de dicha interacción es capaz de prolongar el tiempo de protrombina e inhibir la generación del factor Xa por el complejo factor VIIa-factor tisular. Planteamos como hipótesis que el EPCR es también capaz de inhibir la generación del factor VIIa, lo cual contribuiría a potenciar el papel anticoagulante del endotelio.

Objetivos: Estudiar el papel del EPCR en la activación del factor VII por el factor Xa sobre la superficie endotelial.

Métodos: Para estudiar la activación del factor VII por el factor Xa sobre la superficie del endotelio empleamos células endoteliales de aorta humanas, incubamos ambos factores en presencia o ausencia de un anticuerpo inhibidor de la unión del factor VII al EPCR y medimos la activación mediante *Western blot*. Se estudió la competición entre el EPCR soluble (EPCRs) y los fosfolípidos negativos por unirse al factor VIIa mediante *surface plasmon resonance* (SPR). Por inmunofluorescencia se observó la distribución del EPCR y los fosfolípidos negativos sobre la superficie celular.

Resultados: La inhibición de la unión del factor VII al EPCR aumentó la generación de factor VIIa sobre la célula endotelial ($255,0 \pm 12,8\%$; $p < 0,05$; $n = 3$). Dicha generación es dependiente de la disponibilidad de fosfolípidos negativos sobre la superficie celular, que acercan a los factores Xa y VII para facilitar la activación de éste. Demostramos por SPR que el EPCRs y los fosfolípidos negativos compiten por unirse al factor VIIa. Además, pudimos comprobar por inmunofluorescencia que los fosfolípidos negativos se encuentran en una región distinta a la del EPCR. Estos resultados sugieren que el EPCR aleja al factor VII de las regiones ricas en fosfolípidos negativos impidiendo así su activación por el factor Xa.

Conclusión: El EPCR inhibe la activación del factor VII. Por lo tanto, el endotelio juega un papel anticoagulante bloqueando la generación de factor VIIa. *Agradecimientos:* trabajo financiado por las ayudas PI051178, RECAVA RD/0014/0008 del Instituto de Salud Carlos III, y beca SETH 2006-2007.

DETECCIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN DE LA GLUCOSILCERAMIDA (GLCCER) SINTASA Y ESTUDIO DE SU ASOCIACIÓN CON NIVELES DE GLCCER Y CON EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

COS-026

S. Navarro¹, H. Deguchi², P. Medina¹, A. Estellés¹, J.H. Griffin², F. España¹¹Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ²Translational Vascular Medicine Division, Department of Molecular and Experimental Medicine, Scripps Research Institute, California (USA)

La vía anticoagulante de la proteína C (PC) es estimulada por diferentes componentes de la membrana celular. Aunque existen pocos estudios, se ha descrito que el glicolípido neutro glucosilceramida (GlcCer) estimula la función anticoagulante de la PC y que una reducción en sus niveles plasmáticos es un riesgo independiente de tromboembolismo venoso (TEV). En un estudio previo para evaluar la asociación entre niveles de GlcCer, APC y el riesgo de TEV, vimos que el nivel de GlcCer era menor en pacientes con TEV que en controles ($P=0,005$), de forma que individuos con niveles de GlcCer por debajo del percentil 10% tenían unas 2 veces más riesgo de sufrir un TEV. La GlcCer sintasa (UGCG) es la enzima que cataliza la síntesis de GlcCer. El gen de la UGCG contiene por 9 exones y 8 intrones, y se han descrito 155 mutaciones para este gen.

Objetivo: Valorar la asociación entre mutaciones en el gen de la UGCG y los niveles plasmáticos de GlcCer, prestando especial interés a las mutaciones asociadas con los niveles de GlcCer y que, por tanto, podrían modificar el riesgo de TEV.

Métodos: Analizamos por secuenciación directa los fragmentos amplificados que contienen cada exón, y medimos los niveles plasmáticos de GlcCer y APC en un pequeño grupo de pacientes y controles, todos ellos con niveles de GlcCer circulante reducidos.

Resultados: Hemos identificado 19 mutaciones, distribuidas en la región promotora, intrón (I) 1, 12, 13, exón (E) 4, 14, 15 y E8, de las cuales 13 no habían sido descritas previamente. Tras seleccionar las mutaciones con una mayor probabilidad de asociarse con cambios en los niveles de GlcCer, las analizamos en un número mayor de pacientes y controles mediante secuenciación directa, enzimas de restricción, SSCPs o mini-secuenciación. La inserción de 10pb en la región promotora mostró una tendencia a asociarse con los niveles de GlcCer ($P=0,132$) y con el riesgo de TEV ($P=0,317$). El genotipo GG del polimorfismo A148G en el I1 estaba ligeramente asociado con menores niveles de GlcCer ($P=0,272$), y su frecuencia era mayor en pacientes ($P=0,103$). La delección de 4pb en el I3 se asoció claramente con mayores niveles de GlcCer ($P=0,028$) pero no con el riesgo de TEV ($P=0,280$). El genotipo GG del polimorfismo A34991G en el E8 se asoció con un mayor nivel de GlcCer ($P=0,036$) pero no mostró efecto frente al TEV ($P=0,255$).

Conclusiones: Estos resultados demuestran que la delección de 4pb (*rs35471909*) en el I3, y el alelo G del polimorfismo A34991G (*rs7850023*) del E8 del gen de la UGCG están asociados con mayores niveles de GlcCer, lo que podría dar lugar a un efecto protector frente al TEV, ya que la GlcCer actúa como cofactor anticoagulante del complejo APC:Proteína S. *Ayudas del Ministerio de Sanidad y Consumo* (FIS PI050844, PI050799 y Red RECAVA RD06/0014/0004) y de la Conselleria de Sanitat (AP-151/08).

La vía anticoagulante de la proteína C (PC) es estimulada por diferentes componentes de la membrana celular. Aunque existen pocos estudios, se ha descrito que el glicolípido neutro glucosilceramida (GlcCer) estimula la función anticoagulante de la PC y que una reducción en sus niveles plasmáticos es un riesgo independiente de tromboembolismo venoso (TEV). En un estudio previo para evaluar la asociación entre niveles de GlcCer, APC y el riesgo de TEV, vimos que el nivel de GlcCer era menor en pacientes con TEV que en controles ($P=0,005$), de forma que individuos con niveles de GlcCer por debajo del percentil 10% tenían unas 2 veces más riesgo de sufrir un TEV. La GlcCer sintasa (UGCG) es la enzima que cataliza la síntesis de GlcCer. El gen de la UGCG contiene por 9 exones y 8 intrones, y se han descrito 155 mutaciones para este gen.

Objetivo: Valorar la asociación entre mutaciones en el gen de la UGCG y los niveles plasmáticos de GlcCer, prestando especial interés a las mutaciones asociadas con los niveles de GlcCer y que, por tanto, podrían modificar el riesgo de TEV.

Métodos: Analizamos por secuenciación directa los fragmentos amplificados que contienen cada exón, y medimos los niveles plasmáticos de GlcCer y APC en un pequeño grupo de pacientes y controles, todos ellos con niveles de GlcCer circulante reducidos.

Resultados: Hemos identificado 19 mutaciones, distribuidas en la región promotora, intrón (I) 1, 12, 13, exón (E) 4, 14, 15 y E8, de las cuales 13 no habían sido descritas previamente. Tras seleccionar las mutaciones con una mayor probabilidad de asociarse con cambios en los niveles de GlcCer, las analizamos en un número mayor de pacientes y controles mediante secuenciación directa, enzimas de restricción, SSCPs o mini-secuenciación. La inserción de 10pb en la región promotora mostró una tendencia a asociarse con los niveles de GlcCer ($P=0,132$) y con el riesgo de TEV ($P=0,317$). El genotipo GG del polimorfismo A148G en el I1 estaba ligeramente asociado con menores niveles de GlcCer ($P=0,272$), y su frecuencia era mayor en pacientes ($P=0,103$). La delección de 4pb en el I3 se asoció claramente con mayores niveles de GlcCer ($P=0,028$) pero no con el riesgo de TEV ($P=0,280$). El genotipo GG del polimorfismo A34991G en el E8 se asoció con un mayor nivel de GlcCer ($P=0,036$) pero no mostró efecto frente al TEV ($P=0,255$).

Conclusiones: Estos resultados demuestran que la delección de 4pb (*rs35471909*) en el I3, y el alelo G del polimorfismo A34991G (*rs7850023*) del E8 del gen de la UGCG están asociados con mayores niveles de GlcCer, lo que podría dar lugar a un efecto protector frente al TEV, ya que la GlcCer actúa como cofactor anticoagulante del complejo APC:Proteína S. *Ayudas del Ministerio de Sanidad y Consumo* (FIS PI050844, PI050799 y Red RECAVA RD06/0014/0004) y de la Conselleria de Sanitat (AP-151/08).

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

DIÁTESIS HEMORRÁGICAS POR TROMBOCITOPATÍAS

PROFILAXIS PRIMARIA CON rFVIIa EN PACIENTES CON HEMOFILIA A E INHIBIDOR

COS-027

V. Jiménez Yuste, M.J. García, G. Salvatierra, A. Kerguelen, E. Rodrigo, I. Rivas, M.T. Álvarez, M. Martín Salces, M. Quintana, F. Hernández Navarro
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: El desarrollo de inhibidores frente a el factor VIII (FVIII) es la complicación más importante del tratamiento de la hemofilia. Los agentes *bypass* constituyen la terapéutica fundamental de los episodios hemorrágicos. Sin embargo, su efecto no es predecible; de ahí que estos pacientes tengan un mayor grado de artropatía. Actualmente existe un interés en la comunidad científica por buscar esquemas de tratamiento que puedan prevenir o aminorar el grado de artropatía, de un modo parecido a como funciona la profilaxis en los pacientes hemofílicos sin inhibidor. Se han comenzado a publicar experiencias con profilaxis secundaria en pacientes con inhibidor, pero pocos son los casos descritos de profilaxis primaria rFVIIa.

Objetivo: Describir los resultados de la experiencia de nuestro centro en profilaxis primaria con rFVIIa en pacientes con hemofilia e inhibidor de alta respuesta.

Material y métodos: Se han analizado de forma retrospectiva los pacientes que han recibido rFVIIa durante más de 4 meses como agente hemostático único. El objetivo de la profilaxis en estos pacientes fue la disminución o prevención de los episodios hemorrágicos previos a inmunotolerancia (ITI). Se registraron el número de sangrados durante la profilaxis y se comparó con igual periodo previo a profilaxis. Asimismo, se analizaron costes previos y durante profilaxis.

Resultados: 5 pacientes han recibido rFVIIa como agente hemostático único previo a ITI. La mediana de edad fue de 2 años (1-4 años), con una mediana de duración del tratamiento de 9 meses (6-22 meses). La mediana de episodios hemorrágicos durante la profilaxis fue de 1 (0-5), comparado con el periodo similar previo a profilaxis, que fue de 4 episodios (3-10). En todos los casos el número de episodios de sangrado total fue menor durante la profilaxis. Un paciente desarrolló una articulación diana durante la profilaxis y, a pesar de experimentar una disminución de los sangrados totales, el número de hemartros aumentó. Todos los pacientes comenzaron la profilaxis con menos de 1 hemartros. Al inicio de la ITI, 4/5 pacientes no habían presentado más de un hemartros. En relación con el costo de la profilaxis, la media fue 22,288 € por mes (18,750-27,500 €) frente a 4,500 € por mes (1,050-56,842 €) del tratamiento previo. No se observaron complicaciones trombóticas ni otro tipo de efectos adversos en relación con el uso prolongado de rFVIIa. No se detectaron complicaciones hemorrágicas graves durante la profilaxis.

Conclusiones: La profilaxis con rFVIIa emerge en pacientes que han desarrollado inhibidor y previo al inicio de ITI como una alternativa terapéutica segura que permite prevenir o aminorar las complicaciones hemorrágicas, permitiendo así una situación articular similar a pacientes incluidos en profilaxis sin inhibidor. Los elevados costos de la profilaxis se compensarían si ésta se inicia precozmente con el tratamiento a demanda repetido de pacientes con artropatía evolucionada.

ESTUDIO DE 18 POLIMORFISMOS FUNCIONALES HEMOSTÁTICOS EN HEMORRAGIA MUCOCUTÁNEA

COS-028

A.I. Antón¹, R. González-Conejero¹, T. Quiroga², B. Sánchez-Vega¹, R. Teruel¹, L. Navarro-Núñez¹, J. Rivera¹, N. Navarro¹, C. Martínez¹, M.L. Lozano¹, J. Corral¹, D. Mezzano², V. Vicente¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia. ²P. Universidad Católica de Chile

La hemorragia mucocutánea (HMC), expresión principal de las alteraciones de la hemostasia primaria hereditaria, afecta al 35% de la población. Las pruebas de laboratorio permiten identificar defectos hemostáticos sólo en el 40% de los pacientes. Los polimorfismos funcionales de elementos hemostáticos, al desequilibrar el balance hemostático, podrían jugar un papel en HMC, tal y como ocurre en la patología trombótica.

Objetivo: Caracterizar el papel de polimorfismos funcionales hemostáticos en el desarrollo de HMC.

Métodos: Estudio caso/control prospectivo de 269 HMC y 286 controles de igual edad y sexo, con rigurosos criterios de inclusión. Analizamos la prevalencia de 18 polimorfismos hemostáticos funcionales en relación con el desarrollo y severidad de la enfermedad.

Resultados: Observamos una tendencia protectora de los alelos protrombóticos reconocidos (FV Leiden y PT 20210A). Además, 5 polimorfismos se relacionaron de forma débil, pero significativa, con el riesgo de sufrir HMC: F13 Leu34, p = 0,005, OR (IC 95%) = 0,62 (0,44-0,87); PAI1 -4G, p < 0,001, OR = 0,42 (0,30-0,66); F12 -4T, p = 0,028, OR = 1,46 (1,04-2,05); ADRA2A a1780, p = 0,032, OR = 1,90 (1,05-3,44); ABO no-O, p = 0,009, OR = 0,63 (0,44-0,89). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la gravedad del sangrado con respecto a los genotipos de ninguno de los polimorfismos analizados. Cuando el estudio se restringió a los pacientes sin diagnóstico conocido (160 pacientes), sólo el genotipo ABO perdió significación estadística. La combinación de polimorfismos tiene efectos aditivos en relación con el desarrollo de HMC.

Conclusión: Diferentes polimorfismos funcionales hemostáticos pueden jugar un papel en el desarrollo de HMC. Sin embargo, para la patología trombótica el papel de los polimorfismos en HMC no es muy potente y no parecen tener una importante asociación con la severidad clínica, lo que justifica el análisis de perfiles complejos (SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06; PCI A/9351/07).

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio TERAPIA CELULAR EN TRASPLANTE

TRASPLANTE ALOGÉNICO EMPARENTADO: SANGRE PERIFÉRICA O MÉDULA ÓSEA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (GETH)

COS-029

D. Gallardo, R. de la Cámara, J.B. Nieto, A. Iriondo, A. Jiménez-Velasco, C. Vallejo, J. Román, D. Caballero, S. Brunet, I. Espigado, D. Serrano, C. Solano, J.M. Ribera, J. de la Rubia, E. Carreras
Subcomité de EICH/Inmunoterapia del GETH

Fundamentos y objetivos: La sangre periférica (SP) movilizada ha sustituido casi por completo a la médula ósea (MO) en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y esta misma tendencia se observa en el trasplante alogénico, ya que más del 70% de los trasplantes alogénicos se hacen con esta fuente de progenitores. Los estudios publicados hasta ahora parecen indicar una supervivencia similar para las dos fuentes, si bien el uso de SP se asocia a mayor incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica. El objetivo de este estudio fue determinar si realmente ambas fuentes son comparables en relación con sus resultados finales.

Pacientes y métodos: El estudio se hizo retrospectivamente en 820 receptores adultos de trasplante alogénico emparentado HLA idéntico con acondicionamiento mieloablativo (410 trasplantados con SP y 410 con MO), usando la base de datos del GETH, mediante selección de casos y controles. Para cada caso se identificó un control con el mismo diagnóstico, fase de la enfermedad y profilaxis de EICH, ajustando al máximo para la edad, sexo, año de trasplante y acondicionamiento. Se hizo estudio de calidad de vida en 87 pacientes (44 SP y 43 MO) vivos y sin recidiva al menos 6 meses post-trasplante, usando el "EORTC Quality of Life Questionnaire C30" (QLQ-C30).

Resultados: Con un seguimiento máximo de 10 años y una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 3,7 años, no observamos diferencias en la supervivencia global (MO: 48,9% vs. SP: 39,8%; p: 0,621), MRT (31,2% vs. 39,7%; p: 0,695) o incidencia de recidiva (46,7% vs. 38,5%, respectivamente; p: 0,749). Estas similitudes se mantuvieron al analizar por separado los pacientes con fases avanzadas de la enfermedad. La incidencia de EICH aguda fue superior en el grupo de SP, tanto al analizar grados II-IV (p: 0,023; HR: 1,41; IC 95%: 1,05-1,89) como grados III-IV (p: 0,006; HR: 1,89; IC 95%: 1,20-2,98). También fue más frecuente la EICH crónica extensa (28% vs. 15,6%; p < 0,001). El estudio de calidad de vida mostró peores resultados en cuanto a salud global, funcionalismo físico, social y de rol en los pacientes trasplantados con SP.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que, a igualdad de supervivencia global, los pacientes trasplantados con SP presentan mayor incidencia de EICH aguda y crónica, así como peores indicadores de calidad de vida.

ANÁLISIS DE LAS POBLACIONES LINFOCITARIAS T INMUNORREGULADORAS Treg, iNKT Y KIR+ POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS: IMPACTO DE LA GLOBULINA ANTI-TIMOCITO

COS-030

V. Martín-Palanco, J. Sánchez-García, M.C. Fernández, J. Serrano, J. Casañó, J. Serrano-López, J. Román-Gómez, C. Martín, F. Martínez, P. Gómez, A. Rodríguez, J.R. Molina, C. Herrera, A. Torres
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es debida a linfocitos T del donante que reconocen diferencias antigénicas en tejidos sanos del receptor. La prevención de la EICH se basa en agentes farmacológicos o modificadores biológicos como la globulina anti-timocito (ATG). En los últimos años se han descrito poblaciones T inmunorreguladoras como las CD4+CD25highCD127low (Treg), linfocitos T con cadena invariante Va24 (iNKT) y los linfocitos T con receptores *killer-immunoglobulin-like* (KIR). La cinética de recuperación post-trasplante de estas poblaciones y el impacto *in vivo* del uso de agentes farmacológicos o de ATG son aún desconocidos.

Pacientes y métodos: Incluimos prospectivamente un total de 61 pacientes sometidos a alo-TPH en nuestro centro de HLA-idéntico familiar en 47 (77,1%) o no emparentado en 14 (22,9%). El 68,9% recibió un acondicionamiento mieloablativo, y el 31,3% de intensidad reducida. La fuente de progenitores fue médula ósea (MO) en 40 pacientes y sangre periférica en 21. Como profilaxis de EICH se empleó ciclosporina (CsA) + metotrexate (MTX) (n=43) o CsA + MMF (n=18). Además, 13 pacientes (23%) recibieron ATG (timoglobulina de conejo 6-8 mg/kg). 28 pacientes desarrollaron EICH agudo grados II-IV (45,9%). Analizamos un total de 243 muestras de sangre periférica mediante citometría de flujo multiparamétrica (CMFF) con los siguientes AcMn: CD3, CD4, CD8, AcMn anti-cadena invariante Va24 (iNKT), CD25 y CD127 (para la definición de Treg), CD158a (KIR para moléculas HLA-C2), CD158b (KIR para moléculas HLA-C1) y NKB21 (KIR para HLA-Bw4). El origen del donante se comprobó por *real-time* PCR de alelos nulos y polimorfismos Indel.

Resultados: Los pacientes con EICHa grados II-IV presentaron una mayor expresión del marcador de activación OX40 (p < 0,01) y de citotoxicidad CD107 (p = 0,01) en los linfocitos CD4 y CD8 respectivamente. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en el porcentaje de las poblaciones Treg, iNKT o CD8+KIR+ comparando ambos grupos de pacientes. No observamos diferencias en la población Treg CD4+CD25+CD127- ni iNKT con el empleo de ATG. Sin embargo, los pacientes que recibieron ATG presentaron un porcentaje significativamente incrementado de linfocitos CD8+CD158b (12,3 ± 1,5% vs. 5,0 ± 0,3%, p < 0,01). Concordantemente, la población reguladora CD8+KIR+ (CD158a y CD158b) está significativamente incrementada en los pacientes que no desarrollan EICH crónica comparada con los pacientes con EICHc limitada o extensa (p < 0,02), sin diferencias en las poblaciones iNKT y Treg.

Conclusiones: Las poblaciones T inmunorreguladoras derivadas del donante iNKT y Treg no están influenciadas *in vivo* por los agentes farmacológicos empleados en la profilaxis del EICH. Aunque *in vitro* la ATG potencia la población Treg, *in vivo* aumenta de forma significativa el porcentaje de linfocitos CD8+KIR+. El incremento de esta población podría tener efecto protector para el desarrollo de EICHc.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS POCO FRECUENTES

SOBREEXPRESIÓN DE EVI1 E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA EN SMPC Ph NEGATIVOS

COS-031

M.T. Gómez Casares¹, P. Martín Cabrera¹, C.E. López Jorge¹,
G. Santana¹, J.D. González San Miguel², H. Luzardo¹, J. López Brito¹, T. Molero¹
*Servicio de Hematología. ¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
²Hospital Insular de Gran Canaria*

Introducción: Estudios realizados previamente demuestran que el gen EVI1 está involucrado en la génesis de determinadas leucemias en las que se produce una activación transcripcional y, por consecuencia, un aumento de la expresión que no tiene por qué asociarse a anomalías del 3q26. Esta sobreexpresión tiene una alta prevalencia en LMA y SMD. También hay trabajos que han analizado la expresión de EVI1 en la LMC sin anomalías del 3q26 y han demostrado una expresión aumentada en un porcentaje elevado de crisis blásticas. En nuestro conocimiento, no existen en la literatura estudios que analicen la expresión de EVI1 en los SMPC Ph negativos.

Objetivos: Nuestro objetivo fue analizar la expresión de EVI1 en este grupo de pacientes y relacionarla con el subtipo diagnóstico y con la mutación de JAK2 V617F.

Materiales: Estudiamos muestras de SP y/o MO de los siguientes pacientes que ya habían sido estudiados para la mutación de JAK2: 9 pacientes con mielofibrosis (MF), 27 poliglobulias, 25 trombocitosis y por último 14 SMPC no etiquetados. Se usó QRT-PCR para la cuantificación relativa de los niveles de EVI1 y se clasificaron como positivos todos aquellos situados por encima del *cut off* establecido en nuestro laboratorio.

Resultados: MF: 6 pacientes sobreexpresaron EVI1 (66,6%) y de ellos 5 eran positivos para la mutación de JAK2 (83,3%). Un paciente fue positivo tanto en fase crónica como tras desarrollar una LMA. De los 3 pacientes que no sobreexpresaban EVI1, 2 fueron positivos para la mutación de JAK2 y 1 negativo. *Poliglobulias:* 4 pacientes sobreexpresaron EVI1 de los 17 que tenían la mutación JAK2 (23,5%). No hubo ningún caso de sobreexpresión de EVI1 en el grupo de poliglobulias negativas para la mutación de JAK2. *Trombocitosis:* 7 pacientes sobreexpresaron EVI1 (28%) 3 pertenecientes al grupo de los 14 que tenían la mutación JAK2 y 4 pertenecientes al grupo de los 11 que no tenían la mutación JAK2. *SMPC Ph- sin clasificar:* se estudiaron 14 pacientes, todos ellos negativos para la mutación JAK2 y sólo 2 de ellos sobreexpresaban EVI1 (14,2%). Uno de los pacientes estaba en fase acelerada en el momento de la determinación y desarrolló posteriormente una LMA.

Conclusiones: a) Describimos por primera vez la sobreexpresión de EVI1 en un grupo de pacientes diagnosticados de SMPC no LMC.

b) Los pacientes con MF mostraron la incidencia más alta de sobreexpresión de EVI1, lo que podría estar relacionado con el mayor índice de transformación leucémica de este subgrupo.

c) No parece que la sobreexpresión de EVI1 esté relacionada con el estado mutacional de JAK2, ya que EVI-1 se detecta tanto en pacientes positivos como negativos para JAK2, salvo en el subgrupo de las poliglobulias, donde podemos asumir que los pacientes negativos para JAK2 no tienen una policitemia vera.

d) La sobreexpresión de EVI1 podría ayudar a diferenciar SMPC de otros cuadros reactivos cuando JAK2 no aparece mutado.

IMPLICACIÓN DE LA VÍA MAPKINASA Y PDGFR/JAK-STAT EN LA FISIOPATOGENIA DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

COS-032

E. Albizua¹, M. Gallardo¹, S. Barrio¹, S. Grande¹, R. Ayala¹,
R. Villuendas², M.A. Piris², J. Martínez-López¹

*¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
²Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid*

Introducción: En trombocitemia esencial el 50% de los pacientes presentan la mutación somática adquirida en el exón 14 del gen de la tirosin kinasas JAK2 (JAK2 V617F), y un 1% la mutación en el gen del receptor de la trombopoyetina (PML515W>L/K). En los casos restantes se desconoce, por ahora, la alteración molecular subyacente capaz de explicar su patogenia

Objetivos: Estudiar el patrón de expresión génica, por medio del análisis de *microarrays* de oligonucleótidos, en dos grupos de pacientes con trombocitemia esencial: el primero con la mutación JAK2 V617F y el segundo, sin ella –en referencia a trombocitosis secundarias y controles– con el objeto de encontrar una huella de expresión diferencial entre ambos e identificar las alteraciones moleculares responsables de la ventaja proliferativa en las TE JAK2 V617F negativas.

Pacientes, materiales y métodos: Se incluyeron 35 pacientes en el estudio: 11 TE JAK2 V617F positivas, 10 TE JAK2 V617F negativas, 3 policitemias veras (PV), 11 trombocitosis secundarias (TS), y 20 *pools* controles sanos, procedentes del Hospital 12 de Octubre. Los diagnósticos se establecieron de acuerdo con los criterios diagnósticos de 2001 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los análisis de hibridación por *microarrays* de oligonucleótidos en neutrófilos de sangre periférica se realizaron con la plataforma comercial Whole Human Genome *Microarrays* Kit (Agilent Technology), que incluye más de 46.000 genes. Los datos de expresión obtenidos, tras ser normalizados, se sometieron a un preprocesamiento (con el programa bioinformático GEPAS, y posteriormente a un análisis “supervisado” de expresión diferencial con los soportes bioinformáticos GEPAS y POMELO II, exigiendo una significación estadística en p-valor < 0,05, y/o FDR (*false discovery rate*) < 0,25. Se analizó posteriormente la expresión diferencial por bloques de genes, en relación fundamentalmente con su función biológica, con GSEA (*gen set enrichment score analysis*).

Resultados: De los 10.000-15.000 genes obtenidos tras el preprocesado de datos, se obtuvo una expresión diferencial estadísticamente significativa en el análisis por GSEA (con p valor < 0,05 en cada bloque/vía y *core enrichment score* YES) en 37 genes en el análisis supervisado entre TE positivas y TE negativas y en 41 genes entre TE negativas y TS; de éstos se escogieron 51 genes candidatos, destacando el patrón diferencial de expresión en genes involucrados en la vía de PDGFR-JAK STAT y de MAPquinasas. Estos resultados están pendientes de validación por cuantificación mediante PCR en tiempo real y funcional.

Conclusión: La diferente expresión de genes implicados en las vías PDGFR-JAK-STAT y MAP-quinasas podría indicar que están implicados en la fisiopatogenia de las TE.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

ASPECTOS PSICOSOCIALES DE LOS PACIENTES AFECTOS DE HEMOPATÍAS MALIGNAS (NIÑOS Y ADULTOS) Y SU ENTORNO

RELEVANCIA DE LA ATENCIÓN PSICOLÓGICA SOBRE EL ESTADO DE ÁNIMO DE LOS PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS INGRESADOS EN UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

COS-033

E. Pliego¹, A. Figuera², A. Alegre², M. Alcañiz³, E. García-Camba³¹Fundación Leucemia y Linfoma. ²Servicio de Hematología y Hemoterapia; ³Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: El gran avance de la Psicooncología se refleja en estudios que demuestran la eficiencia de la intervención psicológica incorporada en los servicios oncohematológicos y su favorable repercusión sobre el estado de ánimo (manifestado en presencia de síntomas ansiosos y depresivos) de los pacientes, a través de pautas y estrategias que les ayudan a favorecer el proceso de adaptación a la enfermedad.

Objetivo: Valorar el impacto de la intervención psicológica sobre el estado de ánimo de los pacientes relacionando el HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmon), con el número de sesiones de intervención que reciben.

Pacientes y método: Estudio dirigido a pacientes oncohematológicos hospitalizados. Se trata de un estudio antes-después sin grupo control en el que se mide el cambio en el estado de ánimo de los pacientes después de, al menos, 2 sesiones de intervención, empleando el Counselling como herramienta.

Se han evaluado 125 pacientes (62 varones y 63 mujeres), representando enfermedades muy heterogéneas, siendo en su mayoría linfomas (30,4%), leucemias agudas (27,2%), mieloma múltiple (16,8%), leucemias crónicas (10,4%) y otros (15,2%).

Se pierden sin finalizar el estudio 15 pacientes por exitus, por lo que se presentan los resultados de 110 sujetos.

La evaluación pre-post se realiza a través de la aplicación del HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmon) y una entrevista semiestructurada (adaptada de CMAE-OH de Arranz P. y Ulla S.) que evalúa áreas como: apoyo social, información, estado de ánimo, eventos vitales, recursos personales y afrontamiento.

Resultados: En relación con la clínica ansiosa evaluada por las variaciones en el HADS, un 83,2% de los pacientes mejoran o se mantienen (39,2% y 44%, respectivamente) con valores < 9 desde el ingreso y al alta no presentan síntomas significativos. En relación con la sintomatología depresiva, un 84,8% de los pacientes mejoran o se mantienen (28% y 56,8%, respectivamente) con valores < 9 desde el ingreso y al alta no presentan síntomas significativos. Se comprueba que existe una relación positiva entre la mejora en los síntomas de ansiedad y depresión y el número de sesiones recibidas, de forma que los que están igual o peor al alta reciben un número significativamente menor de sesiones que los otros dos grupos.

Conclusiones: Parece existir una relación entre el número de sesiones de intervención psicológica recibidas y la evolución del estado de ánimo de los pacientes.

La intervención psicológica es efectiva para favorecer el estado de ánimo de los pacientes y constituye un instrumento esencial para el cuidado integral de estos pacientes dentro de un enfoque multidisciplinar.

VARIABLES PSICOLÓGICAS MEDIADORAS EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA

COS-034

A. Pulgar Buendía¹, S. Garrido Jiménez¹, P. González Sierra², J.A. López López², G. Reyes del Paso², A. Alcalá Muñoz²¹Departamento de Psicología. Universidad de Jaén.²Servicio de Hematología. Hospital Ciudad de Jaén

Introducción: Varios estudios demuestran una posible relación entre algunos parámetros psicológicos, como el ánimo deprimido, la preocupación ansiosa y el pronóstico. Incluso, algunos de ellos, relacionan los patrones psicológicos con la supervivencia de los enfermos. Como objetivo principal de esta investigación, se planteó la descripción psicológica de una muestra de pacientes en proceso de trasplante de médula ósea, como tratamiento principal a sus hematopatologías malignas.

Metodología y resultados: Participaron 18 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con diagnóstico de leucemia, linfoma y mieloma múltiple. Las variables psicológicas descriptivas fueron el perfil de personalidad, las estrategias de afrontamiento, el estado anímico, el apoyo social, el optimismo y la calidad de vida. Como variables asociadas al pronóstico de la enfermedad se evaluó el día de preñamiento, el número de infecciones, el nivel de hemoglobina y el número de días en el hospital antes del alta. Los resultados del perfil muestran que el patrón de necesidad de armonía aparece muy elevado en esta muestra. Este patrón, típico en pacientes con cáncer, se asoció con los niveles más elevados de hemoglobina ($r=.531$).

La principal estrategia de afrontamiento utilizada por éstos fue la evitación, seguida de la relajación y la búsqueda de apoyo social. El estado de ánimo refleja un nivel elevado de sintomatología ansioso-depresiva, encontrándose significación clínica de ansiedad en el 61% de los pacientes y de depresión en el 27%. El apoyo social que refleja esta muestra es elevado, el optimismo se sitúa a nivel medio y la calidad de vida se ve muy reducida en comparación con otras muestras sanas. Entre las estrategias de afrontamiento que se asocian con un mejor pronóstico destacan la relajación y la redefinición de la situación. Por un lado, la relajación ($r=-.498$) se relaciona con un menor número de infecciones, mientras que la redefinición de la situación, o búsqueda de explicaciones tranquilizadoras para reducir el estrés, se relaciona con el adelantamiento en el día de preñamiento ($r=-.516$) y con el aumento de la hemoglobina ($r=.618$).

Conclusiones: Los resultados sugieren que existen determinadas características psicológicas individuales que favorecen un mejor ajuste psicológico al proceso de trasplante de médula ósea, en su fase de aislamiento, y que pueden asociarse a un mejor pronóstico y a una reducción del tiempo de estancia medio en el hospital.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS

ALERTAS ELECTRÓNICAS PARA LA PREVENCIÓN DEL TEV EN PACIENTES HOSPITALIZADOS: MANTENIMIENTO DEL IMPACTO A LARGO PLAZO

COS-035

R. Lecumberri¹, M. Marqués², P. Rodríguez-Otero¹, E. Panizo¹, A. García-Mouriz³, J.A. Páramo¹¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Documentación. ³Servicio de Informática. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Introducción: Las alertas electrónicas han demostrado ser herramientas útiles para un mejor empleo de la profilaxis antitrombótica en pacientes hospitalizados, asociándose con una reducción en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV). En general, el beneficio observado tras la aplicación de diversas medidas para incentivar el uso de una correcta tromboprofilaxis tiende a disminuir con el tiempo.

Objetivo y métodos: Evaluar modificaciones temporales en el impacto del sistema de alertas electrónicas para la prevención del TEV que se puso en marcha en la Clínica Universitaria de Navarra (CUN) en enero de 2006. Se comparó la indicación de profilaxis adecuada y la incidencia de TEV durante la hospitalización en los periodos 2005 (grupo control), 2006 y 2007 (en el Congreso se presentarán también los datos correspondientes a 2008).

Resultados: Entre enero y junio de 2007 permanecieron hospitalizados en la CUN 6.585 pacientes, de los cuales 2.121 (32,2%) recibieron una alerta de riesgo de TEV. La tasa global de adecuación de la profilaxis fue del 84,1%. En los pacientes médicos, el empleo de profilaxis adecuada ascendió del 49,2% al 64,4% ($p < 0,01$). Este hecho se tradujo en una mayor reducción en la incidencia de TEV durante el periodo de hospitalización, que se situó en 1,5 casos/1.000 pacientes médicos (frente a 4,1 y 2,2/1.000, en 2005 y 2006, respectivamente). En pacientes quirúrgicos se mantuvo el beneficio observado en el primer semestre de 2006, con una tasa de adecuación de la profilaxis del 89% y una incidencia de TEV de 1,84 casos/1.000 pacientes.

Conclusiones: El beneficio inicial observado tras la implantación del sistema de alerta electrónica para la prevención del TEV se mantiene tras 2 años. Por primera vez una intervención de este tipo muestra mantenimiento de la respuesta a largo plazo.

FARMACOGENÉTICA DEL REQUERIMIENTO EXTREMO DE ANTICOAGULANTES ORALES

COS-036

V. Pérez-Andreu, V. Roldán, J. Corral, N. García-Barberá, L. Velázquez, A. Antón, B. Sánchez-Vega, V. Vicente, R. González-Conejero

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

Hospital Universitario Morales Meseguer

Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

La caracterización de variantes genéticas de proteínas implicadas en la γ -carboxilación (VKORC1) y metabolismo de cumarínicos (CYP2C⁹), puede explicar la variabilidad en la respuesta hasta en el 40% de los casos. Hay pacientes que necesitan dosis extremas de anticoagulantes orales para mantener un INR adecuado, sin que estos polimorfismos expliquen estos requerimientos extremos.

Objetivo: Definir el perfil genético que requiere dosis extremas de acenocumarol para mantener el rango terapéutico.

Métodos: Revisamos los datos de 6.000 pacientes con anticoagulación estable, y calculamos los cuartiles q5 (< 5 mg/semana), q50 (= 13,5 mg/semana; grupo control) y q95 (> 30 mg/semana). Excluimos los pacientes mayores de 75 años o con medicación que interfiriera con el acenocumarol. Seleccionamos 46 pacientes en q5, 100 en q95 y 146 controles de igual edad y sexo. Genotipamos los siguientes polimorfismos: VKORC1 c1173t (claramente funcional en el sistema de la γ -carboxilación), calumenina a29809g, F7 -323Ins/Del y GGXX R325Q (cuya relación con la farmacogenética del acenocumarol no ha sido estudiada o es controvertida). Por último, analizamos el cambio V433M del CYP4F2, recientemente relacionado con la dosis de warfarina en pacientes americanos (Blood, 2008).

Resultados: Los pacientes que toman altas dosis son significativamente más jóvenes que los que toman bajas dosis: 60 (64-70) vs. 71 (67-74), $p < 0,001$. Según lo esperado, el genotipo VKORC1 c1173t marca claras diferencias entre ambos grupos, estando el alelo 1173t asociado a dosis bajas (93,5% de los pacientes vs. 67% controles; $p < 0,001$, OR = 0,14, IC 95%: 0,03-0,60) y el 1173c a dosis altas (70% de los pacientes vs. 16% controles; $p < 0,001$, OR = 12,07, IC 95%: 5,79-25,52). Además, observamos que otros genes influyen en la moderada pero significativamente estos fenotipos. Así, el alelo -323 Ins del F7 es más frecuente entre los pacientes con dosis muy bajas (50% pacientes vs. 28% controles, $p = 0,033$, OR = 0,39, IC 95%: 0,15-1,02). En contra, el genotipo GGXX 325Q está más representado entre los pacientes con requerimientos muy altos de acenocumarol (63% pacientes vs. 49% controles, $p = 0,053$). No observamos asociación significativa con la dosis para el cambio CYP4F2 V433M.

Conclusiones: El polimorfismo VKORC1 c1173t es el que cambio genético evaluado con mayor peso en los requerimientos de dosis de acenocumarol. Sin embargo, otras alteraciones genéticas pueden modular este efecto. El alelo F7 -323 Ins (presente en el 30% de la población y asociado con menores niveles de F7) se asocia con dosis muy bajas (< 5 mg/semana), mientras que el alelo GGXX 325Q (presente en la mitad de la población y con mayor eficiencia de carboxilación *in vitro*) podría asociarse con necesidades anticoagulantes muy altas (> 30 mg/semana). La determinación de estos 3 polimorfismos permite definir un perfil genético que facilita la elección correcta de dosis de acenocumarol (RECAVA RD06/0014/0004; Fundación Séneca 05759/PI/07).

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN

EL TEJIDO VISCERAL ADIPOSO ES UN FACTOR CLAVE EN EL INICIO DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA OBESIDAD

COS-037

M. Palomo¹, E. Hanzu², J.M. Rodríguez¹, G. Escolar¹, P. Gómez²,
M. Garaulet³, R. Gomis², M. Díaz-Ricart¹

¹Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. CDB. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ²Laboratorio de Diabetes y Obesidad. Unidad de Endocrinología. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona. ³Departamento de Nutrición. Universidad de Murcia

Introducción: La obesidad visceral abdominal es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. En estas complicaciones, la presencia de disfunción endotelial es determinante. Hemos evaluado el efecto de fracciones de tejido adiposo, provenientes de sujetos obesos, en el desarrollo de la disfunción endotelial.

Material y métodos: Muestras de tejido adiposo abdominal, subcutáneo y visceral fueron obtenidas a partir de mujeres con obesidad mórbida (índice de masa corporal de 40-45 kg/m²) (n=4), sin otros factores de riesgo cardiovascular (alteraciones del metabolismo de la glucosa, dislipemia o complicaciones cardiovasculares) asociados. El tejido adiposo fue separado en sus fracciones celulares (adipocitos y estroma) y ambas fueron incubadas 24 h con medio no fetal para obtener un medio condicionado (MC), conteniendo el secretoma de ambas fracciones. Células endoteliales (CE) en cultivo fueron expuestas a medio conteniendo MC de las dos fracciones para evaluar el posible desarrollo de disfunción endotelial. Para ello evaluamos: receptores de adhesión (VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina) en la superficie celular, expresión de factor de von Willebrand (FvW), adhesión de plaquetas sobre la matriz extracelular generada (MEC) expuesta a sangre citratada, y cambios en la morfología y el ciclo celular. Utilizamos técnicas de inmunocitoquímica, *real-time PCR* y sistemas de adhesión en condiciones de flujo, así como microscopía óptica y citometría de flujo.

Resultados: La exposición de CE al medio conteniendo MC de las fracciones adipocítica y estromal resultó en un incremento en la expresión de los receptores de adhesión. La MEC obtenida en las condiciones estudiadas fue más trombogénica, con una mayor expresión de FvW. Mediante microscopía óptica se apreciaron alteraciones en el crecimiento y la morfología celular, mientras que el análisis del ciclo celular mostró un patrón heterogéneo en la fase G2+M de las CEs expuestas al MC. El MC con mayor capacidad inductora de disfunción endotelial fue el correspondiente a la fracción de estroma visceral.

Conclusión: Los resultados obtenidos muestran una clara implicación del secretoma de la fracción estromal del tejido adiposo asociado a obesidad mórbida en el inicio de la disfunción endotelial. A partir de esta evidencia, es necesario profundizar en el conocimiento de esta disfunción endotelial como factor clave en la enfermedad cardiovascular asociada a la obesidad.

Ayudas: FIS PI060260, Red Heracles RD06/009/1003.

ALTOS NIVELES DE CÉLULAS ENDOTELIALES CIRCULANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA. ESTUDIO EVOLUTIVO

COS-038

V. Martínez-Sales¹, V. Vila¹, I. Sánchez-Lázaro², L. Almenar²,
M.T. Contreras³, E. Reganon¹

¹Centro de Investigación. ²Servicio de Cardiología.

³Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Las células endoteliales circulantes (CECs) representan una población de células endoteliales diferenciadas-maduras que provienen de la descamación del endotelio de los vasos sanguíneos. Recientemente, las CECs se han identificado como marcadores de daño vascular en distintas patologías.

Objetivo: Cuantificar las CECs en sangre periférica, en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (IC), al ingreso y a la revisión de 3 meses. Estudiar la relación entre el número de CECs y los niveles circulantes de marcadores establecidos de daño vascular y angiogénesis.

Materiales y métodos: Se han estudiado 28 pacientes diagnosticados de IC al ingreso y 3 meses después. El grupo control está compuesto de 28 sujetos sanos, ajustado en edad y sexo y del mismo área geográfica que los pacientes. El aislamiento y cuantificación de las CECs se ha realizado mediante técnica inmunomagnética, utilizando el anticuerpo CD146 y la lectina-1 de *Ulex Europaeus* conjugada con fluoresceína. Como marcador de daño endotelial se valoran los niveles plasmáticos de factor von Willebrand antigénico (FvW) en un ACL6000 (Research Instrumentation Laboratory), usando partículas de látex recubiertas con un anticuerpo policlonal contra FvW. Como marcadores de angiogénesis se valoran los niveles circulantes del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de la trombospondina (TSP-1) por técnicas de ELISA.

Resultados: La distribución del número de CECs (células/mL sangre) es normal en los tres grupos estudiados (test de Kolmogorov-Smirnov). En pacientes con IC, diagnosticados por primera vez, el valor de la media del número de CECs está significativamente aumentado al ingreso en el hospital y a los 3 meses, al compararlo con el valor obtenido en el grupo control. Cuando se compara los dos grupos de pacientes se observa un aumento significativo de la CECs en el grupo de inicio del estudio. El valor de las CECs en el percentil 95 de la distribución del grupo control es 16 células/mL; esto representa que un 96% y un 73% de los pacientes de los grupos de inicio y 3 meses, respectivamente, tienen un valor de CECs que excede al percentil 95 del grupo control. La insuficiencia cardiaca se asocia con un alto número de CECs que disminuye a los 3 meses, sin alcanzar todavía los valores del grupo control. En el grupo completo estudiado, existe una fuerte correlación entre el número de CECs, los niveles circulantes de FvW ($r = 0,483$; $p < 0,0001$) y de VEGF ($r = 0,306$; $p = 0,016$). Los niveles de VEGF también se correlaciona con los de TSP-1 ($r = 0,389$; $p < 0,001$).

Conclusión: La asociación entre CECs y FvW evidencia la presencia de un daño endotelial. La insuficiencia cardiaca aguda se asocia con un alto número de CECs que disminuye a los 3 meses de tratamiento, sin alcanzar todavía los valores normales. Conselleria Sanitat GVA-AP-037/07.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

NUEVOS AVANCES EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE "BAJO RIESGO"

EL ANÁLISIS DEL TRASCRIPTOMA REVELA DIFERENCIAS BIOLÓGICAS NOTABLES ENTRE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO

COS-039

M. del Rey¹, R. Benito¹, E. Lumbreras¹, K. Mills², J. Galende³, F. Ramos⁴, A. García de Coca⁵, I. Recio⁶, A. Martín¹, N.C. Gutiérrez⁷, J.M. Hernández^{1,7}
¹Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca. ²University of Belfast, (UK). ³Hospital del Bierzo, León. ⁴Hospital Virgen Blanca, León. ⁵Hospital Clínico de Valladolid. ⁶Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila. ⁷Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Objetivo: Analizar las diferencias que existen a nivel de expresión génica entre los grupos de SMD de bajo riesgo: AR (anemia refractaria), ARS (anemia refractaria con sideroblastos), CRDM (citopenia refractaria con displasia multilineal) y síndrome 5q-, entre ellas y las médulas óseas (MO) de enfermos sin hemopatías malignas.

Material y métodos: Se analizaron un total de 134 muestras: 37 correspondían a enfermos diagnosticados de AR, 43 de ARS, 18 de CRDM y 9 de síndrome 5q-, mientras que 27 eran MO de enfermos sin hemopatías malignas, que se utilizaron como control. En todos los casos se extrajo el ARN de las células mononucleadas de la MO y se hibridó con el *array* de expresión "Human Genome (U133 Plus)" de Affymetrix. Los resultados se confirmaron por PCR cuantitativa y se analizaron e interpretaron utilizando las herramientas informáticas MeV 4.0 e Ingenuity.

Resultados: El análisis supervisado de los SMD de bajo riesgo frente a las muestras no leucémicas permitió la identificación de 1.273 genes diferencialmente expresados, de los cuales 550 estaban sobreexpresados. La expresión de 58 genes permitió diferenciar cualquiera de los subtipos de SMD de bajo riesgo de las muestras de MO no leucémicas. De los 4 grupos de SMD de bajo riesgo analizados, el que presentó diferencias más notables fue la ARS. Al comparar esta entidad con cada una de las restantes se observaba una marcada desregulación de genes implicados en el metabolismo del hierro: Además de la infraexpresión de ALAS2 e IF2AK, ya descritos en las anemias sideroblásticas, se comprobó la existencia de infraexpresión de los genes FECH, CYB5A y ABCB6. La infraexpresión de FECH da lugar a una desregulación en la última fase de formación de HEMO, la infraexpresión de CYB5A produce un defecto en el funcionamiento del citocromo B en la mitocondria, y la infraexpresión de ABCB6 da lugar a una regulación anómala de la homeostasis celular del hierro. Todo ello podría explicar el incremento de los depósitos de hierro observados en los enfermos con ARS. También se observó sobreexpresión de ETV6, TMLHE y MRPS9 e infraexpresión de SFXN1 y SLC25A37, que podrían estar influyendo en el mismo proceso. Otra de las vías que se vio alterada fue la apoptosis, la cual estaba notablemente disminuida en enfermos con ARS respecto a los enfermos con AR y los controles pero no respecto a CRDM. Había una desregulación de más de 100 moléculas implicadas en apoptosis, entre las que destacaban: CCVR1B, ALDH1A3, CD27, CD28, DDIT3, GAL e IFI16. Todas ellas desempeñan un papel como inductores de muerte celular y estaban infraexpresadas en las ARS.

Conclusión: Los 4 tipos de SMD de bajo riesgo son entidades diferenciadas, como muestra su perfil de expresión génica, característico y diferencial. La ARS es una entidad claramente distinta del resto por tener desregulación de genes que dan lugar al acúmulo de hierro en la mitocondria y presentar una disminución del nivel de apoptosis respecto de los otros SMD de bajo riesgo.

VALOR PRONÓSTICO DE LA MASA PLAQUETARIA, CLASIFICACIÓN OMS Y REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL AL DIAGNÓSTICO EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: VALIDACION IPSS

COS-040

A. Fernández, A. Jerez, M.L. Amigo, M.M. Osma, C. Castilla, F. Arriba, I. Heras, E.J. Ortuño, V. Vicente
 Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia

El índice pronóstico internacional (IPSS) en los síndromes mielodisplásicos (SMD) se basa en el porcentaje de blastos en la médula ósea, la citogenética y el número de citopenias periféricas. Estudios recientes han propuesto como factores pronósticos adicionales el requerimiento transfusional, la categoría diagnóstica según la clasificación de la OMS y también la masa plaquetaria al diagnóstico. El objetivo de nuestro estudio es validar estos factores pronósticos en nuestra población.

Pacientes y métodos: Se recogieron los datos clínicos y de laboratorio de 175 pacientes diagnosticados y seguidos en nuestro Servicio. Los datos acerca del requerimiento transfusional fueron recogidos del registro del Banco de Sangre. El índice pronóstico internacional se calculó de acuerdo con Greenberg *et al.* (*Blood* 1997; 89: 2079-88). La masa plaquetaria fue calculada según Bowles *et al.* (*Br J Haematol* 2006 Oct; 135).

Resultados: Los 175 pacientes estudiados fueron clasificados de acuerdo con los criterios de la OMS; 42 (24%) pacientes fueron diagnosticados de anemia refractaria, 13 (7,4%) de anemia refractaria con sideroblastos en anillo, 39 (22,5%) de citopenia refractaria con displasia multilineal, 4 (2,2%) de citopenia refractaria con sideroblastos en anillo, 40 (22,9%) de anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1, 27 (15,4%) de anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2, 6 (3,4%) de SMD asociado a 5q- y 4 (2,2%) de SMD inclasificable. 53 (30,3%) pacientes tenían historia transfusional previa al diagnóstico. 47 pacientes (27%) presentaban una baja masa plaquetaria al diagnóstico. En el análisis univariado, tanto el IPSS ($p < 0,001$) como la categoría en la clasificación de la OMS ($p < 0,001$), el requerimiento transfusional al diagnóstico ($p < 0,001$), una menor masa plaquetaria ($p = 0,03$) y la edad ($p < 0,001$) resultaron relacionados con una menor supervivencia. No resultaron significativos la LDH al diagnóstico, el porcentaje de eritroblastos en médula ósea y el sexo. En el análisis multivariado, sólo el IPSS (OR 2,1; $p = 0,002$) y la edad (OR 1,4; $p = 0,001$) mantuvieron la independencia pronóstica.

Conclusiones: Los datos conseguidos en nuestra serie de 175 pacientes con SMD concuerdan con aquellos que indican que el requerimiento transfusional al diagnóstico, una menor masa plaquetaria al diagnóstico y la categoría en la clasificación de la OMS se relacionan con una menor expectativa de vida. Sin embargo, nuestra experiencia también muestra un dato a nuestro parecer relevante, como es que estos hallazgos no aportan valor pronóstico añadido al IPSS.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

PAPEL DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE POEMS: EXPERIENCIA DE 4 CENTROS ESPAÑOLES

COS-041

M. Rovira¹, P. Abrisqueta¹, J. Bladé¹, M. T. Cibeira¹, R. García-Sanz², J. Martín-Sánchez², J.J. Lahuerta³, L. Escoda⁴, L. Silva¹, E. Fernández-Avilés¹, E. Carreras¹

¹Unidad de TPH. Servicio de Hematología. ICMHO. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. Servicio de Hematología. ²Hospital Clínico Universitario. Salamanca. ³Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁴Hospital Joan XXIII. Tarragona

Introducción: El síndrome de POEMS es una entidad sumamente rara caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas que secretan una proteína monoclonal habitualmente de tipo λ . La principal manifestación clínica de este síndrome es una neuropatía periférica progresiva. La radiología ósea suele mostrar lesiones escleróticas únicas o múltiples. En el primer supuesto los pacientes deben ser tratados únicamente con radioterapia localizada en la lesión. Cuando son múltiples, el tratamiento no está bien establecido pero los resultados preliminares de unos pocos grupos parecen indicar que la quimioterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP) es una de las mejores opciones terapéuticas para esta enfermedad.

Pacientes y métodos: Entre diciembre de 1999 y diciembre de 2007, 12 pacientes con síndrome de POEMS fueron tratados mediante un TASP en 4 instituciones españolas. Se trataba de 9 mujeres y 3 hombres con una mediana de edad de 53 años (rango 36-66). Todos ellos tenían neuropatía periférica y un componente M λ (IgA: en 9; IgG: en 3). Otras manifestaciones observadas fueron: lesiones osteoescleróticas (8), organomegalia (9), endocrinopatía (10), lesiones cutáneas (12); retención hídrica extravascular (8), papiledema (3) poliglobulia (2) y trombocitosis (7). Dos pacientes tenían hipertensión pulmonar y 1 una enfermedad de Castleman. Cinco pacientes no habían recibido tratamientos previos. La mediana de terapias previas fue de 1 (rango: 0-3), y la del tiempo entre diagnóstico y TASP de 4 meses (rango: 2-95). Todos ellos fueron acondicionados con melfalán-200 (11 pacientes) o melfalán-140 (1).

Resultados: No se observaron mortalidad relacionada con el procedimiento o episodios de insuficiencia respiratoria. Dos pacientes presentaron un síndrome del implante y 1 un fallo primario de implante que se resolvió con una segunda infusión en el día +26. De 8 pacientes con suficiente seguimiento para poder valorar la respuesta, 4 alcanzaron una remisión completa (RC) hematológica con inmunofijación (IF) negativa, 2 una casi-RC (electroforesis negativa pero IF+) y en 2 nos se observaban cambios en el componente M. Todos ellos mostraban mejoría significativa de las manifestaciones neurológicas así como de las restantes manifestaciones clínicas y de laboratorio. Tres pacientes que requerían silla de ruedas para su movilización podían moverse sin necesidad de ayuda. Los 2 pacientes con hipertensión pulmonar mostraban una mejoría significativa de las presiones pulmonares y estaban asintomáticos. Esta mejoría clínica se observó a los 4-6 meses del TASP.

Conclusión: Esta experiencia, aunque corta, evidencia que el TASP es una medida terapéutica de altísima eficacia en pacientes con síndrome de POEMS.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA AMILOIDOSIS PRIMARIA: RESULTADOS EN 34 PACIENTES DE UN SOLO CENTRO

COS-042

M.T. Cibeira, M. Rovira, J. Esteve, L. Rosiñol, F. Fernández-Avilés, C. Martínez, P. Marín, E. Montserrat, E. Carreras E, J. Bladé
Servicio de Hematología.
Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

Fundamentos: Los resultados del tratamiento convencional en la amiloidosis primaria (AL) son desalentadores. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP) constituye la mejor opción terapéutica para los pacientes candidatos, si bien el procedimiento se ve limitado por la elevada morbimortalidad que conlleva.

Objetivo: Analizar la evolución de una serie de 34 pacientes con AL sometidos a un TASP en un solo centro durante un periodo de 10 años.

Pacientes y métodos: La serie se compone de 34 pacientes (16 H, 18 M; edad mediana de 56 años, extremos: 33-66) que fueron tratados con un TASP entre noviembre de 1997 y septiembre de 2007. La mitad de los pacientes habían recibido quimioterapia previa por la AL. En el 65% de los casos el depósito amiloide estaba constituido por cadena ligera de tipo lambda. La mediana del número de órganos afectados fue 2 (extremos: 1-4) incluyendo riñón (27 pacientes), corazón (20), hígado (12), sistema nervioso periférico (8), sistema autonómico (6) y tracto gastrointestinal (5). El 47% de los pacientes tenían más de 2 órganos afectados. En todos los pacientes se llevó a cabo la movilización de progenitores con G-CSF solo. El régimen de acondicionamiento consistió en MEL-200 en 24 (71%) casos y MEL-140 en los 10 restantes. La mediana del intervalo entre el diagnóstico y la realización del TASP fue de 8,5 meses (extremos: 3-69).

Resultados: La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) fue del 26%. Se observó una tendencia hacia una mayor MRT en pacientes trasplantados entre noviembre de 1997 y abril de 2002 (n=14, MRT: 42%) en comparación con aquellos trasplantados más recientemente (n= 20, MRT: 15%) (p= 0,07). La tasa de respuestas hematológicas por "intención de tratamiento" fue como sigue: RC 18%, RP 15%, fracasos 32%, 26% muertes precoces y 9% pacientes no evaluables. Se observó respuesta orgánica en 13 pacientes (38%). Las medianas de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron 47 y 69 meses, respectivamente. En un análisis preliminar, a partir de los datos disponibles en los primeros 26 pacientes trasplantados, se identificaron los siguientes factores pronósticos favorables para la supervivencia: tabique interventricular < 14 mm (p= 0,03), beta₂-microglobulina normal (p=0,04) y NT-proBNP normal (p= 0,006).

Conclusiones: 1) El TASP en la AL permite obtener respuestas duraderas y una supervivencia prolongada, y 2) aunque la MRT es elevada, se observa una tendencia hacia una menor MRT durante los últimos años, lo que probablemente refleja tanto una mejor selección de pacientes como un mejor manejo general de los mismos. La afectación cardíaca constituye el factor pronóstico fundamental para la mortalidad relacionada con el procedimiento.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN TRANSFUSIÓN

INFLUENCIA DE LA FOTOINACTIVACIÓN DEL PLASMA FRESCO CON RIBOFLAVINA EN LOS NIVELES DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN

COS-043

 L. Larrea¹, M. Calabuig¹, V. Roldán², V. Vicente², R. Roig¹, J. Rivera²
¹Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. ²Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

La riboflavina o vitamina B₂ es un nutriente humano esencial requerido para mantener un normal metabolismo, crecimiento y salud. Estudios en los años 60-70 demostraron la posible utilidad de la riboflavina para inactivar virus y bacterias tras exposición a luz visible o UV. Su principal mecanismo de acción es a través de reacciones de transferencia de electrones, principalmente en ácidos nucleicos. Debido a esta especificidad, se pensó en su aplicación como agente fotosensibilizador para inactivar patógenos de los productos sanguíneos. Su buen perfil de seguridad y toxicidad hacen de la riboflavina un buen método para la inactivación de plaquetas y plasma con un único sistema.

Objetivo: Determinar la influencia del tratamiento de fotoinactivación con riboflavina (sistema Mirasol PRT) sobre los factores de coagulación presentes en el plasma fresco congelado obtenido tras fraccionamiento de sangre total con almacenamiento previo nocturno.

Métodos: El procedimiento de fotoinactivación con riboflavina más luz se realizó con el sistema MIRASOL™ para reducción de patógenos (MIRASOL PRT). Se obtuvieron 100 unidades de plasma fresco (de aproximadamente 280 mL) mediante fraccionamiento estándar, método de *buffy-coat*, de unidades de sangre total en CPD-A conservada a temperatura ambiente durante 8-12 h. Se mezclaron dos plasmas isogrupo ABO y la mezcla resultante se alicuotó en dos unidades de igual volumen. Una de ellas se inactivó con riboflavina MIRASOL y la otra sirvió como control. Inmediatamente después, se obtuvieron muestras de 1,5 mL de cada unidad, inactivada y control, y se congelaron a -80 °C hasta su análisis. Se realizó la determinación de fibrinógeno, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FXI, FXIII, antitrombina, proteína C, proteína S, α -2 antiplasmina, FvW:Ag y ADAMTS-13 con distintos métodos: ensayos coagulométricos, cromogénicos e inmunológicos en un coagulómetro automatizado ACL-Top 3G; fibrinógeno por método de Clauss; actividad ADAMTS-13 valorando en geles SDS-PAGE la acción proteolítica sobre multímeros de FvW.

Resultados: Las proteínas más sensibles a la fotoinactivación fueron el fibrinógeno, FXI, FVIII, FV y FIX, con pérdidas del 34, 32, 30, 18 y 18%, respectivamente. Los inhibidores de la coagulación, proteína S, antitrombina y proteína C mostraron caídas mínimas (3, 2 y 2%, respectivamente). La recuperación del FvW en el plasma fotoinactivado fue del 98%, y la de la actividad de la proteasa ADAMTS-13 del 93%.

Conclusión: El valor promedio de recuperación de los factores de coagulación en el plasma después del proceso de inactivación de patógenos con riboflavina fue del 88%. Los inhibidores de la coagulación muestran una excelente conservación. Estos resultados sugieren que este tipo de plasma puede ser válido para la reposición de factores en alteraciones de la coagulación y de la proteasa ADAMTS-13 en casos de púrpura trombótica trombopénica. (04515/GERM/06)

EVOLUCIÓN DE LA DONACIÓN Y TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS EN ESPAÑA (1997-2006): ¿INFLUENCIA DE LA LEUCORREDUCCIÓN UNIVERSAL?

COS-044

 J.A. García-Erce¹, M. Muñoz², A. Pereira³, B. Soria¹, M. Guillén¹, V.M. Solano¹, M. Giral⁴
¹Servicio Regional de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

²GIEMSA. Medicina Transfusional. Universidad de Málaga. ³Servicio de Hematología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Introducción: La transfusión de sangre alogénica (TSA) es un recurso cada vez más caro y limitado. La información epidemiológica de los donantes y receptores puede ser útil a la hora de planificar la producción y de evaluar su eficiencia. El suministro de sangre en Europa es muy variable, y su consumo ajustado a población varía entre países.

Objetivo: Analizar datos oficiales sobre población, donación y transfusión de componentes sanguíneos en España (1997-2006), y la posible influencia de la leucorreducción universal (LRU) en el consumo.

Método: Los datos de población se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es), y los de donación y transfusión del Ministerio de Sanidad y Consumo (Plan Nacional de Hemoterapia; www.msc.es). Para estimar el consumo, se asumió que la población de 65 años recibe el 60% de todas las TSA. Una dosis de plaqueta es igual a un pool de 5 unidades** y una unidad de plasma es igual a 250 mL***. Las tasas de donación (DON) y las de transfusión de concentrado de hemáties (CHT), plasma (TPFC) y plaquetas (TPLT) se definieron como número de unidades o dosis por 1.000 habitantes y año.

Resultados: La población aumentó un 13% (5,2 millones), sin aumento de la población \geq 65 años (16,8%); la DON, un 19% (264.788 unidades; DON media: 33,6 unidades/1.000 habitantes/año), pero la TCH aumentó un 25% (294.003 unidades). La ratio TCH/DON aumento del 84,8% al 88,8%. La autodonación cayó un 32% (9.041 U) y un 43% la tasa (del 2,01% al 1,14%). La obtención de PFC aumentó un 20% (176.066 U) –utilizándose el 42,3%–, aunque la TPFC un 19% (9.934 L), pero 5 U más por cada 1.000 habitantes. La obtención de PLT aumentó un 26% (75.375 L) –utilizándose sólo el 17% del obtenido–, aunque la TPLT un 14,5% (77.140 U), pero 1,2 U más por cada 1.000 habitantes. La TCH media durante el periodo estudiado fue de 31,4 unidades/1.000 habitantes/año, fue significativamente mayor tras la implantación de la LRU (2002-2006) que en el periodo pre-LRU (1997-2001). La TPFC y la TPLT también aumentaron post-LRU.

TABLA	Pre-LRU	Post-LR	Diferencia	P
TCH	30.1	32.5	2.5	0.001
< 65 años	14.4	15.7	1.3	0.001
\geq 65 años	108	115.	6.5	0.006
TPLT	2.7	2.9	0.2	0.024
TPFC	5.3	5.6	0.3	0.045

Conclusiones: En España las tasas DON y TCH han aumentado de forma continuada durante estos 10 años. Sin embargo, se produjo un mayor incremento del consumo tras la implantación de la LRU, tal como se ha descrito en Inglaterra o EE UU. Aunque no disponemos de suficientes datos demográficos, la reducción del contenido en Hb podría justificar, al menos en parte, el aumento de la TCH.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN HEMOPATÍAS

PROBABILIDAD ACTUARIAL DE TROMBOSIS Y FACTORES DE RIESGO PARA ESTA COMPLICACIÓN EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE 140 PACIENTES

COS-045

A. Álvarez Larrán¹, B. Bellosillo², L. Martínez Avilés², E. Gimeno¹, T. Jiménez¹, A. Salar¹,
L. Florensa², S. Serrano², C. Besses¹

¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Patología. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona

Introducción: La trombosis constituye la complicación más frecuente de la trombocitemia esencial (TE). La edad avanzada y el antecedente de trombosis son los principales factores de riesgo para el desarrollo de trombosis. Existe controversia de si los factores de riesgo cardiovascular, la leucocitosis, la trombocitosis y la carga alélica de JAK2 conllevan un mayor riesgo trombótico.

Objetivo: Determinar la probabilidad actuarial de trombosis en una serie de pacientes con TE e identificar los factores asociados al riesgo trombótico.

Pacientes y métodos: Se determinó la frecuencia y tipo de complicaciones trombóticas, en 140 pacientes (39 H/101 M) diagnosticados de forma consecutiva de TE en un solo centro. Se calculó la probabilidad de supervivencia libre de trombosis mediante Kaplan-Meier aplicándose el test de *log-rank* para la comparación de variables. Se identificaron las variables asociadas a la aparición de trombosis mediante regresión de Cox.

Resultados: Tras un seguimiento mediano de 6 años (extremos: 1-22) se observaron un total de 23 episodios trombóticos. La mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la TE y la aparición de la trombosis fue de 4,6 años (extremos: 0,5-18). La probabilidad de supervivencia libre de trombosis a los 5 años del diagnóstico de la TE fue del 88% en la serie global, del 84% en los pacientes con edad > 60 años, del 84% en los pacientes con FRCV, del 72% en los pacientes con esplenomegalia, del 55% en los pacientes con antecedente de trombosis y del 25% en los pacientes con leucocitos > 15 x 10⁹/L. El sexo, la trombocitosis > 1.000 x 10⁹/L, la LDH elevada, el estado mutacional de JAK2 y su carga alélica determinada por PCR cuantitativa no se asociaron a un mayor riesgo de trombosis. En el análisis multivariante las variables asociadas a un riesgo aumentado de trombosis fueron: la leucocitosis (OR: 6,1. IC 95%: 1,7-22,7) y la esplenomegalia (OR: 3,1. IC 95%: 1,2-8,3).

Conclusión: Los anteriores resultados indican una asociación clara entre la leucocitosis > 15 x 10⁹/L y un riesgo aumentado de trombosis. Esta variable podría constituir una indicación para la instauración de tratamiento citolítico en los pacientes con TE.

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA

COS-046

M. Vega¹, J.L. Piñana¹, J. Mateo², D. Valcárcel¹, R. Martino¹, P. Barba¹, A. Sureda¹,
A. Santamaría², J. Delgado¹, J. Briones¹, S. Brunet¹, J. Sierra¹

¹Servicio de Hematología Clínica. ²Unitat d' Hemostàsia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona

Justificación y objetivos: Las complicaciones trombóticas tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida (Alo-TIR) suelen relacionarse con accesos venosos centrales. El impacto, tiempo de presentación e incidencia de las complicaciones trombóticas en pacientes sometidos a Alo-TIR son desconocidos. Sin embargo, cuando éstas ocurren son de difícil manejo y pueden comprometer la vida de los pacientes. El objetivo de este estudio es conocer las características de los fenómenos trombóticos (trombosis de catéter, TEP, TVP) en todos los pacientes sometidos a Alo-TIR en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Hemos analizado retrospectivamente todos los pacientes que recibieron un Alo-TIR entre julio 1999 y mayo 2007 (n=195 pacientes [123 hombres y 72 mujeres]). El acondicionamiento consistió en fludarabina 150 mg/m² en combinación con busulfán 8-10 mg/kg, melfalán 140 mg/m², ciclofosfamida 5 g/m² o con dosis bajas de TBI 2 Gy. La profilaxis de la EICH consistió en ciclosporina A junto con metotrexato o micofenolato mofetilo.

Resultados: La edad mediana fue de 53 años (extremos: 17-71). El 81% recibió progenitores de donante familiar y 19% restante de donante no emparentado. Un 11% tenía antecedentes de trombosis previos al trasplante. Trece pacientes (7%) presentaron episodios trombóticos (9 relacionadas con el catéter, 3 TVP y 1 TEP). Dos de los 13 pacientes (15%) tenían antecedentes de trombosis pre-trasplante. La cifra mediana de plaquetas al diagnóstico fue de 89 x 10⁹/L (extremos: 51-235 x 10⁹/L). La mayoría (54%) de los casos aparecieron durante los 100 primeros días post-trasplante (mediana: 34 días; extremo: 0-1.300). El 61% de pacientes con trombosis presentaba EICH crónica y estaba en tratamiento con esteroides. También se observó que el 85% de estos pacientes recibieron Alo-TIR de donante femenino. En el 23% de los casos se realizó estudio de trombofilia. Las pruebas genéticas se realizaron en ADN del paciente obtenido previamente al Alo-TIR. En 2 de ellos (15%) se detectó una hiper-homocisteinemia. El 54% de los casos fue tratado con bemparina sódica s.c.

Conclusiones: Las trombosis, sobre todo las relacionadas con accesos venosos centrales, son complicaciones que se deben tener en cuenta después de un Alo-TIR, ya que se observaron en un 7% de los enfermos. Los pacientes con EICH crónica, que reciben esteroides, con una cifra de plaquetas superior a 50 x 10⁹/L y que llevan un catéter parecen tener mayor riesgo.

Comunicaciones orales seleccionadas para su presentación en el simposio

AVANCES EN HEMATIMETRÍA

UTILIZACIÓN DE REGLAS CAR (CONJUNTO ARTICULADO DE REGLAS DE DECISIÓN) EN EL FLUJO DE TRABAJO DE AUTOMATIZACIÓN Y EN LA VALIDACIÓN DE RESULTADOS

COS-047

L. Muñoz, J. Obiols, A. Cebollero, G. Perea, J. Guiu, M. Torra
Servicio de Laboratorio. UDIAT.
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Introducción: La automatización de los laboratorios ha permitido obtener resultados muy precisos y exactos con gran rapidez. El aumento de la presión asistencial y el gran volumen de muestras (incorporación de la analítica de atención primaria, aumento de la patología hematológica que requiere revisión del frotis sanguíneo, etc.) ha supuesto una carga adicional para el hematólogo responsable de la sección de automatización. Los sistemas de información (SIL) y gestión de procesos del laboratorio incorporan diferentes aplicaciones que ayudan en la optimización de los circuitos de las muestras de automatización como son la distribución y archivo de las muestras y la aplicación de las reglas CAR. Estas reglas de decisión permiten validar automáticamente o crear o anular pruebas complementarias, facilitando así la gestión de flujos de trabajo.

Objetivos: Aplicación de reglas CAR del sistema PSM (Roche) en el circuito de la hematología automatizada (hematimetría, VSG y coagulación básica) y evaluación de su utilidad en la gestión del flujo de trabajo y validación de resultados.

Material y métodos: Diariamente en nuestro laboratorio se procesan 500 muestras de hematimetría, 200 de coagulación básica y 100 VSG. Previamente a la incorporación de las reglas CAR el flujo de trabajo era el siguiente: tras el procesamiento en las muestras en los diferentes autoanalizadores, el hematólogo validaba los resultados en el SIL y generaba pruebas adicionales: repetición o generación de nuevas pruebas como tiempo de trombina (TT) o TTPA kaolin, anticoagulate lúpico, etc.; asimismo, generaba una lista con las muestras que requerían revisión morfológica. Esto suponía que después el técnico debía buscar esas muestras y realizar las pruebas necesarias, por lo que la validación final se retrasaba considerablemente.

Resultados: Actualmente hemos diseñado diferentes reglas CAR para optimizar estos circuitos. En el área de coagulación básica las reglas en función de los resultados generan automáticamente pruebas secuenciales para completar el estudio (TT, TTPA kaolin, etc.). En el área de hematimetría las reglas CAR diseñadas preseleccionan las muestras que podría ser necesaria su revisión morfológica según los valores absolutos del hemograma, alarmas de sospecha y origen de la muestra. En el área de coagulación se generan diariamente aproximadamente 10-20 pruebas adicionales automáticamente y en el área de hematimetría las reglas CAR separan unas 70 muestras, de las que finalmente se revisan al microscopio unas 15-20. Con este sistema el técnico no tiene que buscar las muestras para generar nuevas pruebas y el hematólogo dispone de más información para la correcta validación de los resultados.

Conclusiones: la implementación de reglas CAR en el área de automatización ha permitido optimizar el tiempo que el hematólogo dedica a la validación y mejorar el flujo de trabajo, con disminución del tiempo de entrega de resultados.

FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS Y EN OTRAS TROMBOPENIAS, EVALUADAS CON EL ANALIZADOR XE-5000 DE SYSMEX

COS-048

S. Gil¹, P. Palomo¹, A. Llorente¹, G. Pilar¹, E. Ojeda¹, I. Millán², R. Fores¹, J. Cartier¹, I. Vicuña¹, I. Kriskn¹, G. Bautista¹, C. Regidor¹, B. Navarro¹, A. de la Iglesia¹, I. Sanjuán¹, A. Sebrango¹, J.R. Cabrera¹, M.N. Fernández²

¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Bioestadística. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Introducción: Las plaquetas reticuladas circulantes son un indicador de la megacariopoyesis. Pueden cuantificarse en los contadores hematológicos XE5000 de Sysmex, obteniéndose la IPF expresada como % del total de plaquetas. Igualmente se obtiene la fracción de reticulocitos inmaduros (IRF), que es indicador precoz de la recuperación eritrocitaria. El IPF ayuda a diferenciar las trombopenias periféricas (IPF alto) de las centrales (IPF normal o bajo) y puede ser un indicador precoz de la recuperación de la médula ósea tras la quimioterapia o el TPH.

Objetivos: Analizar valores normales de IPF e IRF en nuestro laboratorio y la dinámica de la trombopoyesis en varias trombopenias de origen central: TPH alógenicos, autólogos y de cordón umbilical, QTP convencional en neoplasias hematológicas, y en trombopenias de mecanismo periférico.

Pacientes y métodos: Entre enero y mayo de 2008 hemos realizado, en un contador hematológico XE-5000, un hemograma casi diario a 33 pacientes (12 mujeres y 21 varones) con una edad mediana de 44 años (19-83) ingresados en nuestro Servicio: 11 TPH, 1 de ellos doble, (3 TSCU, 5 alógenicos y 4 autólogos), 15 pacientes (10 L agudas, 3 SLP, 1 mastocitosis, 1 MM) sometidos a 26 procedimientos de QTP y 7 pacientes con trombopenias periféricas (3 PTT y 4 PTF). Se han determinado los días para alcanzar un IPF > 3,50%, IPF > 4%, así como el prendimiento plaquetario, granulocitario y eritrocitario y el tiempo medio en llegar a un IRF > 10% en los diferentes grupos.

Resultados: El IPF medio normal en 50 donantes ha sido del 0,85%, y el IRF de 1,7%. En trombopenias periféricas el IPF basal medio alcanza 10,8% (6-17,9), frente a un 2,5% (0,2-9,6) en trombopenias centrales ($p < 0,00001$). En los sujetos sometidos a TPH, el tiempo medio para un IPF > 4% ha sido 16,5 días (10-27), 18,5 días (10-33) para el prendimiento plaquetario ($p < 0,05$) y 18,6 días (9-38) para el eritrocitario ($p = 0,055$). No se han hallado diferencias entre los distintos TPH, probablemente debido al escaso número de cada uno. En los sujetos sometidos a QTP el IPF > 4% se alcanzó a los 19,8 días (12-26), el prendimiento plaquetario a los 27,5 días (12-46) y el IRF > 10% a los 22,6 días (10-35). No se ha visto correlación entre el tiempo para un IPF > 3,5% o IPF > 4% y los prendimientos granulocitario y eritrocitario.

Conclusiones: El IPF es útil para diferenciar las trombopenias centrales y periféricas. Como indicador de la regeneración plaquetaria, precede al prendimiento plaquetario tanto en pacientes sometidos a TPH como a QTP.

Sesión de comunicaciones orales

LEUCEMIAS AGUDAS

CO-050

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA CON EL PROTOCOLO PETHEMA/HOVON LPA 2005 ADAPTADO AL RIESGO DE RECAÍDA INCLUYENDO ARA-C EN CONSOLIDACION

Sanz MA¹, Montesinos P², Holowiecka A³, Rayón C⁴, Milone G⁵, Vellenga E⁶, De Lisa E⁷, De la Serna J⁸, Kesnik P⁹, Rivas C¹⁰, Brunet S¹¹, León A¹², Parody R¹³, Ribera JM¹⁴, Bolufer P¹⁵
¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia; ²PALC Group, Katowice (Polonia); ³Hospital Central de Asturias, Oviedo; ⁴Fundación Buenos Aires (Argentina); ⁵University Hospital, Groningen (The Netherlands); ⁶Hospital Maastricht, Maastricht (The Netherlands); ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁸Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; ⁹Hospital General de Alicante; ¹⁰Hospital San Pau, Barcelona; ¹¹Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz); ¹²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ¹³Hospital General de Segovia; ¹⁴Hospital Nuestra Sra. de Sonsoles, Avila; ¹⁵Servicio de Biopatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia

Estudios previos del Grupo PETHEMA demostraron que, usando estrategias terapéuticas basadas en la administración adaptada al riesgo de ácido holo-trans retinoico (ATRA) combinado con antraciclinas en monoquimioterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) de nuevo diagnóstico, se obtiene una alta eficacia antileucémica con relativamente baja toxicidad y una elevada adherencia al protocolo. En julio de 2005 iniciamos un nuevo estudio (PETHEMA/HOVON LPA 2005) especialmente diseñado para mejorar la eficacia terapéutica en los pacientes de alto riesgo de recaída (leucocitos a la presentación > 10 × 10⁹/L) pretendiendo, asimismo, reducir la toxicidad y mantener la eficacia terapéutica alcanzada en los pacientes de riesgo intermedio y bajo. Hasta mayo de 2008 se han reclutado 308 pacientes que recibieron inducción con ATRA e idarubicina (AIDA). Los pacientes que alcanzaron remisión completa (RC) (91%) recibieron 3 ciclos de consolidación adaptada al riesgo de recaída (definido en Sanz *et al.* Blood 2000). Brevemente, en relación con el protocolo LPA99 usado previamente, la consolidación del LPA 2005 introdujo las siguientes modificaciones: a) pacientes de riesgo bajo: adición de ATRA a cada ciclo de consolidación (45 mg/m²/d × 15 días) y reducción de 2 dosis de mitoxantrone en ciclo 2; b) pacientes de riesgo intermedio: reducción de 2 dosis de mitoxantrone en ciclo 2; y c) pacientes de riesgo alto con menos de 60 años: adición de Ara-C en los ciclos 1 (1.000 mg/m²/d días 1-4) y 3 (150 mg/m²/8 h días 1-4) a la combinación de ATRA e idarubicina. El tratamiento de mantenimiento con ATRA, metotrexate y 6-mercaptopurina no varió en relación con los protocolos previos. En el momento del análisis (mayo de 2008), con una mediana de seguimiento de 18,5 meses (rango: 2-35 meses), se han producido 8 recaídas incluyendo 1 en sistema nervioso central (riesgo bajo: 0/54; intermedio: 5/128; alto: 3/64). Hasta el momento, 2 pacientes (1 riesgo bajo y 1 alto) han muerto por complicaciones tóxicas durante la consolidación. La supervivencia libre de recaída (SLR) a los 2 años de los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto fue de 100 ± 6%, 92 ± 4%, y 94 ± 3%, respectivamente (p = 0,31). La comparación de estos resultados con los obtenidos en el protocolo LPA99 muestran una reducción significativa de las recaídas en los pacientes de riesgo alto (SLR a los 2 años: 94 ± 3% vs. 79 ± 4%; p = 0,038). Esta mejora en la eficacia antileucémica observada con la combinación de ATRA, idarubicina/mitoxantrone y Ara-C en consolidación en los pacientes de riesgo alto, también descrita por el grupo GIMEMA, sugiere un efecto sinérgico más que un efecto aditivo de la combinación de ATRA y Ara-C, y abre nuevas perspectivas en el tratamiento de la LPA.

CO-051

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA TRATADOS CON LOS PROTOCOLOS PETHEMA LPA 96 Y LPA 99

Montesinos P¹, Rayón C², De la Serna J³, Esteve J⁴, Parody R⁵, Rivas C⁶, Bergua J⁷, León A⁸, Milone G⁹, Debén G¹⁰, Vellenga E¹¹, Sanz MA¹²
¹Hospital Universitario La Fe, Valencia; ²Hospital Central de Asturias, Oviedo; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁴Hospital Clínic i Provincial, Barcelona; ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁶Hospital General de Alicante; ⁷Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres; ⁸Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz); ⁹Fundación Buenos Aires (Argentina); ¹⁰Hospital Juan Canalejo, La Coruña; ¹¹University Hospital, Groningen (The Netherlands)

La recaída en SNC puede complicar el curso clínico de los pacientes con LPA tratados con ATRA y quimioterapia, especialmente en aquellos con leucocitos al diagnóstico ≥ 10 × 10⁹/L. Para evitar las recaídas en SNC, los protocolos para el tratamiento de la LPA con frecuencia incluyen el uso de profilaxis con quimioterapia intratecal o citarabina a altas dosis. Sin embargo, el papel de la profilaxis del SNC en LPA sigue siendo controvertido. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia y los factores de riesgo de recaída en SNC en pacientes con LPA de nuevo diagnóstico tratados con ATRA y antraciclinas en monoterapia sin profilaxis del SNC. Entre 1996 y 2005 fueron incluidos 739 pacientes en los protocolos PETHEMA LPA 96 (175 pacientes) y LPA 99 (564 pacientes). La inducción consistió en ATRA e idarubicina, alcanzando remisión completa (RC) el 91%. Los pacientes en RC recibieron 3 ciclos de consolidación consistentes en antraciclinas en monoterapia (LPA 96). La consolidación se adaptó al riesgo de recaída en el protocolo LPA 99 como sigue: i) riesgo bajo (leucocitos < 10 × 10⁹/L y plaquetas > 40 × 10⁹/L), idarubicina 5 mg/m²/d × 4 (ciclo 1), mitoxantrone 10 mg/m²/d × 5 (ciclo 2), e idarubicina 12 mg/m²/d × 1 (ciclo 3); ii) los pacientes de riesgo intermedio (leucocitos < 10 × 10⁹/L y plaquetas < 40 × 10⁹/L) y alto (leucocitos > 10 × 10⁹/L) recibieron ATRA en combinación con antraciclinas a dosis reforzadas (idarubicina 7 mg/m²/d en el ciclo 1 y 2 días, en vez de 1 en el ciclo 3). En ambos protocolos el mantenimiento consistió en quimioterapia a bajas dosis y ATRA. Medimos la incidencia acumulada (IA) de primera recaída en el SNC en los 667 pacientes que alcanzaron RC. Con una mediana de seguimiento de 83 meses, 84 pacientes presentaron recaída, 11 de ellas en el SNC (5/28 en LPA 96 y 6/56 en LPA 99). Las recaídas en SNC ocurrieron tras una mediana de 16 meses post-RC, siendo 8 aisladas en SNC y 3 concomitantes con recaída medular. Cinco de los 11 pacientes siguen vivos tras tratamiento de rescate. La IA global de recaída en SNC fue del 1,68% a los 5 años. El análisis univariante identificó los siguientes factores de riesgo: leucocitos > 10 × 10⁹/L (P<0,001), grupo de riesgo (P=0,001), hemorragia cerebral en inducción (P<0,001), LDH > normal (P=0,005), FLT3-ITD+ (P=0,01) y CD56+ (P=0,05). Se observó una tendencia en pacientes con coagulopatía (P=0,07) y LPA 96 (P=0,09). La IA en riesgo bajo, intermedio y alto fue 0%, 1,2% y 10,8% en LPA 96, y 0%, 0,7% y 3,6% en LPA 99. El grupo de riesgo y la hemorragia cerebral en inducción fueron factores independientes (P=0,0001 y P=0,006). Este estudio muestra que el grupo de riesgo y la ocurrencia de hemorragia cerebral en inducción son factores de riesgo para recaída en SNC. Debido a la baja incidencia de recaídas en el SNC, la profilaxis sistemática de la recaída meníngea no parece adecuada en pacientes con LPA tratados con ATRA y antraciclinas.

CO-049

EL GEN PRAME (PREFERENTIALLY EXPRESSED ANTIGEN OF MELANOMA) ES UN MARCADOR PRONÓSTICO DE IMPORTANCIA CLÍNICA EN LA LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

Santamaría C¹, Chillón MC², García-Sanz R³, Ramos P⁴, Peñarubia M⁵, Bernal T⁶, García de Coca A⁷, Giraldo P⁸, Alonso JM⁹, Queizán JA¹⁰, Báez A¹¹, Hernández-Ruano M¹², Balanzategui A¹³, Sarasquete ME¹⁴, Alcoceba M¹⁵, Asinari M¹⁶, San Miguel J¹⁷, González M¹⁸
¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ²Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca; ³Complejo Hospitalario de León; ⁴Hospital Universitario Río Hongo, Valladolid; ⁵Hospital Central de Asturias, Oviedo; ⁶Hospital Clínico de Valladolid; ⁷Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁸Hospital Río Carnón, Palencia; ⁹Hospital General de Segovia; ¹⁰Hospital Nuestra Sra. de Sonsoles, Avila

Fundamento: El gen *PRA*ME, identificado inicialmente en células humanas derivadas de melanoma, sólo se detecta en bajos niveles de expresión en células normales de gónadas, placenta y endometrio. Por el contrario, niveles elevados de *PRA*ME se han descrito en diversos tumores sólidos, así como en leucemias agudas (17-42% en LLA y 30-64% en LMA). Mientras que en los primeros altos niveles de *PRA*ME se asocian a un peor pronóstico, en LLA y LMA se ha descrito como un factor de buen pronóstico. Estudios preliminares han asociado sobreexpresión de *PRA*ME y presencia de t(15;17), pero se desconoce el impacto pronóstico de este gen en LPA. El objetivo del presente trabajo es evaluar el gen *PRA*ME como marcador pronóstico y de enfermedad residual mínima (ERM) en pacientes con LPA.

Metodología: Se analizó la expresión relativa del gen *PRA*ME (EP) en 125 pacientes LPA tratados según los protocolos PETHEMA-LPA96 ó -LPA99. Como control se utilizaron 10 MO de donantes sanos, así como la referencia de 213 muestras al diagnóstico de LMA no M3. 95 pacientes se mantuvieron en remisión completa (RC), 16 presentaron recaída hematológica y 14 fallecieron antes de completar el tratamiento de inducción. Para el análisis de ERM, se evaluó la EP en muestras de MO tomadas en post-inducción (n = 63), post-consolidación (n = 65), fase de mantenimiento (n = 48) y fuera de tratamiento (n = 49).

Resultados: La mediana de EP en LPA al diagnóstico fue de 191 (intervalo: 1-14.302), valor significativamente superior al observado en MO sanas (mediana: 1; intervalo: 0-6) y LMA no M3 (med 10; int 0-59531; p < 0,001). Los pacientes LPA que se mantuvieron en RC presentaron una mayor EP al diagnóstico (med 208; int 1-14.302) respecto a los pacientes que recayeron (med 40; int 1-5060; p = 0,05). Al separar todos los pacientes de LPA en baja y alta EP (con un punto de corte de 100) se observó una supervivencia libre de recaída (SLR) mayor de 5 años en pacientes con EP > 100 (86% vs. 74%; p = 0,031). Este punto de corte también seleccionó un grupo de SLR mayor de 5 años dentro de los pacientes con leucocitos < 10⁹/L (91,9% vs. 80,5% en alto y bajo EP; p = 0,032). Cuando se realizó el análisis de muestras para ERM, no se encontraron diferencias de EP en post-inducción o post-consolidación entre los pacientes en RC continua y aquellos que recayeron. Al contrario, durante la fase de mantenimiento o fuera de tratamiento los pacientes en el momento de la recaída tuvieron un aumento importante en EP (med 132; int 4-1.206). Además, en 11/13 muestras tomadas dentro de los 6 meses previos a la recaída se observó un EP > 10 (med 18; int 2-150), mientras que después de finalizada la fase de consolidación solamente 5/70 (7,1%) de las muestras de pacientes en RC tuvieron una EP > 10 (med 0,2; int 0-18).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que el gen *PRA*ME es un marcador de buen pronóstico en LPA y que su cuantificación puede servir como complemento al *PML-RARα* para el seguimiento de ERM en LPA.

ACTIVACIÓN DE LA VÍA FOSFOINOSITOL 3-KINASA/AKT Y DETECCIÓN DE SURVIVINA CITOPLÁSMICA E ISOFORMAS NUCLEARES DELTA-EX3 Y 2B EN PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

CO-052

Serrano J^[a], Serrano-López J^[a], Martín-Palanco V^[a], Hermosín L^[a], Sánchez-García J^[a], Herrera C^[a], León A^[a], Torres-Gómez A^[a]

^[a]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ^[b]Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Introducción: La activación de receptores específicos inicia diversas vías de señalización intracelular incluyendo fosfoinositol-3-kinasa/Akt (PI3k/Akt) por fosforilación Akt-Ser473 para la proliferación celular. En cambio, la survivina es una proteína inhibidora de la apoptosis, con niveles bajos en células diferenciadas, pero sobreexpresada en muchas neoplasias. Se han descrito isoformas en citoplasma y núcleo: forma survivina nativa (anti-apoptótica, 142aa), survivina-2B (pro-apoptótica, 165aa) y survivina-delta-Ex3 (anti-apoptótica, 137aa). Aquí, analizamos la expresión de dichas proteínas y su relación con características clínico-biológicas en pacientes con LAM.

Pacientes y métodos: Incluímos 55 pacientes con LAM. Mediana-edad: 62 años. Mediana-leucocitos-diagnóstico: $9,3 \times 10^9/L$. Subtipos-FAB: M0=5; M1=12; M2=13; M3=8; M4=8; M5=8; M6=1. Citogenética: t(15;17)=8, t(8;21)=2, 11q23=2, cariotipo-complejo=7, otros=8 y normal=28. Mutación nucleofosfomina (NPM1) y DIT-FLT3 se detectó en 14,5% y 10,9%. Las proteínas del citoplasma y núcleo se extrajeron mediante kit de extracción (Qiagen). Se separaron en gel-poliacrilamida (12%, Bio-Rad). Los Ac1^{os} fueron: anti-total-Akt, anti-Akt-Ser473, anti-survivalina y β -actina (Cell-Signalling), visualizándose por quimioluminiscencia y cuantificación normalizada con controles sanos. La especificidad de las isoformas se verificó mediante péptidos bloqueantes.

Resultados: Akt-Ser473 se detectó en 50% de pacientes, con niveles altos en 25%. Survivina fue detectada en citoplasma en 46,4% y en núcleo 36%. Encontramos correlación significativa de niveles Akt-Ser473 con niveles survivina-citopl (p=0,026), y correlación inversa con niveles de survivina nucleares. Los subtipos-FAB y grupos citogenéticos-favorables presentaron expresión Akt-Ser473 (p=0,016 y p<0,01) y presencia de survivina-citopl (p=0,05). Pacientes con alta expresión de Akt-Ser473 mostraron mayor tasa de RC tras un ciclo-inducción (p=0,05), con menor recaída (p=0,03) y menor mortalidad (p=0,014). Asimismo, la detección de survivina-citopl se asoció a mejor respuesta a un ciclo-inducción (p<0,01), con menos recaídas (p=0,027) y menor mortalidad (p=0,05). Las isoformas 2B y nativa no mostraron asociación estadística con variables clínico-biológicas, salvo la expresión nuclear de DeltaEx3, que implica una menor tasa RC (p=0,05). La ratio anti/proapoptosis >1 se asoció a SMD-previo (p=0,07) y a grupos citogenéticos de peor pronóstico (p=0,03) con peor RC tras un ciclo de tratamiento (p=0,03).

Conclusiones: La activación constitutiva de la vía PI3k/Akt en LAM está en relación con la presencia de survivina-citopl, asociándose a factores-pronóstico favorables. Sin embargo, la forma anti-apoptótica DeltaEx3 se asocia a mayor resistencia a tratamiento. Así, la proliferación mediada por Akt y la inhibición de apoptosis por survivina son importantes en leucemogénesis y pueden influir en el pronóstico de LAM, y convertirse en dianas terapéuticas.

LA COMBINACIÓN DEL INHIBIDOR DE HDACS, LBH589 Y DOXRRUBICINA INDUCE UN POTENTE EFECTO SINÉRGICO IN VITRO EN LMA A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE APOPTOSIS

CO-053

Maiso P^[a], Colado E^[a], Ocio EM^[a,b], Garayoa M^[a], Atadja P^[a], Pandiella A^[a], San Miguel J^[a,b]

^[a]Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC/CSIC. Universidad de Salamanca. ^[b]Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ^[c]Novartis Pharmaceuticals. New Jersey (USA)

Introducción: La combinación de citarabina con antraciclinas ha sido el estándar de tratamiento para la leucemia aguda mieloblástica (LMA) durante las últimas tres décadas. Sin embargo, alrededor de un 20-50% de los pacientes no responden a este protocolo y entre los que alcanzan una respuesta completa existe un índice de recaída de un 50%. Por este motivo, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Materiales y métodos: Líneas celulares de LMA: HEL, KG1, MV4-11 y HL60. Células procedentes de pacientes con LMA. Estudios de proliferación: MTT, Análisis del efecto de la combinación mediante Calcsyn, análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo. Apoptosis: marcaje con anexina V/PI. Pérdida del potencial de membrana mitocondrial mediante DiOC₆. Pacientes: marcaje con anexina V y tres anticuerpos monoclonales (CD33, CD34 y CD45) para diferenciar las células tumorales de las normales. *Microarrays* de expresión y Western Blot.

Resultados: La combinación de LBH589 con doxorrubicina mostró una potente actividad anti-LAM, con índices de combinación muy sinérgicos (inferiores a 0,1 en todos los casos) para todas las dosis, en líneas celulares y en células procedentes de pacientes. Además, la combinación no presentó toxicidad significativa en las células no tumorales de los pacientes analizados. El mecanismo de acción incluye parada de ciclo celular y una temprana inducción de apoptosis a través de la vía dependiente de caspasas. Mientras que 24 horas de tratamiento con cada fármaco individual no indujo ningún cambio en los análisis bioquímicos, 12 horas de tratamiento con la combinación de LBH589 y doxorrubicina fue capaz de provocar el procesamiento y activación de PARP, caspasa 3, 7, 8 y 9 y otras proteínas implicadas en apoptosis. La activación de la vía intrínseca de la apoptosis se demostró como especialmente importante en el mecanismo de acción de la combinación, ya que ésta indujo una pérdida del potencial de membrana mitocondrial, la disminución de miembros antiapoptóticos de la familia de Bcl-2 (Bcl XL y Mcl1) y el aumento de proteínas proapoptóticas (Bad y Bax). El análisis del perfil de la expresión génica de células tratadas con cada fármaco y con la combinación mostró un total de 841 genes significativamente desregulados, de los cuales, 588 eran exclusivos del tratamiento con la combinación. La clasificación de estos genes mostró un claro efecto en los grupos de apoptosis y procesamiento de ADN.

Conclusión: La combinación de LBH589 y doxorrubicina tiene un potente efecto sinérgico frente a LMA, por lo que esta combinación puede resultar un tratamiento eficaz en pacientes con LMA refractaria o en recaída.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CITOGENÉTICA FAVORABLE: IMPACTO EN EL PRONÓSTICO DE LA EDAD, CIFRA DE LEUCOCITOS, EXPRESIÓN DE BAALC Y TRATAMIENTO

CO-054

Hoyos M, Brunet S, Esteve J, Duarte R, Bueno J, Llorente A, Tormo M, Guarida R, Queipo MP, Besalduch J, García A, Torres P, Pedro C, Ribera JM, Nomdedéu JF, Sierra J; por el grupo CETLAM

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona

La utilización de dosis altas de ara-C (ADAC) en la consolidación ha mejorado el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y citogenética favorable, como la t(8;21), inv(16) o t(16;16). Todavía hay pacientes que recaen y fallecen por leucemia. Por ello, en este grupo de LMA es preciso investigar factores predictivos y explorar nuevas modalidades terapéuticas.

Objetivo: Describir las características y la evolución de los pacientes con LMA (no M3) y citogenética favorable según el MRC, tratados según los protocolos del grupo CETLAM, que incluye 21 hospitales españoles. Analizar los factores clínicos y biológicos con impacto en las recaídas y en la supervivencia.

Pacientes y métodos: Entre 1994 y 1999 se siguió el protocolo CETLAM LMA94, entre 1999 y 2003 el LMA99 y posteriormente el LMA03. Todos incluyeron quimioterapia (QT) de inducción con idarubicina, ara-C (en dosis intermedia en LMA99-03) y VP16, seguida de consolidación con mitoxantrone y dosis intermedia de ara-C. A continuación se administró QT de intensificación con ADAC. Desde 2004 se añadió G-CSG desde el día previo a la QT y hasta el último día de QT. A continuación, los pacientes con índice leucocitario bajo se trataron con la QT de intensificación antes mencionada y aquellos con índice elevado recibieron un trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica (TASP).

Resultados: Se incluyeron en el estudio 135 pacientes consecutivos (mediana de edad 41 años, extremos 16-70), 30 del protocolo LMA94, 52 del LMA99 y 53 del LMA03. La proporción global de RC fue del 87%, 83% en el LMA94, 85% en el LMA99 y 89% en el LMA03. Con un seguimiento mediano de 33 meses para los pacientes vivos, la probabilidad global de recaída es del 35% a los 3 años, la supervivencia libre de enfermedad del 58% y supervivencia global (SRV) del 61%. Los factores que en el análisis multivariado favorecieron la recaída fueron una edad superior a 50 años (RR: 2,0, p=0,039), una cifra de leucocitos al diagnóstico superior a $20 \times 10^9/L$ (RR: 4,3, p=0,001) y, en los pacientes con estudios moleculares (n=52), la expresión de BAALC superior a 40 (RR: 4,8, p=0,02). Los pacientes jóvenes y con una cifra de leucocitos inferior a $20 \times 10^9/L$ tuvieron mayor probabilidad de supervivencia. Otro hallazgo de interés fue que pacientes con leucocitosis superior a $20 \times 10^9/L$ tuvieron mejor pronóstico con el protocolo LMA03 (que incluyó TASP) que con el LMA94 o LMA99 (p=0,01).

Conclusiones: Los pacientes con LMA y alteraciones citogenéticas favorables tienen en conjunto una supervivencia superior al 60%. Los pacientes jóvenes y sin gran leucocitosis tienen mejor pronóstico. El estudio de las alteraciones moleculares complementa los factores predictivos clásicos. El autotrasplante puede ser beneficioso en los pacientes con alto riesgo de recaída.

LAS MUTACIONES DE NPM1 (NPM1MUT) Y EL ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA DUPLICACIÓN INTERNA EN TÁNDEM DE FLT3 (FLT3-ITD) DEFINEN GRUPOS DE PACIENTES CON DISTINTO PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO CITOGENÉTICO INTERMEDIO

CO-055

Pratcorona M^[a], Torredadell M^[a], Camós M^[a], Rozman M^[a], Díaz-Beyá M^[a], Carrió A^[a], Valera A^[a], Campo E^[a], Monserrat E^[a], Esteve J^[a]

^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Unidad de Hematopatología. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

Fundamento y objetivo: Las mutaciones de *NPM1* y *FLT3* definen grupos de pacientes (pts) con distinto pronóstico en la categoría citogenética de riesgo intermedio. Sin embargo, la influencia de otros factores, como la cuantificación de la mutación *FLT3-ITD*, la interacción entre *NPM1* y *FLT3-ITD* o el tratamiento post-remisión, no se conoce con precisión.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 141 pts diagnosticados de LMA en un único centro (48% M; edad 53,5, 16-76) desde 1996, con citogenética de riesgo intermedio y tratados de forma intensiva. Se analizó la presencia de *FLT3-ITD* y *NPM1mut* mediante PCR y lectura por Genescan. Se estimó la ratio entre la forma mutada y germinal de *FLT3* (*FLT3-ITD/FLT3wt*) según el área bajo la curva de ambos alelos.

Resultados: Se detectaron mutaciones de *NPM1* y *FLT3-ITD* en 56 (46%) y 48 pts (34%), respectivamente, agrupados en 3 categorías: A) *NPM1mut* sin *FLT3-ITD* (n=29, 21%), B) ausencia de mutación en *NPM1* y *FLT3-ITD* (n=49; 35%) y C) *FLT3-ITD* (n=48, 34%; 27 pts presentaban concomitantemente *NPM1mut*). Los casos *FLT3-ITD* tenían mayor recuento leucocitario (80 vs. $37 \times 10^9/L$, p < 0,05) y una mayor proporción de blastos en médula ósea (70 vs. 58%, p < 0,05). La ratio *FLT3-ITD/FLT3wt* mediana fue 0,59 (extremos 0,05-35). La tasa de respuestas completas (RC) fue 81%. No se observaron diferencias en la tasa de RC según el estado mutacional de *NPM1* y *FLT3*. Tras la RC, recayeron 53 pts, con una duración mediana de la RC de 8,5 meses (1,7-73). Las variables predictivas de recaída en el estudio multivariado fueron la categoría mutacional (A vs. B+C, p=0,035; RR=2,7, IC 95%: 1,1-6,9) y el recuento leucocitario (< 30 vs. > 30 $\times 10^9/L$, p=0,009; RR=2,2, IC 95%: 1,2-4). La supervivencia global (SG) a los 5 años fue del 37±4%. Fueron variables pronósticas de la SG la categoría mutacional (A vs. B+C, p=0,004; RR=3, IC 95%: 1,4-6,3), el recuento leucocitario (p=0,001; RR=2,4, IC 95%: 1,5-3,9) y la edad (< vs. > 60, p=0,001; RR=2,5, IC 95%: 1,4-4,3). Entre los pts con *FLT3-ITD*, los casos con ratio *FLT3-ITD/FLT3wt* inferior a la mediana y mutación de *NPM1* presentaron un riesgo de recaída inferior (probabilidad a los 2 a: 18 vs. 77%, p=0,04). Finalmente, el trasplante alógeno (alo-TPH) como estrategia post-remisión mostró un efecto beneficioso en los pts de alto riesgo molecular (grupos B+C; SG a los 5 años: 63 vs. 37%, p=0,05). Por el contrario, la SG en la categoría molecular de bajo riesgo (grupo A) fue favorable en los pts que no recibieron un alo-TPH en primera RC (SG a los 5 años: 67%±12).

Conclusiones: El estudio de las mutaciones de *FLT3* y *NPM1* añade una valiosa información pronóstica en los pts con LMA y citogenética de riesgo intermedio. Por otra parte, el efecto adverso de *FLT3* parece modulado por la cuantificación de *FLT3-ITD/FLT3wt* y la presencia concomitante de *NPM1mut*. Finalmente, el alo-TPH es la mejor opción post-remisión en los pts con factores moleculares de riesgo (*FLT3-ITD* o *NPM1* germinal).

LOS GENES PRAME Y MN1 AÑADEN INFORMACIÓN PRONÓSTICA A LOS GENES FLT3 Y NUCLEOFOSMINA EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE CARIOTIPO NORMAL

CO-056

Sanz-Santesteban C¹, Chillón MC², Pérez C³, Díaz-Medina J⁴, Ramos P⁵, García de Coza A⁶, Alonso JM⁷, Gálido P⁸, Bernal T⁹, Dieguez-Otero JC¹⁰, Quezán JA¹¹, Fernández-Abellán P¹², Baez A¹³, Peñarubia M¹⁴, Amigo ML¹⁵, Martín García-Sánchez AV¹⁶, Hernández-Ruano M¹⁷, Balarzategui A¹⁸, Sarasquete ME¹⁹, Alcoceba M²⁰, Asinara M²¹, García-Sanz R²², San Miguel J²³, González M²⁴

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ²Centro de Investigación del Cáncer Salamanca. ³Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁴Complejo Hospitalario de León. ⁵Hospital Clínico de Valladolid. ⁶Hospital Río Carrón, Palencia. ⁷Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁸Hospital Central de Asturias, Oviedo. ⁹Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ¹⁰Hospital General de Segovia. ¹¹Hospital Universitario de Alicante. ¹²Hospital Nuestra Señ. de Sonsoles, Avila. ¹³Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid. ¹⁴Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. ¹⁵Hospital Virgen de la Candelaria, Zaira

Fundamento: La LMA-CN constituye un grupo heterogéneo de LMA. En la actualidad, las duplicaciones internas en tándem del FLT3 (FLT3-ITD) y las mutaciones en *NPM* son los únicos marcadores pronósticos de consenso en LMA-CN. Otros genes tales como el *BAALC*, *EV11*, *ERG*, *MLL-PTD*, *MN1*, *PRAME* y *WT1* han sido propuestos para establecer grupos de riesgo dentro de las LMA-CN, aunque ningún estudio ha llegado a analizar en conjunto estos marcadores. El objetivo del presente trabajo es comparar la expresión de los genes anteriormente descritos y su impacto clínico en pacientes LMA-CN.

Metodología: La expresión de los distintos genes así como la detección de mutaciones en *NPM* y *FLT3-ITD* se analizó en 136 muestras de MO al diagnóstico de pacientes LMA-CN de *de novo* y en 10 muestras de MO de individuos sanos. La expresión relativa de cada gen se obtuvo mediante la fórmula $2^{-\Delta\Delta Ct}$, y para el análisis se tomó como punto de corte los cuartiles de expresión. Las mutaciones en *NPM* se detectaron por curvas de melting con posterior secuenciación, mientras que la *FLT3-ITD* se analizó por Genescan.

Resultados: Del total de pacientes, 28 fallecieron antes de alcanzar remisión completa (RC). De los 108 restantes, 59 continuaron en RC, mientras que 49 recayeron (mediana de seguimiento 16 meses, intervalo 1-69). Los marcadores asociados a menor supervivencia libre de recaída (SLR) fueron: leucocitos $> 50 \times 10^9/L$ ($p=0,003$), sexo masculino ($p=0,013$), así como la expresión alta de *ERG* (mediana [med]; $p=0,006$), alta de *EV11* (med; $p < 0,001$), baja de *PRAME* (3.º cuartil; $p=0,014$), alta de *MN1* (med; $p=0,026$) y *FLT3-ITD+* ($p=0,020$). En el análisis multivariante de supervivencia global (SG) los factores asociados a mal pronóstico fueron: edad > 60 años ($p < 0,001$), leucocitos $> 50 \times 10^9/L$ ($p=0,002$), sexo masculino ($p=0,055$) y la expresión alta de *BAALC* (med; $p=0,018$), baja de *PRAME* (3.º cuartil; $p=0,048$) alta de *MN1* (med; $p=0,052$) y *FLT3-ITD+* ($p=0,054$). Además, el análisis de 2 de los genes con mayor significancia tanto en SG como SLR (*PRAME* y *MN1*) permitió separar grupos pronósticos adicionales dentro de los pacientes dobles positivos (*NPM+/FLT3-ITD+*) o dobles negativos (*NPM^{ns}/FLT3-ITD^{ns}*) a los ya consensuados de buen (*NPM+/FLT3-ITD^{ns}*) y mal pronóstico (*NPM^{ns}/FLT3-ITD+*). En el caso de *PRAME*, se estableció uno de bajo riesgo (*NPM+/FLT3-ITD^{ns}* o alta expresión de *PRAME* en doble+/doble^{ns}) y otro de alto riesgo (*NPM^{ns}/FLT3-ITD+* o baja expresión de *PRAME* en doble+/doble^{ns}) tanto en SLR ($p=0,005$) como SG ($p=0,004$). Para el gen *MN1*, el grupo de bajo riesgo (*NPM+/FLT3-ITD^{ns}* o baja expresión de *MN1* en doble+/doble^{ns}) y el de alto riesgo (*NPM^{ns}/FLT3-ITD+* o alta expresión de *MN1* en doble+/doble^{ns}) también presentaron diferencias significativas tanto en SLR ($p=0,003$) como en SG ($p=0,004$).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que al combinar tres marcadores de impacto pronóstico (*NPM*, *FLT3* y *PRAME* [o *MN1*]) en LMA-CN se puede establecer una buena estratificación de riesgo respecto a SG y SLR.

RÉGIMEN FLAG-IDA (FLUDARABINA, ARA-C, IDARRUBICINA Y G-CSF) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO O LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE ALTO RIESGO. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

CO-058

Montesinos P, De la Rubia J, Ortí G, Montava A, Martínez D, Scaff M, Paciello M, Romero M, Sanz J, Martín G, Lorenzo I, Martínez J, Algarra L, Palau J, Sanz G, Sanz MA
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe, Valencia

Estudios preliminares han mostrado tasas de remisión completa (RC) del 47-95% en pacientes con SMD o LMA de alto riesgo sometidos a inducción con fludarabina, Ara-C, idarrubicina y G-CSF (FLAG-IDA). Estos resultados han llevado al uso generalizado de este régimen en este tipo de pacientes. Sin embargo, estos datos derivan de series relativamente pequeñas y carecen de seguimiento a largo plazo. El objetivo de este estudio es analizar los resultados del tratamiento con FLAG-IDA, en términos de RC y supervivencia a largo plazo, en una amplia serie de pacientes con LMA y SMD de alto riesgo tratados en una sola institución. Entre 1997 y 2007, 158 pacientes (mediana 60 años, rango 16-79) recibieron FLAG-IDA (fludarabina 30 mg/m² x4, Ara-C 2 g/m² x4, idarrubicina 10 mg/m² x3 y G-CSF glicosilado 300 µg/m²/d de -1 a +5). La terapia post-RC consistió en trasplante alogénico (Alo-TPH) en los pacientes elegibles, o consolidación (idarrubicina 10 mg/m² x3 y Ara-C 200 mg/m² x5) seguida de intensificación con Auto-TPH con un ciclo de carboplatino (300 mg/m² x4). La enfermedad de base fue: SMD de alto riesgo (11%), LMA secundaria a neoplasia (10%), LMA secundaria a SMD (29%), LMA refractaria a primera inducción (17%), LMA en 1.ª recaída (27%), y LMA en 2.ª o ulterior recaída (6%). La mediana de seguimiento fue de 40 meses (rango: 2-104). Calculamos la probabilidad actuarial de supervivencia global (SG), libre de enfermedad (SLE) y libre de recaída (SLR). Se obtuvo RC y remisión parcial (RP) en 84 (53%) y 19 pacientes (12%), respectivamente. Veintitrés pacientes (15%) fallecieron durante la inducción, sobre todo por infección (19 casos). Las tasas de RC en función de la enfermedad de base fueron las siguientes: SMD de alto riesgo 61%, LMA secundaria a neoplasia 73%, LMA secundaria a SMD 52%, LMA refractaria a primera inducción 54%, LMA en 1.ª recaída 49%, y LMA en 2.ª o ulterior recaída 30%. La terapia post-RC consistió en Alo-TPH en 16 pacientes (8 familiar y 8 no emparentado), Auto-TPH en 15 y quimioterapia sola en 53. La SG, SLE y SLR al año y a los 5 años en toda la cohorte fue 36% y 11%, 40% y 11%, y 51% y 23%, respectivamente. La SG al año y a los 5 años en los pacientes que obtuvieron RC, RP y resistencia fue 64% y 22%, 26% y 7%, y 4% y 0%, respectivamente ($p < 0,001$). La SLR a los 5 años en los pacientes tratados con quimioterapia sola, Auto-TPH y Alo-TPH fue 13%, 16% y 64%, respectivamente ($p=0,09$). La SLR a los 5 años en los pacientes de edad > 55 años y edad < 55 años fue 4% y 53%, respectivamente ($p < 0,001$). La SLE a los 5 años en los pacientes tratados con quimioterapia sola, Auto-TPH y Alo-TPH fue 7%, 13% y 35%, respectivamente ($p=0,22$). Nuestros resultados confirman la aceptable toxicidad y alta tasa de RC observada con FLAG-IDA en pacientes con SMD o LMA de alto riesgo. Este régimen puede ser un puente hacia el Alo-TPH, que parece ser la terapia post-RC con mayor capacidad curativa en estas circunstancias.

EL GENOTIPO DE CTLA-4 CONDICIONA EL RIESGO DE RECIDIVA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN REMISIÓN COMPLETA POST-QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

CO-057

Pérez-García A, Brunet S, Berlanga JJ, Nomdedéu J, Guardia R, Esteve J, Hoyos M, Ribera JM, Bueno J, Tormo M, Pedro C, Llorente A, Heras I, Besalduch J, Bargay J, Torres P, Queipo de Llano MP, Martí-Tutusa JM, Sierra J, Gallardo D
Grupo Cooperativo para el Estudio y Tratamiento de la Leucemia Aguda y Mielodisplasia (CETLAM)

Fundamentos y objetivos: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) es una molécula clave en la inhibición de las respuestas mediadas por los linfocitos T citotóxicos y asociada a procesos de tolerancia inmunológica. Se ha descrito que el genotipo CT60 AG/GG en el gen de CTLA-4 se asocia con aparición de enfermedades autoinmunes y, por lo tanto, con menor tolerancia inmunológica. El objetivo de este estudio fue determinar si el polimorfismo CT60 (A/G) del gen CTLA-4 de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) tenía alguna influencia sobre la incidencia de recidivas.

Pacientes y métodos: Se incluyeron en el estudio 198 pacientes entre 18 y 60 años, diagnosticados de LAM *de novo* y tratados con un mismo protocolo (CETLAM LAM'03) entre los años 2003 y 2007. Se genotiparon los pacientes para el polimorfismo CT60 mediante PCR-RFLP. El análisis estadístico para recidiva se hizo mediante análisis de incidencia acumulada con riesgos competitivos, mientras que para la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años se hizo mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariante se usó el método de Cox.

Resultados: De los 198 pacientes, 143 alcanzaron la remisión completa tras tratamiento de inducción. Los pacientes con genotipo CT60 AA presentaban una peor SG a 5 años en comparación con los pacientes con genotipo AG/GG (39,4% vs. 68,4%; $p: 0,013$). En el análisis multivariante, CT60 fue identificado como factor de riesgo independiente para SG ($p: 0,004$; HR: 2,80, IC 95%: 1,39-5,64). La SLE también fue inferior para los pacientes con genotipo CT60 AA (32,3% vs. 54%; $p: 0,004$). Estos descensos en la SG y la SLE fueron mediados por una mayor incidencia de recidiva en los casos con genotipo CT60 AA (62,4% vs. 40,7%; $p: 0,002$). El análisis multivariante mostró al genotipo CTLA-4 CT60 como factor de riesgo independiente para recidiva ($p: 0,004$; HR: 2,64, IC 95%: 1,36-5,14).

Conclusiones: Este es el primer estudio que encuentra asociación entre polimorfismos en el gen CTLA4 y la incidencia de recidiva en pacientes con LAM que hayan conseguido la RC con la quimioterapia de inducción, sugiriendo que la inmunidad del paciente puede jugar un papel en controlar o erradicar la enfermedad mínima residual.

Sesión de comunicaciones orales

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

EL ANÁLISIS DE DELECCIONES HOMOCIGÓTICAS IDENTIFICA GENES IMPORTANTES EN MIELOMA MÚLTIPLE

Leone PE, Walker BA, Dickens NJ, Jenner MW, Johnson DC, González D, Ross FM, Davies FE, Morgan GJ
Servicio de Hematología Oncológica.
Institute of Cancer Research, London (UK)

CO-059

Las delecciones homocigóticas (DH) son importantes en líneas celulares de cáncer y tienen una distribución no aleatoria en el genoma. En este estudio hemos determinado la frecuencia y distribución de DH, junto con los genes afectados por la delección, en 73 pacientes de mieloma múltiple utilizando los *arrays* de mapeo genético 500K SNP GeneChip (Affymetrix). Consideramos una estrategia de análisis de DH altamente sensible, identificando regiones con un número de copias cromosómicas (CN) CN = 0 en al menos 4 SNP adyacentes. El análisis se realizó de forma manual y automática. De los 73 casos, 61 tuvieron al menos una DH con una media de 110 regiones delecionadas (rango: 1-985). Las delecciones tuvieron un tamaño medio de 20,6 Kb (rango: 25b-8,9 Mb). Con el fin de reducir la complejidad de los datos generados, se descartaron las delecciones presentes solamente en un caso y las demás delecciones fueron filtradas utilizando los datos de los *arrays* de expresión U133 Plus 2.0. Los genes pasaron el criterio de filtrado al tener un nivel de expresión inferior a la expresión media de todas las muestras. Así, 50 de los 73 casos (69%) presentaron DH que afectaron a la expresión de genes. Las DH se identificaron en todos los grupos moleculares de mieloma y se localizaron en los cromosomas 1p, 6q, 8p, 11q, 12p, 13q, 14q, 16q, 20 y 22q, los cuales se encuentran en regiones con frecuentes pérdidas de heterocigosidad. Aunque se detectaron delecciones en el cromosoma 13, ninguna involucró al locus de *RB1*. También se identificaron delecciones de varios microRNA localizados en los cromosomas 6, 13 y 22, indicando que éstos podrían ser importantes en mieloma. Los genes *BIRC2* y *BIRC3*, inhibidores de la vía NF- κ B también se encontraron delecionados homocigóticamente. Una de las regiones más frecuentes con delección homocigótica fue 1p32.3, en la cual se encuentran los genes *CDKN2C* y *FAF1*, potencialmente relevantes en mieloma. *CDKN2C* cumple un papel importante en el ciclo celular, y *FAF1* es un regulador de NF- κ B, el cual también induce apoptosis a través de la vía de FAS. La delección de 1p32.3 es un marcador pronóstico importante (supervivencia media de 19 meses vs. 33 meses, $P = 0,003$). Finalmente, hemos comenzado los estudios de validación de las regiones con DH a través de la PCR cuantitativa. En conclusión, la estrategia de integrar los datos de los *arrays* de mapeo genético con los de expresión ha permitido concentrarse en los genes, en los cuales su nivel de expresión ha sido afectado por la delección, y por lo tanto dichos genes son importantes en la patogénesis de mieloma.

CAMBIOS EN LA DISTRIBUCIÓN DE LAS POBLACIONES B CIRCULANTES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE QUIRESCENTE INCLUIDOS EN EL ENSAYO CLÍNICO QUIREDEX

CO-060

Pérez-Andrés M^[a,b], Paiva B^[c], López-Corral L^[d], Almeida J^[e], Vidriales MB^[b,c], Mateos MV^[b,c], De la Rubia J^[d], Hernández MT^[e], San Miguel JF^[b,c], Orfao A^[a,b], para el Grupo Cooperativo PETHEMA ^[a]Servicio General de Citometría. Universidad de Salamanca. ^[b]Centro de Investigación del Cáncer (CIC, IBMCC USAL-CSIC). Salamanca. ^[c]Hospital Universitario de Salamanca. ^[d]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[e]Hospital Universitario de Canarias

Aunque la célula tumoral en mieloma múltiple (MM) es la célula plasmática (CP), podría existir un precursor clonal más inmaduro presente en el compartimento de células B de sangre periférica (SP). Nuestro objetivo es analizar los posibles cambios en las subpoblaciones de linfocitos B (LB) circulantes en los pacientes con MM quiescente (MMQ) incluidos en el ensayo clínico Quiredex a los que había correspondido la opción de tratamiento (lenalidomida + dexametasona). Como grupo control, se estudiaron las SP de 15 voluntarios sanos mayores de 60 años.

Se analizaron muestras de SP en 13 pacientes con MMQ en el momento de su inclusión en el ensayo Quiredex, y en 9 de ellos se realizó un nuevo análisis tras 3 meses de tratamiento. El análisis multiparamétrico mediante citometría de flujo empleando 8 colores simultáneamente identificó CP circulantes y permitió analizar las siguientes subpoblaciones B: LB inmaduros, *naïve*, células de memoria y linfoplasmocitos (LP), distinguiéndose en las dos últimas tipos IgM, IgG e IgA. En todos los casos se adquirieron un mínimo de $1,5 \times 10^6$ células totales de SP.

Nuestros resultados mostraron que no había diferencias significativas en la distribución de estas subpoblaciones B en los pacientes con MMQ en situación basal respecto a los voluntarios sanos. Sin embargo, en 8 de los 13 pacientes se detectaban CP clonales (rango: 100-1.500 CP/mL), mientras que en ningún caso del grupo control se identificaron CP circulantes. A los 3 meses de tratamiento, se observó un descenso significativo ($p < 0,05$) del número absoluto de células B circulantes (medianas: 72.000 vs. 42.000 cels./mL pre- y post-tratamiento, respectivamente), sin diferencias en el número total de leucocitos. Este descenso afectaba tanto a los LB inmaduros (mediana: 2100 vs. 0 cels./mL) como a los LB *naïve* (medianas: 47.000 vs. 30.000 cels./mL) y las células de memoria (medianas de 22.000 vs. 11.000 cels./mL). Es interesante señalar que sólo en un caso se detectaron CP circulantes tras el tratamiento. Por el contrario, el número absoluto de LP circulantes aumentaba significativamente ($p < 0,01$) tras el tratamiento (medianas: 611 vs. 2.700 cels./mL). Cuando se analizaron separadamente las proporciones de LP IgG e IgA en situación basal y tras 3 meses de tratamiento considerando el tipo de CM que presentaban los pacientes, se observó un incremento en la proporción de LP que expresaban el mismo isotipo de Ig detectada tanto en los MMQ con CM IgA (mediana: razón IgA/IgG de 7 vs. 21), como en los MMQ con CM IgG (mediana: razón IgA/IgG de 17 vs. 6).

Aunque nuestros resultados son muy preliminares, podemos concluir que el análisis detallado de las poblaciones B en SP muestra cambios en su distribución tras el tratamiento, siendo especialmente interesante debido a que corresponden en la diferenciación B a poblaciones inmediatamente anteriores a la CP, el aumento de LP que expresan el mismo isotipo de cadena pesada que las células mielomatosas.

IMPACTO DE LA EDAD EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS DENTRO DE UN PROTOCOLO DE DOBLE TRASPLANTE. RESULTADOS DEL ESTUDIO PROSPECTIVO (GEM-00) DEL GRUPO ESPAÑOL DE MIELOMA

CO-061

García A, Sureda A, Canals C, Lahuerta JJ, De la Rubia J, García-Sanz R, Martínez R, García-Laraña J, De Arriba F, Ribera JM, Hernández MT, Escoda L, Carrera D, Terol MJ, Besalduch J, Casado F, Palomera L, Bladé J, San Miguel JF
Grupo Español de Mieloma (GEM)/PETHEMA. Apoyado por la Red de Cáncer (Programa de Mieloma) Raíces/Así

Objetivos: Analizar el impacto de la edad al momento del diagnóstico en pacientes (pcs) diagnosticados de mieloma múltiple (MM) tratados con un protocolo intensivo de doble trasplante (GEM-00).

Pacientes y métodos: El protocolo prospectivo GEM2000 está basado en la administración de quimioterapia (QT) de inducción (VBCMP/VBAD) seguida de un 1.º trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) y un 2.º trasplante (TASPE o trasplante allogenico con acondicionamiento de intensidad reducida) en aquellos pacientes que no conseguían una remisión completa (RC) después del primero. 1.060 pcs (grupo A: < 60 a, 538; grupo B: \geq 60 a, 522) fueron incluidos. Al diagnóstico, sólo el ECOG (ECOG 2-4: grupo A: 42% vs. grupo B: 48%, $p = 0,036$) y las cifras de albúmina (albúmina < 3,5 g/dL: grupo A: 39% vs. grupo B: 46%, $p = 0,049$) fueron estadísticamente diferentes. En los 242 pcs de los que se disponía información acerca de la citogenética (grupo A: $n = 122$ y grupo B, $n = 120$) la incidencia de traslocaciones IgH y de la delección del gen del Rb fue superior en el grupo A (43% vs. 30%, $p = 0,033$, y 48% vs. 35%, $p = 0,038$, respectivamente).

Resultados: El cumplimiento del protocolo fue inferior en el grupo B tanto en el 1.º TASPE [27% (> 60 a) vs. 14% (< 60 a, $p < 0,001$)] como en el segundo [39% (> 60 a) vs. 56% (< 60 a), $p = 0,001$]. La tasa de respuestas tras las diferentes fases del protocolo no fue diferente entre ambos grupos (QT: RC(IF-) 9% (< 60 a) vs. 12% (> 60 a); respuesta al 1.º TASPE: RC(IF-) 28% (< 60 a) vs. 25% (> 60 a); respuesta al 2.º TASPE: RC(IF-) 6% (< 60 a) vs. 1,5% (> 60 a)). La mortalidad relacionada con el procedimiento (MRP) no mostró diferencias ni tras la QT de inducción (0% (< 60 a) vs. 0,2%, $p = 0,47$) ni tras el 2.º trasplante (5,7% vs. 11,1%, $p = 0,3$). Si fue superior tras el primero en el grupo B (3% (< 60 a) vs. 6%, $p = 0,055$). Tras una mediana de seguimiento de 39 (35-43) meses, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) a 3 a para la serie global fue del 71% y 53%, respectivamente. Tanto la SG como la SLE fueron significativamente superiores en el grupo A [SG: 73% (grupo A) vs. 69% (grupo B) a 3 años, $p = 0,003$] y [SLE: 59% (grupo A) vs. 47% (grupo B) a 3 años, $p < 0,001$]. El análisis multivariado de factores pronósticos mostró la edad como factor independiente, así como el componente monoclonal IgA, hipercalcemia, LDH alta, ECOG elevado y tener 2 o más alteraciones citogenéticas.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la edad avanzada se asocia a un peor cumplimiento de cada una de las diferentes fases de este protocolo. Los pacientes mayores no presentan características clínicas y analíticas significativamente adversas al diagnóstico; sin embargo, la edad es un factor pronóstico negativo independiente tanto para la SG como para la SLE.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES > 65 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO: ¿QUÉ PAREJA ES MEJOR PARA BORTEZOMIB: UN ALQUILANTE O UN INMUNOMODULADOR?

CO-062

Mateos MV, Oriol A, Martínez J, De Paz R, Terol MJ, Bengoetxea E, Martínez R, Palomera L, García-Laraña J, Martín García-Sánchez A, Hernández JM, De Arriba F, Rámila E, Martín Mateos ML, González Montes Y, Boixadera J, Bargay J, Navarro I, Conde E, Sureda A, Conde E, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel JF *PETHEMA/Grupo Español de Mieloma (GEM)*

Los nuevos agentes han hecho que MP ya no sea el estándar para pts con MM no candidatos a trasplante. Bortezomib y talidomida más MP (V-MP y MP-T) han demostrado ser superiores a MP. Estudios piloto han observado que la combinación V más una droga inmunomoduladora (IMiD) es eficaz. Por ello resulta muy atractivo evaluar que es mejor añadir a un inhibidor de proteasomas: un alquilante o un IMiD. Para aclarar esta incógnita se ha diseñado el presente ensayo que comparará el esquema V-MP con V-TP en eficacia y seguridad en pts ≥ 65 con MM de nuevo diagnóstico. **Métodos:** Los pts fueron aleatorizados a recibir 6 ciclos de inducción V-MP o V-TP. V-MP consistió en 1 ciclo de 6 semanas de duración de V a dosis estándar los días 1, 4, 8 y 11, 22, 25, 29 y 32, en combinación con MP a dosis de 9 y 60 mg/m² los días 1-4. Los 5 ciclos siguientes fueron de 5 semanas, administrando bortezomib semanalmente. V-TP fue idéntico a V-MP, salvo la sustitución de melfalan por T, a dosis máxima de 100 mg. Tras la inducción, los pts fueron aleatorizados a mantenimiento con V más prednisona o VT durante 3 años. **Resultados:** Entre abril de 2006 y marzo de 2008, se han incluido 188 de los 260 pts planeados, 91 en V-MP y 97 en V-TP. Las características basales fueron similares. 64 y 63 pts son evaluables para eficacia en V-MP y V-TP, respectivamente. La tasa global de respuestas (\geq RP) tras el 1.º ciclo de tratamiento fue similar en ambos grupos (V-MP 65%, V-TP 70%), así como tras 6 ciclos (V-MP 89%, V-TP 97%); tampoco se han observado diferencias en las RC/nCR (V-MP: 44%, V-TP 51%). La respuesta fue rápida: con 2 ciclos el 85 y 100% de los pacientes en V-MP y V-TP, respectivamente, alcanzaron la primera respuesta. 188 pacientes son evaluables para seguridad. La incidencia global de acontecimientos adversos (AAs) fue similar, aunque hubo más AAs serios en V-TP (26% vs. 18%). La toxicidad hematológica \geq G3 fue más elevada en V-MP (neutropenia 33% vs. 19%, trombopenia 21% vs. 10%), mientras que las infecciones \geq G3 fueron más elevadas en el grupo V-TP (12% vs. 2%), y la toxicidad cardiaca (11% vs. 0%). La neuropatía periférica \geq G3 fue idéntica en ambos grupos (9%) así como los fenómenos trombóticos (V-MP 2%; V-TP 4%). 3 pts (3%) en el grupo V-MP y 12 (12%) en el grupo V-TP discontinuaron del ensayo debido a toxicidad. La mortalidad fue similar en ambos grupos (V-MP 4% y V-TP 6%). **Conclusiones:** Los resultados preliminares indican que tanto el agente alquilante melfalan como el inmunomodulador talidomida son una buena pareja para bortezomib, sin observarse diferencias en la eficacia entre los dos esquemas propuestos. La incidencia de toxicidad hematológica es mayor en V-MP, mientras que la no hematológica es superior en V-TP, lo cual se refleja en un mayor número de acontecimientos adversos así como discontinuaciones.

LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA MÉDULA ÓSEA DEL DÍA +100 ES EL FACTOR PRONÓSTICO MÁS IMPORTANTE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A AUTOTRASPLANTE

CO-063

Vidaliés MB, Tava B, Carverro J, Manco G, Pérez J, Montalbán MA, Sureda A, Montejano L, Gutiérrez N, García-Coca A, Heras N, Mateos MV, López-Berges C, García-Bayona R, Galende J, Hernández J, Palomera L, Carrera D, Martínez R, De la Rubia J, Martín A, Bladé J, Lahuerta JJ, Oriol A, San Miguel JF *GEM/PETHEMA, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, CIC USAL-CSIC, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Hospital de la Santa Cruz y San Pau, Barcelona, Hospital de Valladolid, Centro Hospitalario de León, Hospital General de Castellón, Hospital del Bierzo, León, Hospital General de Segovia, Hospital Universitario Lezano Blesa, Zamora, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Hospital Virgen de la Candelaria, Zamora, Hospital Clínico Provincial, Barcelona, Hospital Clínico Universitario de Salamanca*

El mieloma múltiple (MM) es en la actualidad una enfermedad incurable en la que el trasplante autólogo se ha convertido en una terapia estándar en sujetos < 65 años. Sin embargo, el tiempo hasta la progresión es variable, por lo que se precisan técnicas sensibles que identifiquen pacientes con distinto riesgo de progresión que permitan adaptar estrategias de consolidación/mantenimiento. En el presente trabajo se evalúa el impacto pronóstico de la detección de enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría de flujo en la médula ósea del día +100 en 295 pacientes con MM sometidos a autotrasplante (Trx), tratados según el protocolo GEM-2000. La detección de EMR a los 3 meses post-Trx demostró ser de gran utilidad para la estratificación pronóstica de estos enfermos. Así, los pacientes EMR- (n=125) tenían una SLP y SG significativamente más larga que los casos EMR+ (n=170) (medianas de 71 vs. 37 meses, p < 0,0001; y no alcanzada vs. 89 meses, p=0,002, respectivamente), con una tasa de SLP a los 5 años de 60% vs. 22% para pacientes EMR- vs. EMR+ (p < 0,0001). Además, cuando se seleccionaron los casos en RC (IF-negativa) en el día +100 post-Trx (n=147), se confirmó que la detección de EMR discriminaba pacientes con diferente pronóstico (SLP a 5 años de 62% vs. 30%, p < 0,0001; y SG de 87% vs. 59%, p=0,009, para pacientes EMR- vs. EMR+, respectivamente). Y más aún, cuando se consideraron conjuntamente la EMR y la IF en el día +100 post-Trx, los pacientes EMR-IF- eran los de mejor pronóstico, seguidos de los IF+EMR-, y por último los IF+EMR+, con medianas de SLP de 71, 65 y 37 meses, respectivamente (p = 0,0002), lo que indica que la detección de EMR+ mediante CMF discrimina grupos de riesgo mejor que la IF. El análisis multivariante mostró que la detección de EMR+ en la MO del día +100 post-trasplante era el factor pronóstico independiente más importante tanto para la SLP (razón de riesgo 3,64; p = 0,002), como para SG (RR: 2,02; p = 0,02). Otros factores seleccionados fueron la citogenética para SLP y la edad para OS. Finalmente, se analizó un subgrupo de pacientes (n=157) en los que se disponía de información sobre EMR pre- y post-T, observándose que los pacientes más "quimiosensibles" (EMR- pre- y post-trasplante) eran los de mejor pronóstico, seguidos de los que mejoraron su respuesta con el trasplante (EMR+ pre y EMR- post), y por último los más "quimioresistentes" (EMR+ pre y post), con SLP a los 5 años de 80%, 57% y 25% (p = 0,0001), y SG de 100%, 78% y 59% (p = 0,06), respectivamente. Nuestros resultados demuestran la gran utilidad de la evaluación de EMR mediante CMF en pacientes con MM, lo que justificaría su inclusión como nuevo criterio de respuesta al tratamiento y el diseño de estrategias de consolidación/mantenimiento en función de la EMR.

POLIMORFISMOS EN EL GEN DEL CITOCROMO P450 CYP2C8 PREDICEN LA APARICIÓN DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON BIFOSFONATOS: RESULTADOS DE UN ANÁLISIS DE GENOTIPADO MASIVO

CO-064

Sarasquete M^{1,2}, García-Sanz R^{1,2,3}, Malm L⁴, Alcoceba M⁵, Chillón MC⁶, Balanzategui A⁷, Santamaría C⁸, Asinán M⁹, Rosillo L¹⁰, de la Rubia J¹¹, García-Navarro F¹², Hernández M¹³, Lahuerta JJ¹⁴, Alegre A¹⁵, Monzo E¹⁶, García-Frade J¹⁷, González M^{18,19}, San Miguel JF^{20,21}

¹Servicio de Hematología, Unidad de Biología Molecular y HLA, Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ²Centro de Investigación del Cáncer (CIC), Salamanca. ³BMCC (USAL-CSIC). ⁴Grupo Español de Mieloma GEM/PETHEMA. ⁵Red Española de Mieloma (GEM) (G05/136)

Introducción: El empleo de bifosfonatos (BF) en el tratamiento de lesiones óseas del mieloma múltiple (MM) se asocia con la aparición de osteonecrosis mandibular (ONM). El origen de esta complicación es multifactorial, habiéndose descrito varios factores de riesgo: intervenciones dentales, tipo de BF (ácido zoledrónico), el tratamiento prolongado y el uso de talidomida. Aparte de estos factores ambientales, también podrían estar involucrados factores genéticos que aún no han sido estudiados.

Objetivo: Determinar el papel de los factores genéticos en la aparición de la osteonecrosis mandibular relacionada con BF.

Metodología: De 675 pacientes con mieloma múltiple incluidos en el protocolo GEM-2000 que recibieron BF se seleccionaron para el análisis muestras de 22 pacientes que desarrollaron ONM y de 65 MM sin ONM (grupo control). El análisis de genotipado masivo se llevó a cabo empleando el chip de Affymetrix (GeneChip Mapping 500K), que permite caracterizar 500.568 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).

Resultados: Las características clínico-biológicas de los pacientes, la respuesta al tratamiento y las tasas de supervivencia fueron similares en ambos grupos. El análisis de genotipado masivo mostró que 4 SNPs (rs1934951, rs1934980, rs1341162 y rs17110453), todos ellos localizados en el gen que codifica para el citocromo P450, subfamilia 2C, polipéptido 8 (CYP2C8), presentaron una distribución estadísticamente significativa diferente entre los MM con ONM y el grupo control (p=1,07 x 10⁻⁵, p=4,231 x 10⁻⁶, p=6,22 x 10⁻⁶ y p=2,15 x 10⁻⁵, respectivamente). El SNP rs1934951 se asoció significativamente con la ONM incluso después de la corrección de Bonferroni (p=1,07 x 10⁻⁵, corregida = 0,02; odds ratio [OR] = 12,75, intervalo de confianza 95% CI = 3,7-43,5), mostrando una mayor frecuencia del alelo T en los pacientes con ONM (47,5% vs. 12,5%). Además, el genotipo heterocigoto CT estuvo presente en el 66% de los casos frente a un 25% en los controles, mientras que el genotipo homocigoto CC fue más frecuente en los controles, 75% vs. 19%. Por otra parte, los pacientes homocigotos TT estuvieron presentes exclusivamente en el grupo de MM con ONM (14,3% vs. ausencia). El citocromo CYP2C8 está implicado en rutas metabólicas relacionadas con vasculogénesis (la ONM es una necrosis avascular) y síntesis de colesterol (ruta inhibida por los BF), mecanismos ambos que podrían intervenir en la aparición de la ONM tras BF.

Conclusiones: Éste es el primer trabajo que analiza medio millón de SNPs en dos grupos de MM homogéneamente tratados para valorar el papel de los factores genéticos en la aparición de la ONM después del tratamiento con bifosfonatos. Nuestros resultados sugieren que la presencia del alelo T del SNP rs1934951 en el gen CYP2C8 es un factor de riesgo para el desarrollo de ONM asociada al tratamiento con bifosfonatos.

HISTORIA NATURAL DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE p53 AL DIAGNÓSTICO

CO-065

De Laiglesia A¹, García Vela JA^{1B}, Gómez-Lozano N^{1B}, Navarro B^{1B}, Sebrango A^{1A}, López Rubio M^{1B}, Ferrer S^{1B}, Sánchez Godoy P^{1B}, Carbonell E^{1B}, Martínez R^{1B}, Penalver J^{1B}, García Marco JA^{1B}

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^{1B}Por el grupo GLIMCE para el diagnóstico de Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

La disfunción del gen TP53 constituye uno de los factores adversos más importantes en la LLC, asociándose a mayor agresividad de la enfermedad, resistencia a alquilantes y análogos de purinas, así como a menor supervivencia. La incidencia de delección de p53 (delp53) en la LLC es del 5-10% al diagnóstico, y del 30% en LLC refractaria, con una supervivencia media de 3 años. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que determinen el impacto de la disfunción de p53 al diagnóstico de la enfermedad.

Objetivo: Estudiar de forma prospectiva la historia natural de la LLC en pacientes (ptes) con disfunción de p53 al diagnóstico en una serie de 446 ptes consecutivos.

Material y métodos: Analizamos las características al inicio y la evolución de la enfermedad en un grupo de 42 ptes diagnosticados de LLC con disfunción p53 de 01/97 a 01/08 en hospitales del grupo GLIMCE. Los datos se recogieron en una base creada para analizar las características clínico-biológicas al diagnóstico y durante la evolución.

Se compararon con datos de 404 ptes sin delp53, agrupados independientemente de otras alteraciones.

Las alteraciones genéticas se evaluaron por bandas-G y FISH. Las mutaciones de p53 se analizaron por secuenciación directa.

Resultados: La incidencia de delp53 al diagnóstico fue de un 9%(42/446). Características del grupo de ptes con delp53: edad mediana 65 años (rango: r45-80); estadio Binet A57%, B35%, C9,5%; alteraciones genéticas adicionales 78,6%(med 2 alteraciones por FISH, +12, mutaciones p53, cariotipo complejo). De estos ptes, 9 no precisaron tratamiento (trto), siendo en este subgrupo la edad mediana de 75 años (r56-80). Los 33 (78,5%) que precisaron trto lo iniciaron tras 6,5 meses del diagnóstico (mediana: r0,2-87) comparado con 15 meses en ptes sin delp53 (p=0,007). Recibieron una mediana de 3 trtos (r1-6), muchos con esquemas basados en inmunoterapia (14 recibieron alemtuzumab, 12 rituximab). Un pte fue tratado con trasplante autólogo, y 5 ptes con trasplante alogénico. De los 42 ptes estudiados, 22 fallecieron (52,4%), 15 por progresión, 5 por causas relacionadas con tratamientos, 2 por causas ajenas a la LLC. La mediana de seguimiento fue de 55 meses (r2,3-126). La supervivencia global fue de 48 meses, comparada con una supervivencia mediana no alcanzada en ptes sin delp53 (p < 0,0001). En el grupo de ptes sin delp53 de novo, con mediana de edad de 67 años (r32-91), sólo requirió un 41%, con una mediana de 2 trtos (r1-8). De este grupo fallecieron 96 ptes (21%), sólo 56 (12%) por causas relacionadas con la enfermedad. La mediana de seguimiento fue de 63,6 meses (r4-136).

Conclusión: La disfunción de p53 al diagnóstico en ptes con LLC y menores de 65 años determina una evolución de la enfermedad más agresiva, con necesidad de trto precoz, mayor tasa de refractariedad, a pesar de la utilización de inmunoterapia y con impacto adverso en la supervivencia. Sin embargo, los ptes mayores de 70 años con disfunción p53 parecen presentar una evolución clínica más estable.

EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B EL PORCENTAJE ELEVADO DE PÉRDIDAS EN EL CROMOSOMA 13q14 SE ASOCIA CON UNA MENOR SUPERVIVENCIA Y TIEMPO HASTA LA PROGRESIÓN

CO-066

Hernández JA¹, Rodríguez A², González M³, Sandoval V⁴, Romero M⁵, Pozo M⁶, Martín-Núñez G⁷, García de Coca A⁸, Fisas R⁹, Galende J¹⁰, Recio J¹¹, Ortúño P¹², García J¹³, Hernández JM¹⁴
¹Servicio de Hematología. ²Hospital Infanta Leonor. Madrid. ³IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. ⁴Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁵Hospital Virgen Blanca. León. ⁶Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. ⁷Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres). ⁸Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ⁹Hospital General de Segovia. ¹⁰Hospital del Bierzo. León. ¹¹Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. ¹²Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Fundamento: Las alteraciones citogenéticas en los pacientes diagnosticados de LLC-B, analizadas mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH), pueden establecer grupos de enfermos con características pronósticas diferentes. Los pacientes con pérdida del cromosoma 13q14 (13q-) presentan el mejor pronóstico. Sin embargo, en algunas series con largo seguimiento, su supervivencia es inferior a la de los pacientes con citogenética normal, lo que sugiere una heterogeneidad clínica y pronóstica en este grupo de enfermos.

Objetivo: Analizar en un estudio multicéntrico si la proporción de linfocitos clonales con pérdidas en 13q14 puede influir en la supervivencia global (SG) y en el tiempo hasta la progresión (TP), definido como el tiempo transcurrido hasta recibir el primer tratamiento.

Pacientes, material y métodos: Se incluyeron 350 enfermos sin tratamiento previo diagnosticados de LLC-B en los que se analizaron mediante FISH las siguientes regiones: 11q21, +12, 13q14, 14q32 y 17p13. El estado mutacional de IgVH se realizó en 224 pacientes.

Resultados: Del total de la serie, 109 tenían pérdida de 13q como única alteración genética: 91 casos con pérdidas en 13q14 entre el 10 y el 79% y 18 con > 80% de pérdidas. No se observaron diferencias respecto a la SG y TP entre los pacientes con pérdidas monoalélicas o bialélicas ($p=0,597$ y $p=0,061$, respectivamente). La mediana de supervivencia de los pacientes con 13q- como única alteración citogenética al diagnóstico fue de 159 meses. Sin embargo, en el subgrupo con $\geq 80\%$ de pérdidas, la mediana de SG fue de 56 meses (IC 95%: 49-78), mientras que no se había alcanzado en los que tenían < 80% de pérdidas de 13q14 (IC 95%: 175-253). En el análisis multivariante, las variables asociadas a menor supervivencia fueron el porcentaje > 80% de pérdidas en 13q14 ($p=0,001$) y la presencia de síntomas B ($p=0,007$). Respecto al TP, la mediana de la serie global fue de 87 meses (134 meses en el subgrupo con < 80% de pérdidas y 38 meses en el de $\geq 80\%$ [$p=0,05$]). En el análisis multivariante del TP, las variables incluídas fueron el patrón no mutado de IgV_H ($p=0,001$) y la elevación de la β_2 microglobulina ($p=0,003$). Además, se observó una correlación entre un mayor porcentaje de pérdidas en 13q14 y un recuento linfocitario más alto ($p=0,011$).

Conclusión: En los pacientes diagnosticados de LLC-B un porcentaje alto de pérdidas en 13q14 se relaciona inversamente con la SG y el TP. Por tanto, el análisis cuantitativo de esta alteración debería considerarse en la valoración de estos enfermos y monitorizarse durante su evolución.

Parcialmente financiado por "Proyectos de Investigación de Biomedicina del SACYL" 106/A/06 y "Ayuda predoctoral FIS de formación en investigación" (AR), F106/00126.

EL REORDENAMIENTO DEL GEN IGH EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B IDENTIFICA UN SUBTIPO DE LA ENFERMEDAD CON MAL PRONÓSTICO

CO-067

Hernández JA¹, González M², Cavazzini P³, Sandoval V⁴, Fisas R⁵, García de Coca A⁶, Romero M⁷, Recio J⁸, Galende J⁹, González-Sema A¹⁰, López RM¹¹, Díez A¹², Cuneo A¹³, Hernández JM¹⁴
¹Servicio de Hematología. ²Hospital Infanta Leonor. Madrid. ³Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁴IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. ⁵Hospital de Ferrara (Italia). ⁶Hospital de León. ⁷Hospital de Segovia. ⁸Hospital Clínico de Valladolid. ⁹Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. ¹⁰Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. ¹¹Hospital de Ponferrada. León. ¹²Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ¹³Hospital de Plasencia (Cáceres)

Fundamento: Las alteraciones citogenéticas que se observan en los pacientes con LLC permiten estratificar grupos de riesgo con implicaciones pronósticas. Las traslocaciones 14q32/IGH presentan una incidencia baja en la LLC. Los resultados de las escasas series publicadas en este subgrupo de pacientes son contradictorios.

Objetivo: Definir el significado clínico y biológico de las traslocaciones 14q32 en la LLC.

Pacientes y métodos: 252 pacientes diagnosticados de LLC en las que se realizaron estudios inmunofenotípicos, hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y citogenética convencional. Se estudiaron las regiones 13q14; 12q13; 6q21; 11q22/ATM; 17p13/TP53 y 14q32/IgH. Cada paciente se asignó a los grupos I (favorable: 13q- como única alteración o normal), II (riesgo intermedio: +12, 6q- o 1-2 alteraciones citogenéticas), III (desfavorable: 17p-, 11q- o cariotipo complejo), o IV (traslocación 14q32/IGH). Se analizó la supervivencia libre de tratamiento (SLT) y la supervivencia global (SG).

Resultados: La mayoría de los enfermos pertenecían al grupo I (110 pacientes) o al grupo II (99 casos), mientras que 25 tenían alteraciones desfavorables (grupo III) y los 18 restantes (7%) presentaban reordenamientos de IGH. En el grupo IV se produjeron 5 muertes (4 por progresión de LLC y 1 por infección). En 8 casos se logró identificar el cromosoma al que se trasladaba IGH: el reordenamiento más frecuente fue con BCL2 (5 pacientes), mientras que la traslocación afectó a BCL11A, CCND3 y CDK6 en un enfermo. Los pacientes con traslocaciones de IGH presentaron una SLT inferior respecto a los del grupo I y II (25% de los pacientes se trataron a los 2 meses frente a 20 y 12 meses, respectivamente, $p=0,013$) y una menor SG (25% de los pacientes fallecieron a los 18 meses frente a > 60 y 50 meses, respectivamente, $p<0,0001$). La presencia de la traslocación 14q32/IGH mantuvo su significado pronóstico en el análisis multivariante tanto en la SLT (RR: 1,27; $p=0,025$) como en la SG (RR: 1,93; $p<0,001$), junto con el estadio clínico avanzado (RR: 5,48; $p<0,001$ para la SG y RR: 4,29; $p=0,006$ para la SLT) y la expresión de CD38+ (RR: 2,02; $p=0,001$ para la SLT). La presencia de alteraciones citogenéticas adicionales en 10/18 pacientes del grupo IV no influyó en la SLT ni en la SG. La SLT en los pacientes del grupo 4 con patrón no mutado (8 casos) fue de 9 meses vs. 11 meses en los mutados (6 casos) ($p=0,81$).

Conclusión: En los pacientes con LLC la traslocación 14q32/IGH predice un curso clínico desfavorable, por lo que los pacientes pertenecientes a este subgrupo podrían incluirse como una entidad independiente en la clasificación por riesgo citogenético de esta enfermedad.

Parcialmente financiado por "Proyectos de Investigación de Biomedicina del SACYL" 106/A/06.

ALEMTUZUMAB COMBINADO CON METILPREDNISOLONA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON DELECCIONES p53 Y ATM

CO-068

Sebrango A, García Vela JA, Navarro B, De Laiglesia A, Forés R, Ruiz E, Sánchez Godoy P, Ferrer S, García-Marco JA
 por el Grupo CLIMCE para el diagnóstico de Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

Las alteraciones genéticas constituyen uno de los principales factores pronósticos de la LLC. De ellas, las deleciones/mutaciones de p53 (17p13.1) y ATM (11q22-q23) se asocian con enfermedad progresiva, afectación ganglionar voluminosa (ATM), refractariedad al tratamiento (p53) y una supervivencia menor. El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que depleciona de modo selectivo los linfocitos B y T, y está indicado para el tratamiento de la LLC. El alemtuzumab en monoterapia ha mostrado ser efectivo en los pacientes con deleción p53, aunque la respuesta ha sido transitoria en la mayor parte de los casos, y menos efectiva en pacientes (ptes) con linfadenopatías > 2 cm. La administración de metilprednisolona a dosis altas ha mostrado ser efectiva en LLC refractaria con ganglios voluminosos.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de alemtuzumab (Alem.) combinado con metilprednisolona (CAMPRED) en LLC con deleciones p53 y ATM con afectación ganglionar voluminosa.

Materiales y métodos: Desde julio/06 a marzo/08 hemos tratado 12 ptes (6V/6M, edad media: 65,6 años, rango: 56-75) con del p53 (8 ptes) y del ATM (4 ptes). 7 casos tenían enfermedad refractaria en el momento de comenzar el tratamiento con CAMPRED, con una media de 2 líneas de tratamiento previos. 5 casos fueron tratados con CAMPRED en primera línea. 10 casos tenían afectación ganglionar voluminosa (≥ 7 cm), 8 ptes presentaban estadio B, y 4 ptes, estadio C de Binet. Los pacientes fueron tratados con Alem. (30 mg 3 veces por semana i.v. x 4 semanas) y metilprednisolona 1 g/m² i.v. en infusión continua de 24 h los días 1-5 de cada ciclo. Los ciclos se administraron cada 28 días, hasta un máximo de 4. El Alem. se administró por vía s.c. a partir del 2.º ciclo. Las respuestas hematológicas fueron evaluadas en SP y MO por citometría de flujo multiparamétrica. Las alteraciones genéticas fueron evaluadas por bandas-G y FISH. Las mutaciones p53 fueron analizadas por secuenciación directa.

Resultados: Globalmente los 12 pts respondieron al tratamiento CAMPRED: 7 (58%) alcanzaron RC (5 pts con EMR negativa) y 5 RP (1 RPn con EMR negativa). De los 8 casos con del p53, 4 alcanzaron RC, y 4 RP. De los 4 casos con del ATM, 3 alcanzaron RC. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses, 4 (33%) ptes recayeron, con una duración media de la respuesta de 9,5 meses. Los efectos secundarios relacionados con la infusión se observaron en el 80% de los casos. Un 25% tuvieron mielotoxicidad. Complicaciones infecciosas se observaron en el 33% de los casos, y la reactivación CMV tuvo lugar en el 44,4% de los casos. Un pte falleció por sepsis Gram neg. y otro pte falleció tras transformación Richter EBV+.

Conclusión: El esquema terapéutico CAMPRED es muy efectivo en la LLC con afectación ganglionar voluminosa y alteraciones genéticas de riesgo alto, alcanzando remisión completa con EMR negativa en un número elevado de pacientes.

Sesión de comunicaciones orales

LINFOMAS

CO-070

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET), TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) Y PET/TAC INTEGRADO EN EL DIAGNÓSTICO Y REEVALUACIÓN DE PACIENTES CON LINFOMAS. EXPERIENCIA DE 132 CASOS

Pérez Andreu V, Pérez-Ceballos E, Sánchez Blanco JJ, Amigo ML, Fernández A, Arriba F, Heras I, Vicente V
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Mesguier. Murcia

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha mostrado su utilidad en ciertas enfermedades hematológicas, en particular en el linfoma de Hodgkin (LH) y en el linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo. Diversos estudios definen la PET como una técnica más sensible y específica que la tomografía computarizada (TC), por lo que se recomienda su empleo en el estadije inicial de los LH y LNH agresivos y ha sido ampliamente incorporada en la valoración de la respuesta al final de tratamiento de estos linfomas.

Objetivos: 1) Investigar el valor de la PET en el estadije inicial en LH y LNH agresivos con respecto a la TC. 2) Analizar si las diferencias obtenidas con las distintas técnicas han supuesto un cambio de actitud terapéutica. 3) Comparar las respuestas obtenidas por PET respecto a la TC tanto en la reevaluación post-tratamiento como en la valoración de masa residual.

Pacientes y métodos: a) *Pacientes al diagnóstico:* Realizamos el estadije por PET-PET/TAC y TC al diagnóstico en 39 pacientes con LH y 31 con LNH agresivo. b) *Pacientes en reevaluación:* Se estudiaron las respuestas tras fin de tratamiento por PET-PET/TAC y TAC de 32 pacientes tratados de LH y 30 pacientes de LNH agresivo.

Resultados: a) *Pacientes al diagnóstico:* De los 39 pacientes diagnosticados de LH se verificó concordancia en el estadije inicial entre PET-PET/TAC y TAC en 31 pacientes (79%), y un cambio de estadio (a estadio más avanzado) en 8 de ellos (21%), dando lugar a cambio de actitud terapéutica en 5 pacientes (13%). En los 31 pacientes diagnosticados de LNH se comprobaron diferencias entre PET-PET/TAC y TC sólo en 2 pacientes, sin implicar cambio en la actitud terapéutica en ninguno de éstos. b) *Pacientes en reevaluación tras fin de tratamiento:* De los 32 pacientes con diagnóstico de LH en RC por PET-PET/TAC se constató 1 recaída, y de los 3 que alcanzaron RP por PET-PET/TAC 2 recayeron (66%). Entre los 30 pacientes reevaluados por LNH agresivo no ha recaído ninguno de los 21 que alcanzaron RC por PET-PET/TAC, y de los 9 que se encontraban en RP únicamente recayeron 3 pacientes.

Conclusión: a) En nuestra experiencia la PET-PET/TAC detecta más lesiones que la TC en el diagnóstico de LH sin encontrar discrepancias relevantes en el estadije inicial de los pacientes con LNH de alto grado. b) Los cambios inducidos por la PET en la estadificación en los pacientes con LH han modificado la actitud terapéutica. c) En comparación con la TAC, la valoración de respuesta terapéutica por PET-PET/TAC parece tener más precisión en los LH, siendo esta valoración más limitada en LNH agresivo; no obstante, futuros estudios que incluyan una mayor población deberán realizarse, con el objetivo de confirmar esta conclusión.

ABVD Y RADIOTERAPIA PROPORCIONA UNA ALTA TASA DE CURACIONES EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN ESTADIO PRECOZ

CO-069

Córdoba IP^[a], Caballero MT^[a], Nieto A^[b], Soria P^[b], Caballero MD^[a], González M^[a], San Miguel JF^[a], García-Sanz R^[a]

^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. ^[b]Servicio de Radioterapia. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Objetivos: Evaluar la respuesta terapéutica y la evolución a largo plazo en una serie de pacientes con LH en estadio precoz tratados de forma uniforme en Hematología y Radioterapia (RT) del HUS.

Pacientes y métodos: De 140 pacientes con LH en estadios I y II que fueron estudiados, 66 recibieron ABVD y radioterapia en campo afecto; 47 recibieron 3 ciclos ABVD y 19 recibieron 6 ciclos por presentar masa Bulky (≥ 10 cm). La histología fue: 3 predominio linfocítico, 5 clásico rico en linfocitos, 14 celularidad mixta y 44 esclerosis nodular. El estadio fue I en 16 casos y II en 50. La mediana de edad fue 29 años (14-81), con curva bimodal en 18 y 70 años. Por sexos, la distribución fue 47/53 (M/F). El ABVD fue convencional y la RT se administró en campo afecto en dosis 30 Gy.

Resultados: Salvo una paciente de 85 años que falleció por sepsis antes de completar el tratamiento, todos los pacientes alcanzaron respuesta completa (RC: 100%). Con un seguimiento medio de 7 años, sólo se han producido tres eventos en los pacientes sin masa bulky: un éxitus por sepsis y dos recaídas a 3 y 15 meses de obtener la RC. Los dos volvieron a obtener RC con quimioterapia de rescate y trasplante autólogo. En el grupo con masa bulky, se han producido dos recaídas, una de las cuales no pudo ser rescatada. Al comparar con el grupo histórico, los resultados de respuesta, supervivencia libre de evento (SLE), supervivencia libre de fracaso terapéutico (SLFT, supervivencia libre de recaída [SLR]) y supervivencia global (SG) fueron superiores para el tratamiento combinado: ABVD (x3) + RT, n = 47; RC: 100%; SLE a 5 y 10 años 94% y 94%; SLFT 96% y 96%; SLR 96% y 96%; SG 98% y 98%; ABVD (x6) + RT, n = 19; RC: 100%; SLE a 5 y 10 años 89% y 89%; SLFT 89% y 89%; SLR 93% y 93%; SG 94% y 94%; RT nodal subtotal; n = 42; RC: 95%; RP: 5%; SLE a 5 y 10 años 76% y 63%; SLFT 76% y 63%; SLR 82% y 74%; SG 93% y 82%; Otras QT +/- RT; n = 32; RC: 93%; RP: 7%; SLE a 5 y 10 años 84% y 75%; SLFT 83% y 74%; SLR 89% y 79%; SG 90% y 78%. Eventos: 1 muerte precoz y 4 recaídas. No ha habido ninguna neoplasia secundaria (con otros tratamientos ha habido 11 neoplasias de 74 casos, especialmente con RT subnodal total n = 5, 19% a 10 años) o regímenes con mustargen (n = 4, 75% a 10 años).

Conclusiones: El régimen de elección en pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio precoz debe ser ABVD y radioterapia con dosis reducidas (3 ciclos ABVD y radioterapia en campo afecto). El empleo de más ciclos (n = 6) en pacientes con factores adversos (presencia de gran masa tumoral) no parece incrementar excesivamente la toxicidad.

¿PROPORCIONA PDG-PET INFORMACIÓN ADICIONAL AL TAC EN EL ESTADIAJE DE LOS LINFOMAS?

CO-071

Sánchez-González B^[a], Trampal C^[b], Solano A^[b], Pedro C^[a], Miquels JM^[a], Álvarez A^[a], Vollmer I^[b], Gimeno E^[a], Abella E^[a], García-Pallarols F^[a], Besses C^[a], Salar A^[a]

^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Servicio de Radiología y Medicina Nuclear. Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: PDG-PET (18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography) es una prueba de imagen utilizada en el estadije y en la valoración de la respuesta al tratamiento en linfomas. PDG-PET puede proporcionar información adicional a los hallazgos de la tomografía computarizada (TC) en el estadije en determinados linfomas.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el papel de PDG-PET en el estudio inicial de estadije en los enfermos con linfoma y su impacto pronóstico.

Métodos: Desde febrero 2005 hasta abril 2008, 110 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) (49 agresivos, 32 indolentes y 3 no clasificables), y 26 pts con linfoma Hodgkin (LH) fueron estudiados según la clasificación de Ann Arbor utilizando TC y biopsia de médula ósea (BMO). Además, se realizó a todos los pacientes PDG-PET antes de iniciar tratamiento. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) se calculó utilizando el estadije Ann Arbor (IPI-st) y el estadije Ann Arbor más los datos de PDG-PET (IPI-PET).

Resultados: Los resultados de TAC y PDG-PET fueron concordantes en 84 pacientes (66%). En 37 pacientes (34%) hubo discordancias: en 7 pacientes PDG-PET fue negativo, en 11 pacientes PDG-PET detectó más lesiones óseas, en 11 pacientes PDG-PET detectó más afectación ganglionar, incluyendo la infiltración esplénica, y en 8 pacientes PDG-PET detectó menos afectación ganglionar o infiltración de órganos con respecto al TAC. Sin embargo, los hallazgos complementarios de PDG-PET cambiaron el estadije Ann Arbor en 21 pacientes de los 37 en los que se encontraron discordancias con el TC, pero el IPI solamente cambió en 5 pacientes. Las discrepancias entre TC y PDG-PET fueron similares en todos los tipos de linfomas. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global a los 2 años entre IPI-st e IPI-PET (IPI-st 0-1: 97%, 2-3: 89%, 4-5: 48%; IPI-PET 0-1: 96%, 2-3: 89%, 4-5: 48%).

Conclusiones: PDG-PET proporciona información adicional al TC en LNH, tanto agresivos como indolentes, y en LH. En un 30% de los pacientes se encontraron discordancias entre las dos pruebas de imagen pero solamente en la mitad de ellos hubo un cambio de estadio. El IPI-PET modificó el IPI-st en muy pocos pacientes. La inclusión de los pacientes sigue en activo para poder ampliar los resultados.

RELACIÓN ENTRE SUV DE FDG-PET AL DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA A TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA**CO-072**

Fernández Cisneros V, Ríos Herranz E, Marín Niebla A, Borrego Dorado I, Parody Ruiz-Berdejo R, Urbano Ispizua A
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Medicina Nuclear.
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Aunque está bien establecido el papel del FCG-PET en el estadiaje y la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma, actualmente no está aclarada su posible utilidad en el diagnóstico y su potencial valor pronóstico y predictivo de respuesta.

Objetivos: Establecer una correlación entre el valor estándar de captación normalizado (*standard uptake value*, SUV) máximo ganglionar al diagnóstico y el tipo histológico de linfoma, así como con la respuesta al tratamiento de primera línea. Determinar un valor SUV como punto de corte eficaz que discrimine entre linfoma B agresivo e indolente.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo observacional en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH), linfomas no Hodgkin (LNH) indolentes (folicular, del manto, marginal y difuso de células pequeñas) y LNH agresivos (difuso de células grandes, Burkitt y T periférico) diagnosticados en nuestro centro entre enero/2005 y enero/2008. Los parámetros estudiados fueron: SUV máximo ganglionar al diagnóstico, tipo histológico y respuesta a tratamiento de primera línea definida como respuesta completa (RC), parcial (RP) y no respuesta (NR). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de 1 y 2 vías, y el punto de corte se estimó mediante curva ROC con la aplicación estadística SPSSv15.

Resultados: Se incluyeron 115 pacientes (55 LH, 36 LNH agresivos y 24 LNH indolentes), de los que en 76 se pudo evaluar la respuesta (46 RC, 23 RP y 7 NR). Se tomó como valor normal de SUV para el ganglio 2,5. Los valores medios SUV fueron: 9,80 en LH (IC 95%: 7,25-12,35), 10,93 LNH en agresivos (IC 95%: 8,34-13,5) y 6,01 en LNH indolentes (IC 95%: 4,67-7,34). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el SUV de LNH agresivos y LH, aunque sí entre éstos y los LNH indolentes ($p = 0,02$). No hubo correlación estadísticamente significativa entre SUV y tipo de respuesta al tratamiento para ningún tipo de linfoma. Con un punto de corte SUV ≥ 12 , el FDG-PET es muy específico para la discriminación de LNH agresivo frente a indolente, ya que presenta un VPP = 93% con un VPN = 77% y una exactitud = 67%.

Conclusiones: 1. La SUV máxima al diagnóstico no difiere entre LH y LNH agresivo, pero sí del LNH indolente, en el que es significativamente inferior. 2. El valor SUV no predice la respuesta al tratamiento en nuestra serie. 3. Un valor SUV > 12 es muy específico para identificar LNH agresivo, lo cual es de aplicabilidad clínica en pacientes con diagnóstico previo de LNH indolente, ya que implicaría sospecha de transformación a LNH agresivo.

NT-proBNP ES EL FACTOR MÁS POTENTE PARA PREDECIR SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LINFOMA TRATADOS CON REGÍMENES QUE INCLUYEN ANTRACICLINAS**CO-074**

Salas A, Álvarez-Larrán A, Comín J, Guerri R, Pedro C, Abella E, Gómez M, Molina L, Gimeno E, Sánchez-González B, Bruguera J, Besses C
 Servicios de Hematología Clínica y Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: Los niveles elevados de *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), un indicador muy sensible de daño miocardiaco, se han asociado a un peor pronóstico en pacientes con amiloidosis. Nuestro objetivo fue determinar el valor pronóstico de NT-proBNP en términos de supervivencia global (SG) en pacientes con linfoma tratados con quimioterapia que incluyera antraciclina.

Pacientes y métodos: Se realizó estudio de extensión estándar junto a exploración cardiológica, evaluación de factores de riesgo cardiovascular, determinación de niveles sanguíneos de NT-proBNP (ECLA; Roche) y ecocardiografía de alta resolución. Se analizaron variables relacionadas con el paciente, factores clásicos de riesgo de linfoma y factores de riesgo cardiovascular.

Resultados: 79 pts analizados: edad mediana: 61 años (18-85); varones: 58%; LNH: 79%; LH: 21%; ECOG/PS ≥ 2 : 25%; III-IV: 57%; síntomas B: 24%; LDH > 1 vn: 34%; β_2 -microglobulina > 1 vn: 53%; albúmina < 35 g/L: 32%; hemoglobina < 105 g/L: 20%; extranodal ≥ 2 : 17%; número de comorbilidades ≥ 2 : 44%; enfermedad cardíaca previa: 11%; NT-proBNP mediano: 100 pg/mL (9-9.102); fracción de eyección ventrículo izquierdo mediana (FEVI): 65% (41-83). Niveles elevados de NT-proBNP se asociaron a enfermedad cardíaca previa pero no a alteración de la FEVI. Con un seguimiento mediano de 18 meses (1-45), 10 pts han fallecido. La supervivencia global (SG) a 24 meses fue de 84% (IC 95%: 80-88%). Niveles de corte de NT-proBNP (pg/mL):

NT-proBNP	Sensibilidad	Especificidad	Eficacia
> 330	90%	78,3%	79,8%
> 500	80%	82,6%	84,8%
> 900	80%	82,6%	93,7%

En el análisis univariante, los factores asociados con peor supervivencia fueron: NT-proBNP > 900 , ECOG/PS ≥ 2 , LDH > 1 vn, β_2 -microglobulina > 1 vn, albúmina < 35 g/L, hemoglobina < 105 g/L, comorbilidades ≥ 2 , enfermedad cardíaca previa, número de localizaciones extraganglionares ≥ 2 , síntomas B, edad > 60 . En el análisis multivariante, niveles de NT-proBNP > 900 fueron el factor pronóstico de mayor impacto para SG (RR 22, IC 95%: 4,1-119) ($p < 0,0001$).

Conclusiones: 1. NT-proBNP > 900 pg/mL es la variable independiente con más potencia para predecir supervivencia en pacientes con linfomas tratados con antraciclina. 2. Niveles elevados de NT-proBNP no se asociaron a disminución de la FEVI en este estudio. 3. Se presentarán resultados finales con 100 pts.

ANTECEDENTE FAMILIAR DE CÁNCER Y RIESGO DE LINFOMA: INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE IL8RB, IL-10 Y MTHFR**CO-073**

Domingo-Domínech E¹, Benavente Y², Montalbán C³, Bosch R⁴, Gumà J⁵, Wang S⁶, Rothman N⁷, Fernández de Sevilla A⁸, González-Barca E⁹, De Santiago S¹⁰
¹Servicio de Hematología Clínica y ²Epidemiología. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Verge de la Cinta. Tarragona. ⁵Servicio de Oncología. Hospital San Joan. Reus (Tarragona). ⁶Cancer Epidemiology and Genetics. National Cancer Institute. Bethesda (USA)

Introducción: La posible asociación entre los antecedentes familiares de cáncer y el riesgo de linfoma ha sido ampliamente descrita, no habiéndose identificado aún ningún polimorfismo (SNP) relacionado.

Objetivo: Evaluar la asociación de diversos SNP y el riesgo de desarrollar una neoplasia linfóide entre los sujetos con historia familiar de cáncer.

Material y métodos: El estudio Epilymph incluía casos incidentes de neoplasia linfóide y controles hospitalarios y se recogían datos sobre antecedentes de cáncer en familiares de 1.º grado. Se genotipó el ADN de 503 casos y 569 controles utilizando la plataforma TaqmanTM. Para evaluar la asociación entre las variantes genotípicas y el riesgo de linfoma se calculó la *odds ratio* y los intervalos de confianza al 95% bajo el modelo de herencia log-aditivo.

Resultados: 421 sujetos (196 controles y 225 casos) tenían historia familiar de cáncer, siendo 41 hematológicos. El incremento del alelo de riesgo del *IL8RB+1235C> T* en el genotipo aumentaba el riesgo de linfoma en un 68% (1,68; 1,25-2,27). La probabilidad de desarrollar linfoma era 1,59 veces superior por cada alelo de más de la variante *IL8RB-1010A> G* (1,59; 1,17-2,17). Restringiendo el análisis a los sujetos con antecedente familiar de cáncer hematológico, se observó un incremento del riesgo por cada alelo de riesgo de más del *MTHFR+429A> C* (21,52; 2,42-191,08), mientras que la presencia de al menos un alelo variante del *IL10-1082A> G* disminuía la probabilidad de desarrollar un linfoma (0,05; 0,01-0,38).

Conclusiones: Estos resultados sugieren una posible asociación entre los SNPs de *IL8RB*, *MTHFR* e *IL10*, y el desarrollo de linfoma entre los individuos con antecedente familiar de cáncer.

TRATAMIENTO CON FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y MITOXANTRONA ± RITUXIMAB EN 73 PACIENTES CON LINFOMA DE HISTOLOGÍA INDOLENTE**CO-075**

Gardella S¹, Elicegui J², Marcos-Gragera R³, Ortiz R⁴, Guardi R⁵, González Y⁶, Cañete N⁷, Millán A⁸, Gallardo D⁹, López-Guillermo A¹⁰
^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}Servicio de Hematología/Registro de Tumores. Institut Català d'Oncologia. Girona. ¹¹Servicio de Anatomía Patológica. Servicio de Radiología. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. ¹²BST. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. ¹³Servicio de Hematología Clínica. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Exponemos nuestra experiencia con FCM, que desde 1998 hemos considerado la pauta de elección para el tratamiento de pacientes con LI, asociada a Rituximab[®] (R-FCM) desde su comercialización.

Material y métodos: Entre 27/04/1998 y 9/10/2007 hemos tratado un total de 73 pacientes con LI, 34 hombres/39 mujeres, de 28-88 años (mediana 61), 54 (74%) casos con linfoma folicular (LF) y 19 (26%) con otras histologías, el FLIP1 era 0-1 en 21, 2 en 26, y ³ en 25 casos. El índice de comorbilidades (Charlson) era 0 en 47, 1-2 en 23 y ³ en 3 casos. 31 (42%) pacientes recibieron FCM, y 42 (58%) R-FCM. 53 (72%) pacientes fueron tratados en primera línea, y 20 (28%) en segunda o ulterior línea.

Resultados: 39 (53%) pacientes consiguieron una RC, 24 (33%) una RP, y 9 (12%) fracasaron, con un índice global de respuestas del 86%. Los pacientes con LF tenían un índice de respuestas de 48/54 (88%) frente a 15/19 (79%) en pacientes con otras histologías ($p=ns$). 36/40 (90%) pacientes tratados con R-FCM respondieron, frente a 28/33 (85%) tratados con FCM. 47/53 (89%) pacientes tratados con FCM±R en primera línea respondieron, frente a 16/20 (80%) tratados en segunda o ulteriores líneas ($p=ns$). La mediana de supervivencia de toda la serie (Kaplan-Meier) era de era de 86 meses, con 47/73 (64%) de los pacientes con vida al cierre del estudio, 65% con LF y 63% con otras histologías. Los pacientes tratados con R-FCM tenían una supervivencia al cierre del estudio de 26/40 (65%), frente a 18/33 (55%) en los tratados con FCM. Cuando se administraba FCM±R en primera línea la supervivencia era de 40/53 (75%) frente a 7/20 (35%) en segunda o ulterior opción (mantle-Cox $p=0,007$). 49 (67%) de los pacientes experimentaron toxicidad hematológica de grado 3/4, 17 (23%) pacientes precisaron ingreso por complicaciones, y 11 (15%) precisaron transfusión, mayoritariamente con concentrados de hematies. No se registro ningún caso de toxicidad fatal relacionada con el tratamiento, ni de mielodisplasia clínicamente significativa.

Conclusiones: En nuestra experiencia el tratamiento de los pacientes con LI con FCM aporta excelentes resultados, sin diferencias aparentes en función de la inclusión de Rituximab, de la histología y con un espectro de toxicidad asumible. El tratamiento con FCM±R en segunda o ulteriores líneas ofrece unos resultados menos satisfactorios.

RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB-HyperCVAD/Mtx-AraC Y CONSOLIDACIÓN CON Y90-IBRITUMOMAB TIUXETAN EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO. ESTUDIO EN FASE II GELTAMO LCM 04-02
CO-076

Arranz R¹, García-Noblejas A², Grande C³, Terol M⁴, Sánchez JJ⁵, Pérez Calvo J⁶, Canales MA⁷, García Marco J⁸, Conde E⁹, Salar A¹⁰, Caballero D¹¹, Palomera L¹², Sánchez JJ¹³, Sancho JM¹⁴, González-Barca E¹⁵, Hospitales Universitarios "La Paz", Madrid. ¹⁶Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ¹⁷Hospital Clínico de Valencia. ¹⁸Hospital Universitario Morales Mesguier, Murcia. ¹⁹Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona. ²⁰Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ²²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ²³Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: El LCM es actualmente incurable, aunque la utilización de dosis altas como consolidación de la respuesta y la administración de citarabina han incrementado significativamente la eficacia terapéutica. El esquema R-HyperCVAD/ R- Mtx-AraC reúne ambas facetas, y la administración de Y⁹⁰-Ibritumomab tiuxetan (RIT) como tratamiento de consolidación puede incrementar la calidad de las respuestas y su duración actuando sobre la enfermedad residual.

Objetivos: 30 pacientes evaluables. Objetivo primario: factibilidad y seguridad del esquema terapéutico y secundario: eficacia en términos de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Métodos: Pacientes con edad entre 18 y 70 años con LCM (manto y blastoide), no tratados previamente y con adecuada función hepática, cardíaca y renal.

Tratamiento: R-HyperCVAD/ R- Mtx-AraC (6-8 ciclos) con PegFilgrastim e Y⁹⁰-Ibritumomab tiuxetan en la semana +12, a dosis de 0,3 mCi/kg, a escalar a 0,4 mCi/kg si ausencia de toxicidad inaceptable en los 3 primeros pacientes.

Resultados: Hay 27 pacientes incluidos, 25 evaluados. *Características:* 13% histología blástica, 80% varones, mediana de edad: 59 años (41-70), 92% estadio IV, por afectación medular (84%) y del tubo digestivo (60%). Diez (37%) pacientes no pudieron cumplimentar el tratamiento por toxicidad (6: 1 neurológica, 3 infección y 2 por recuperación hematológica tardía), éxitus (1 toxicidad y 1 no relacionado), abandono (1) y progresión (1). La toxicidad en la inducción (sobre 138 ciclos) ha sido esencialmente hematológica y superior en los ciclos pares respecto de los impares (grado 3-4: 95% vs. 64%). La toxicidad resultó estrechamente relacionada con transgresiones al protocolo. *Respuesta tras tratamiento de inducción:* RC+RCi 84% (21), la mayoría tras el 4.º ciclo, progresión 4% (1) y 3 no evaluables. Mediana de ciclos recibidos: 6. *Consolidación con RIT:* 13 pacientes han cumplimentado ya el tratamiento y la dosis de Y⁹⁰-Ibritumomab tiuxetan establecida ha sido de 0,3 mCi/kg. La toxicidad ha sido trombopenia y neutropenia grado 3-4 en el 89% y 63%, con 42 y 14 días de mediana de duración, respectivamente. Tras la consolidación, 3 pacientes han salido por LAM (1), transgresión (1) y progresión (1).

Conclusión: El esquema R-HyperCVAD/Mtx-AraC (x6) seguido de consolidación con Y⁹⁰-Ibritumomab tiuxetan a dosis de 0,3 mCi/kg es factible en el 60% de los pacientes de edad hasta 70 años y muy eficaz. La toxicidad del HyperCVAD es alta, eminentemente hematológica, y precisa ajustes de dosis. Se requiere un mayor seguimiento para determinar la SLP.

ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE CITARABINA LIPOSOMAL (DEPOCYTE) COMO PROFILAXIS DE LA RECAÍDA NEUROMENÍNGEA EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES
CO-078

Canales M¹, Díaz JA², Peñarubia M³, Salar A⁴, Caballero D⁵, Ferreiro JJ⁶, Ferrer S⁷, Llorente A⁸, García Marco JA⁹, Palomera L¹⁰, Sánchez JJ¹¹, Sancho JM¹², González-Barca E¹³, Hospitales Universitarios "La Paz", Madrid. ¹⁴Santiago de Compostela. ¹⁵Río Hortega, Valladolid. ¹⁶Del Mar, Barcelona. ¹⁷Salamanca. ¹⁸Donsola, San Sebastián. ¹⁹Dr Peset, Valencia. ²⁰Joan XXIII, Tarragona. ²¹Puerta de Hierro, Madrid. ²²Lozano Blesa, Zaragoza. ²³Morales Mesguier, Murcia. ²⁴Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). ²⁵Durán i Reynals, Barcelona

Introducción: El objetivo de la profilaxis del SNC en el linfoma difuso de células grandes (LDCCG), en pacientes con factores de riesgo, es evitar la recaída neuromeningea, cuyo pronóstico es ominoso y se produce en el 80% de los casos en el primer año tras completar el tratamiento. Se ha demostrado que DepoCyt (citarabina liposomal), una preparación de citarabina de liberación prolongada, es bien tolerado y eficaz en el tratamiento de la meningitis linfomatosa, con la ventaja de disminuir el número de punciones lumbares. Su papel en la profilaxis de la recaída neuromeningea está siendo analizado en un ensayo multicéntrico y prospectivo en pacientes con LDCCG. A continuación se presentan los resultados preliminares de eficacia y seguridad.

Material y métodos: Se han incluido en el análisis 28 pacientes (mediana 67 años; intervalo 18-80; 18 hombres) con riesgo de afectación del SNC definido por la presencia de al menos uno de los siguientes factores al diagnóstico: masa retroperitoneal > 10 cm, anillo de Waldeyer o afectación paranasal, infiltración de médula ósea > 30%, infiltración testicular, que recibieron citarabina liposomal IT durante el tratamiento con R-CHOP/14 entre junio de 2006 y mayo de 2008 en 12 centros españoles. Se administraron 50 mg de citarabina liposomal el primer día del tratamiento en el primer, segundo y sexto ciclo de la inmunoterapia con RCHOP/14 (días del estudio 1, 15 y 71).

Resultados: La mediana de dosis administradas fue de 3 (rango: 1-3). Dieciocho pacientes recibieron corticoides como prevención de la aracnoiditis química: 17 pacientes con dexametasona (4 mg IT [n = 15] o 8 mg/12h v.o. [n = 2]) y 1 paciente con hidrocortisona IT (20 mg). El resto de pacientes no recibieron profilaxis específica con corticoides, excepto la prednisona del esquema R-CHOP [n=10]. Con una mediana de seguimiento de 18 meses (intervalo: 1-24) no se ha detectado ningún caso de recaída neuromeningea. En conjunto, la citarabina liposomal fue bien tolerada. Seis pacientes experimentaron efectos secundarios menores, incluida cefalea (grado 1/2; n = 5) y náuseas/vómitos (grado 3/4; n = 1).

Conclusiones: La administración intratecal de DepoCyt es eficaz para evitar la afectación neuromeningea secundaria, es bien tolerada y puede ser administrada de forma segura en combinación con esquemas de quimioterapia tipo R-CHOP.

RECAÍDA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B
CO-077

Díaz Beyá M, Gutiérrez-García G, Vallansot R, Abrisqueta P, Ghita G, Pratcorona M, Salameo O, Solórzano S, Gaya A, Rosiñol L, Gine E, Graus F, Campo E, Montserrat E, López-Guillermo A
Servicio de Hematología.
Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

Fundamento y objetivo: El riesgo de infiltración del SNC en los pacientes con LDCCG es un hecho conocido que confiere mal pronóstico. No existe acuerdo sobre en qué pacientes debería realizarse profilaxis de la afectación del SNC ni qué tipo de profilaxis. El objetivo del presente estudio es analizar la incidencia de infiltración del SNC e identificar los factores de riesgo en una serie de pacientes con LDCCG.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 465 pacientes (229 V/236 M; edad mediana: 61 años) diagnosticados de LDCCG en un solo centro entre 1988 y 2006. Se excluyeron de la serie los enfermos VIH-positivos y aquellos con linfoma cerebral primario. Siete pacientes (1,5%) presentaban infiltración del SNC en el momento del diagnóstico por lo que fueron excluidos del estudio pronóstico. Se realizó profilaxis del SNC en los enfermos que presentaban afección testicular, o del área ORL, e histología LDCCG Burkitt-like. Se analizaron las principales variables clínicas y evolutivas. El seguimiento mediano de la serie fue de 8 años.

Resultados: 24 pacientes (5,2%) presentaron infiltración del SNC al cabo de una mediana de 0,92 años desde el diagnóstico (extremos: 0,13-10,3). El riesgo de recaída en SNC a los 5 y 10 años fue del 6,5% (IC 95%: 3,5-9,5) y 7,5% (IC 95%: 4,3-10,7), respectivamente. La recaída fue en forma de afección meníngea en 8 casos, parenquimatosa en 8 y de ambas en 8. En 15 casos la recaída fue sólo en el SNC, mientras que en los 9 restantes se produjo en el contexto de recaída sistémica. Los principales síntomas de infiltración del SNC fueron déficit de pares craneales (10 pacientes), déficit neurológico periférico (8), síndrome confusional (5), cefalea (4), convulsiones (4), alteraciones visuales (3) y síndrome cerebeloso (3). La infiltración de la médula ósea (p < 0,001), estadio avanzado de Ann Arbor (p < 0,001), LDH sérica elevada (p = 0,007), afección de más de un territorio extraganglionar (p = 0,001) e IPI de alto riesgo (p < 0,001) fueron factores de riesgo para la infiltración del SNC. En el estudio multivariante el estadio de Ann Arbor (I-III frente a IV) fue la única variable que mantuvo su valor pronóstico (p < 0,001; RR 0,18). Catorce pacientes recibieron tratamiento intratecal (13 de ellos también sistémico), y 21 tratamiento sistémico, mientras que en 2 pacientes no se realizó ningún tratamiento. Diecinueve de los 24 pacientes con infiltración del SNC fallecieron por progresión del linfoma, con una supervivencia al cabo de un año de la infiltración del 19% (IC 95%: 2,4-35,6%).

Conclusión: La infiltración del SNC es un evento poco frecuente que conlleva un pronóstico muy desfavorable. Los pacientes en estadio IV de Ann Arbor, debido al alto riesgo de infiltración, podrían ser candidatos a profilaxis del SNC.

Sesión de comunicaciones orales

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

TRATAMIENTO DE LAS RESPUESTAS INSATISFACTORIAS A IMATINIB. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (RELMC)

CO-079

Vidal R, Casado LF, Maestro B, Giraldo P, Massagué I, De Paz R, Calle C, Forés R, Albizua Q, Burgaleta C, Palomerías L, Gómez-Encinas M, Steegmann JL
Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC)

Introducción: El imatinib a dosis de 400 mg al día es actualmente el tratamiento de elección en todos los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tanto *de novo*, como resistentes al interferón alfa. Sin embargo, un grupo de pacientes no consiguen alcanzar respuestas completas, ya sea por intolerancia o por resistencia. Recientemente se han publicado nuevas guías (ELN) que intentan precisar los criterios y los tiempos de alerta, para optimizar el tratamiento con imatinib.

Objetivo: Analizamos la experiencia del RELMC en pacientes con respuesta insatisfactoria a imatinib.

Métodos y resultados: De los 361 pacientes con datos de seguimiento en el RELMC, 54 cambiaron el tratamiento por respuesta insatisfactoria a imatinib (15 son pacientes previamente tratados con IFN y 39 son pacientes *de novo*). De ellos 36 pacientes sólo cambian 1 vez, 8 en 2 ocasiones y 8 en 3 (2 pacientes cambiaron 4 y 6 veces). La mayoría de los pacientes incrementaron la dosis a 600 mg –en concreto, 42 pacientes–, únicamente 9 incrementaron de 400-600-800 y 7 pacientes lo hicieron directamente a 800. De los pacientes que cambian tratamiento, 47 lo realizan antes de la publicación de las guías (ELN) y únicamente un 55% de acuerdo con ellas. Las causas de cambio de tratamiento fueron fallo (ELN) 37%, respuesta subóptima (ELN) en un 24,5%, ausencia de respuesta citogenética en un 14%, ausencia de respuesta molecular mayor en un 8% e intolerancia en un 2% (otras: 14%). Las respuestas previas y alcanzadas después del cambio aparecen en la siguiente tabla:

	Mejor RC	Mejor R molecular	Última RC	Última molecular
CCR	24 (44%)		24 (44%)*	
PCR	8 (15%)		6 (11%)	
< MCR	8 (15%)		7 (12%)	
MMR		18/29		16/18 (89%)
No MMR		11/29		2/18

*Ir directamente a imatinib 800 está asociado con un tasa mayor de RCC y más rápida (5/7 vs. 10/41); χ^2 : 6,15; p=0,013).

Conclusiones:

- Incrementan la dosis por una respuesta insatisfactoria un 15% de los pacientes registrados.
- La preferencia es imatinib 600.
- El primer tratamiento mejoró en el 55%.
- El segundo cambio en el 33%.
- Incrementar la dosis imatinib 800 se asocia a mayor RCC.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON IMATINIB. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

CO-080

Parente A, Sureda A, Aventín A, Brunet S, Martino R, Briones J, Valcárcel D, Delgado J, Nomdedéu J, Sierra J
Departamento de Hematología Clínica.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción. El tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) ha cambiado radicalmente desde la introducción de imatinib (IM) como tratamiento de primera línea y también en pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad.

Objetivos: Analizar la experiencia de nuestro centro en el tratamiento con IM de los pacientes con LMC haciendo especial énfasis en la respuesta citogenética y molecular conseguida en función de la fase de enfermedad en la que se ha utilizado el fármaco así como los fracasos de tratamiento y el análisis mutacional en estos casos.

Pacientes y métodos: Entre enero de 2000 y marzo de 2008, 77 pacientes con LMC [47 hombres y 30 mujeres, edad mediana 49 (extremos: 18-78) años] fueron tratados con IM. En 33 se administró IM como tratamiento de primera línea en fase crónica *de novo*, en 32 pacientes se administró en fase crónica tardía [intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de IM: 51 (12-157) meses]. De ellos, todos los pacientes habían recibido interferón o similares previamente, 10 pacientes un trasplante autólogo previo y 3 un trasplante alogéneo. 5 pacientes fueron tratados con IM a dosis iniciales de 600 mg v.o. al día por una fase acelerada y, finalmente, 6 pacientes en crisis blástica fueron tratados a la dosis inicial de 800 mg v.o. al día.

Resultados:

	FC <i>de novo</i>	FC tardía	FA	CB
RHC (%)	32 (96)	28 (87)	4 (80)	3 (50)
Tiempo a RHC en me. [mediana (extremos)]	1,8 (0,5-3,5; 6)	1 (3-3,5; 10)	2 (0,5-3,5; 4)	3 (1-3,5; 5)
RCC (%)	30 (90)	22 (68)	5 (60)	1 (17)
Tiempo a RCC en me. [mediana (extremos)]	11 (6-3,5; 36)	10 (6-3,5; 36)	12 (7-3,5; 18)	...
RMM (%)	11 (6-3,5; 63)	15 (47)	1 (20)	...
Tiempo a RMM en me. [mediana (extremos)]	20 (60)	22 (6-3,5; 58)	...	1 (17)
RMC (%)	18 (6-3,5; 68)	0	0	...
Tiempo a RMC en me. [mediana (extremos)]
Recidivas (%)	5 (15)	9 (28)	4 (80)	5 (87)
Mutaciones realizadas (n, %)	4 (80)	6 (60)	3 (75)	3 (50)
Posit	2 (50)	2 (33)	1 (33)	0
Neg	2 (50)	4 (67)	2 (67)	3 (100)
Tto de segunda línea	1	3	0	3 (100)
Dasatinib	1	2	0	1
Alo-TPH	1	3	3	1
Otros
Seguimiento desde dx	41 (11-3,5; 90)	103 (34-3,5; 77)	107 (37-3,5; 77)	74 (13-3,5; 158)
Seguimiento desde inicio de IM	43 (11-3,5; 97)	215	185	22 (1-3,5; 88)
Vivos	31 (94)	52 (6-3,5; 87)	52 (13-3,5; 83)	2 (35)
Muertos	2 (6)	22 (69)	3 (60)	4 (67)

Conclusiones: La experiencia de nuestro centro confirma los resultados obtenidos en estudios prospectivos con un mayor número de pacientes. Existe un pequeño porcentaje de pacientes que recaen o progresan tras tratamiento con IM y que aumenta a medida que la enfermedad es tratada en fases más avanzadas. En nuestras manos, el estudio de mutaciones en pacientes que recaen es informativo en hasta el 50% de los mismos, permitiendo en ocasiones adecuar el tratamiento a los resultados obtenidos.

MUTACIONES EN EL GEN c-MPL EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL NEGATIVOS PARA LA MUTACIÓN JAK2V617F

CO-081

Martínez-Avilés L^a, Bellosillo B^a, Álvarez-Larrán A^a, Torres E^a, Florensa L^a, Salar A^a, Serrano S^a, Besses C^a
^aServicio de Patología; ^bServicio de Hematología Clínica.
Hospital del Mar. IMIM. PRBB. Barcelona

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo crónico BCR/ABL negativo caracterizado por una trombocitosis persistente y una tendencia a presentar complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Aproximadamente un 50% de los pacientes con TE presentan la mutación V617F en el gen JAK2, y un 1-4% muestra mutaciones en el exón 10 del gen del receptor de la trombopoyetina (c-MPL). Las mutaciones en el gen c-MPL (W515K, W515L, S505N) provocan la activación del receptor de la trombopoyetina con independencia de la unión del ligando. Recientemente, se ha descrito que el porcentaje de detección de mutaciones en el gen c-MPL aumenta hasta el 8,5% en aquellos pacientes con TE JAK2 V617F-negativos.

Objetivo: Estudiar la incidencia de mutaciones en el gen c-MPL en una cohorte de pacientes diagnosticados de TE negativos para la mutación V617F del gen JAK2.

Material y métodos: Se ha realizado el análisis mutacional del gen c-MPL en una serie de 42 pacientes, de una única institución, diagnosticados de TE según los criterios de la OMS 2007 que no presentan la mutación V617F en el gen JAK2 (determinada mediante PCR alelo-específica en tiempo real a partir del ARN extraído de los granulocitos). El análisis de las mutaciones que afectan al exón 10 del gen c-MPL se realizó mediante secuenciación directa a partir del ARN extraído de los granulocitos.

Resultados: Dos de los 42 pacientes analizados (4,8%) presentaron mutaciones en el gen c-MPL. Las mutaciones detectadas fueron la W515K y la S505N. Ninguno de los 2 pacientes presentaba crecimiento endógeno de colonias eritroides ni de colonias megacariocíticas y la expresión del gen PRV-1 era normal. El primer paciente con la mutación W515K evolucionó a mielofibrosis. En el paciente que presentaba la mutación S505N, descrita previamente en casos de trombocitemia familiar, se determinó el estado mutacional de la población linfóide, que fue negativo, lo que sugiere que se trata de una mutación adquirida y no hereditaria.

Conclusiones: 1) Las mutaciones del exón 10 del gen c-MPL se detectan en aproximadamente un 5% de los pacientes con TE V617F-negativos. 2) La mutación S505N puede ser una mutación adquirida.

LOS GENES CISH, SOCS2, SOCS3 Y PIM1, INHIBIDORES DE LA VÍA JAK-STAT, MUESTRAN EXPRESIÓN DIFERENCIAL EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL JAK2V617F-POSITIVOS Y NEGATIVOS

CO-082

Puig de Canet E^{1,2,3}, Espinet B^{4,5,6}, Lozano J^{7,8}, Sumoy L⁹, Bellosillo B¹⁰, Arenillas L^{11,12}, Álvarez-Larrán A¹³, Solé P^{14,15}, Serrano S^{16,17}, Besses C¹⁸, Florensa L^{19,20} ¹Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular; ²Laboratorio de Citología Hematológica; ³Servicio de Patología; Hospital del Mar, Barcelona; ⁴GRETNHE/IMAS-IMM; ⁵Escuela de Citología Hematológica Sociedad Wöessner-IMAS; ⁶Hospital del Mar, Barcelona; ⁷Laboratorio de Alérgenos; ⁸Centro de Regulación Genómica-PRBB; ⁹Plataforma de Bioinformática; CIBERRed; ¹⁰Hospital Clínic i Provincial; ¹¹Servicio de Hematología; ¹²Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: La mutación JAK2V617F, detectada en el 90% de los pacientes con policitemia vera y en el 50-60% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis, ha aportado conocimientos en la patogénesis de los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC). Sin embargo, en aproximadamente el 50% de TE sin la mutación no se conocen las alteraciones moleculares asociadas. A partir de nuestro estudio previo de *microarrays* de expresión en 20 TE seleccionamos un grupo de genes diferencialmente expresados entre los pacientes JAK2V617F-positivos y los JAK2V617F-negativos.

Objetivo: Analizar los genes diferencialmente expresados con RT-PCR cuantitativa en tiempo real utilizando *arrays* de baja densidad (TaqMan[®] Low Density Arrays, Applied Biosystems) (TLDA).

Pacientes y métodos: 38 TE: 19 JAK2V617F heterocigotos y 19 sin mutación. Se extrajo ARN de granulocitos de sangre periférica y se utilizaron 2 plataformas de TLDA para cuantificar la expresión de 93 y 44 genes, respectivamente. Se eligió GUSB, GAPDH y 18S rRNA como controles endógenos, y un *pool* de ARN de individuos sanos para obtener una cuantificación relativa.

Resultados y discusión: El análisis supervisorio mostró 30 genes diferencialmente expresados entre JAK2V617F-positivos y JAK2V617F-negativos ($p < 0,05$). Entre ellos, se encontró un grupo de 14 genes (*CISH*, *C13orf18*, *CCCL3*, *PIM1*, *MAFF*, *SOCS3*, *ID2*, *GADD45B*, *KLF5*, *TNF*, *LAMB3*, *HRH4*, *TAGAP* y *TRIB1*) con expresión alterada únicamente en las TE JAK2V617F-negativas. Los genes *CISH*, *SOCS2*, *SOCS3* y *PIM1*, inhibidores de la vía JAK-STAT, presentaron una menor expresión en TE JAK2V617F-negativas, hecho que podría indicar una falta de activación de dicha vía en este grupo de pacientes. Estudios recientes (D. Capello *et al.*) observan metilación del gen *SOCS3* en pacientes con SMPC, con mayor frecuencia en SMPC JAK2V617F-negativos, dato que se correlaciona con la menor expresión del *SOCS3* detectada en el presente estudio en TE JAK2V617F-negativas.

Conclusiones: 1. Los pacientes con TE JAK2V617F-negativos presentan un patrón de expresión génica característico, que permite diferenciarlos de los pacientes JAK2V617F-positivos. Estos resultados nos aportan nuevos marcadores biológicos para los pacientes JAK2V617F-negativos e indican la existencia de otras vías de señalización alteradas en este grupo de pacientes. 2. La realización de otros estudios, como análisis de metilación, nos puede aportar conocimiento de nuevos mecanismos implicados en la patogénesis de la TE y su relación con la mutación JAK2V617F.

Agradecimientos: Beca de investigación FEHH, FIS P1030345 y P1071009.

Referencia: Capello D *et al.* BJH 2008; 141: 504.

IMPLICACIONES CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LA MUTACIÓN V617F JAK2 EN 5 FAMILIAS CON SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

CO-084

Ferrer F^{1,2}, Moreno MJ³, Martínez C⁴, Sánchez-Serrano I⁵, Navarro N⁶, Lozano ML^{7,8}, Cano H⁹, Corral J¹⁰, Teruel R¹¹, Vicente V¹², Sánchez-Vega B¹³

¹Unidad de Hematología y Oncología Médica; ²Hospital Universitario Morales Meseguer; ³Centro Regional de Hemodonación; ⁴Servicio de Hematología; ⁵Hospital del Noroeste; ⁶Hospital Los Arcos; ⁷Murcia

Se han descrito dos categorías de SMPC familiares: los de transmisión mendeliana, alta penetrancia, y en los que, a veces, se ha identificado el gen causante (THPO, MPL), y aquellos en los que existe una predisposición hereditaria, con baja penetrancia y en la que la mayoría de los miembros afectados tienen una mutación somática adquirida (como JAK2). Describimos aquí las características clínico-biológicas de 5 familias con SMPC familiar.

Pacientes y métodos: Estudiamos 11 pacientes con SMPC familiar y 32 familiares de 1.º y 2.º grado pertenecientes a 5 familias. En todos, anamnesis y recuentos celulares, JAK2, niveles de eritropoyetina y de trombopoyetina (TPO). La TPO se midió también en 7 controles sanos y en 7 pacientes con trombocitemia esencial (TE) esporádica.

Resultados: En 4 familias había 2 miembros afectados y en una familia 3 (1 fallecido por mielofibrosis [MF] a los 52 años). 8 pacientes eran varones y 3 mujeres con una edad media al diagnóstico de 58 años (38-79). Los diagnósticos eran: 7 TE (64%), 3 policitemia vera (PV) (27%) y 1 MF (9%). En 3 de las 5 familias, los pacientes tenían un sólo tipo de SMPC [PV (1); TE (2)] y en las 2 restantes se asociaban 2 tipos de SMPC (PV-TE y TE-MF). La distribución fenotípica de SMPC afectó a una sola generación en 3 familias, y a dos generaciones en 2. El genotipo de la mutación V617F JAK2 reveló dos subgrupos de familias: aquellas en las que todos los miembros afectados de SMPC eran JAK2 + (1 con 2TE, 1 con 2PV, y 1 con 1PV-1TE), y otro en el que la distribución era heterogénea (JAK2 + y -) dentro de la misma familia (1 con 2TE y 1 con 2TE-1MF). Respecto a la carga alélica del V617F JAK2, éste fue nulo en 2 pacientes (2 TE), menor (< 50%) en 7 (5TE, 1PV y 1MF), y mayor (> 50%) en 2 PV. Los niveles de TPO fueron similares entre pacientes con SMPC familiar (77 pg/mL) y aquellos con TE esporádica (92 pg/mL) y más altos que en sus controles familiares o en los controles sanos (39 y 33 pg/mL; $p=0,056$ y $p=0,005$, respectivamente). 3 de los 11 pacientes familiares tuvieron complicaciones trombóticas (IAM, ACV y TEP), y en ellos, los niveles de TPO fueron significativamente más altos que en los pacientes con SMPC familiar sin historia de trombosis (135 vs. 45 pg/mL, $p=0,02$).

Conclusión: Por el patrón de heredabilidad y las características biológicas (TPO, JAK2), los casos descritos se incluyen en el grupo de predisposición hereditaria, y por tanto son candidatos para la búsqueda del gen que pueda predisponer al desarrollo del SMPC en asociación con eventos posteriores como la mutación del JAK2. Observamos un aumento significativo en los niveles de TPO en los pacientes con SMPC familiar con complicaciones trombóticas.

LA HIDROXICARBAMIDA MODIFICA LA CARGA ALÉLICA DE JAK2V617F EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL

CO-083

Besses C¹, Álvarez-Larrán A², Martínez-Avilés L³, Longarón R⁴, Serrano S⁵, Bellosillo B⁶

¹Servicio de Hematología Clínica; ²Servicio de Patología; ³Hospital del Mar-IMIM-PRBB; ⁴Barcelona

Introducción: La hidroxycarbamida (HC), constituye la primera línea terapéutica en los pacientes de alto riesgo con policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE). Existe escasa información sobre la variación en la cantidad de alelos JAK2V617F en los pacientes con TE y PV tratados con HC.

Objetivo: Analizar de forma prospectiva los cambios en la cantidad de alelos mutados JAK2V617F producidos por HC en pacientes con TE y PV.

Material y métodos: 50 pacientes (32 PV [15 V, 17 M] y 18 TE [6 V, 12 M]) diagnosticados según criterios de la OMS 2007. La valoración de la respuesta se estableció mediante cuantificación de la carga alélica JAK2V617F en granulocitos de sangre periférica mediante RT-PCR alelo-específica cuantitativa en tiempo real con sondas TaqMan específicas para la forma mutada y para la forma no mutada. La recogida de muestras se estableció de acuerdo con el siguiente esquema: determinación basal (pre-tratamiento), a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. La modificación de alelos JAK2V617F se calculó de acuerdo con la fórmula: (% última determinación - % determinación basal) / % determinación basal x 100.

Resultados: Se analizaron 146 muestras de 32 pacientes con PV (media de determinaciones: 4,5) y 86 muestras de 18 pacientes con TE (media de determinaciones: 4,7), con una mediana de seguimiento de 21,8 meses (3,5-53) en la TE y de 14 meses (3-57) en la PV. Se observó una reducción de la carga alélica en el 89% de las TE y en el 75% de las PV. La mediana de disminución en los pacientes con TE fue de un 37,5% (rango: 7-100%) y en los pacientes con PV fue de un 39% (rango: 0,5-96). Del total de pacientes, en 8 casos de PV se observó un cambio en la carga alélica de homocigoto a heterocigoto, y en 2 casos de TE se negativizó la detección de JAK2V617F.

Conclusiones: 1) La HC modifica la carga de alelos JAK2V617F en una importante proporción de pacientes con TE y PV. 2) En algunos pacientes se observan cambios significativos en el estado mutacional.

ANÁLISIS DEL GRUPO ABO COMO FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO Y/O HEMORRÁGICO EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS Ph NEGATIVOS

CO-085

Moreno MJ¹, Lozano ML², Martínez C³, García-Barberá N⁴, Bellosillo B⁵, Palacios S⁶, Rivera J⁷, Besses C⁸, Vicente V⁹, Ferrer F¹⁰

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica; ²Hospital Universitario Morales Meseguer; ³Murcia; ⁴Centro Regional de Hemodonación; ⁵Universidad de Murcia; ⁶Servicio de Hematología; ⁷Hospital del Mar; ⁸Barcelona

El grupo ABO ha sido descrito como factor de riesgo independiente de trombosis tanto arterial (IAM, ACV, enfermedad vascular periférica) como venosa (TVP). Aunque los mecanismos por los que el grupo ABO actúa como factor de riesgo trombótico no son bien conocidos, los mayores niveles de factor von Willebrand en pacientes no O podrían ser un factor a considerar. No ha sido evaluada la posible implicación del grupo ABO en el desarrollo de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas en pacientes con SMPC Ph(-). El objetivo de este trabajo fue valorar el papel del grupo sanguíneo como factor de riesgo trombótico y/o hemorrágico en pacientes con SMPC Ph(-). Genotipamos por PCR-ASRA el grupo ABO en 111 pacientes (56 hombres y 55 mujeres, con una mediana de edad de 63 años) con SMPC Ph (-) [72 con trombocitemia esencial (TE), 29 con policitemia vera (PV) y 10 con mielofibrosis idiopática (MFI)]. Se estudió la posible relación entre el grupo ABO y variables tanto clínicas (complicaciones trombóticas y hemorrágicas) como biológicas (recuentos leucocitarios y plaquetarios y su perfil de activación leucocitaria (% agregados leucocito-plaqueta, expresión de CD11b) o plaquetaria (CD62), cifra de hematocrito, TP, TTPa, fibrinógeno, dímero D, PFA-100 Col-ADP y Col-EPI]. El 50% de los pacientes eran del grupo no O [incluyendo los genotipos: A,A, A,A, A,O, o A,O (37,7%); B,O, y B,O (9,5%); BB (0,9%) y A,B, A,B (1,9%)] y el otro 50% del grupo O [incluyendo los genotipos: O,O, O,O (29,2%), A,O, A,O, y A,A, (20,8%)]. No se encontró asociación entre las distintas variables biológicas analizadas y el grupo ABO (recuentos celulares, perfil de activación leucocitaria, plaquetaria, tiempos de coagulación, ni tiempos de obturación con PFA-100). Respecto a las complicaciones clínicas, 45 pacientes (41%) presentaron uno o varios eventos trombóticos (venosos y/o arteriales), mientras que 16 (14,5%) presentaban complicaciones hemorrágicas. De los pacientes que habían presentado eventos hemorrágicos, el 47% eran del grupo O y el 53% del grupo no O, presentando una distribución similar en el grupo de trombosis (48,8% en grupo O y 51,2% en el grupo no O). Nuestros datos sugieren que el grupo ABO no es una variable relevante en las alteraciones hemostáticas que tienen lugar en los SMPC Ph(-), y no parece tener relevancia como factor de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos y/o hemorrágicos en estos pacientes (SAF2006-06212, 04515/GERM/06, Red RECAVA RD06/0014/0004).

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN DE MICRORNAS EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**CO-086**Pons A^[a], Nomdedéu B^[b], Navarro A^[a], Gaya A^[b], Valera S^[a], Gel B^[a], Montserrat E^[b], Monzo M^[a]^[a]Laboratorio de Oncología Molecular. Departamento de Anatomía. Universidad de Barcelona.^[b]Servicio de Hematología; ^[a]Departamento de Patología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de enfermedades del sistema hematopoyético caracterizadas por la presencia de un grado variable de displasia y riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA). Los microRNAs (miRNA) son pequeñas moléculas de RNA que actúan regulando la traducción de genes importantes que pueden participar en procesos de proliferación, apoptosis y carcinogénesis.

Objetivo: Analizar la influencia del patrón de expresión de 26 miRNA relacionados con procesos hematopoyéticos en la evolución y pronóstico de los pacientes diagnosticados de un SMD.

Pacientes y método: Se estudió sangre periférica (SP) y médula ósea de 20 pacientes afectados de un SMD y 5 controles sanos. La mediana de edad era de 70 (rango: 55-82) años. En este estudio analizamos el patrón de expresión de 26 miRNA en pacientes afectados de un SMD. Quince pacientes presentaban un IPSS bajo y 5 un IPSS alto. Los microRNAs se evaluaron mediante *stem-loop* RT-PCR y PCR a tiempo real (TaqMan). Los resultados fueron normalizados con la mediana global y la cuantificación relativa se calculó con el método del 2^{-Ct}. La mediana de los controles se utilizó como calibrador para todas las muestras y los resultados fueron analizados con BRB Array Tools y TIGR multixperiment viewer.

Resultados: Al analizar las muestras de MO, miR-103 (p = 0,003) y miR-18a (p = 0,02), ambos componentes del cluster miR-17-92 aparecen diferencialmente expresados respecto a los controles. Al analizar la SP, miR-18a (p < 0,001) y miR-142-5p (p < 0,001) aparecen también diferencialmente expresados. Al comparar pacientes con IPSS alto vs. IPSS bajo, aparecen 2 miRNAs características en MO y 2 en SP, que nos permiten discriminar entre ambos grupos. MiR-222 se encontraba sobreexpresado en aquellos pacientes que presentaban una transformación leucémica respecto al resto de pacientes.

Conclusión: Los miRNAs podrían tener un papel en la patogenia de los SMD y en su evolución y pronóstico, contribuyendo al riesgo de transformación a una leucemia aguda.

PRONÓSTICO EN MASTOCITOSIS SISTÉMICA INDOLENTE: ESTUDIO EN 145 PACIENTES PERTENECIENTES A LA REMA (RED ESPAÑOLA DE MASTOCITOSIS)**CO-088**Álvarez-Twose J^[a], Escribano L^[a], Sánchez-Muñoz L^[a], García-Montero A^[b], Núñez R^[c], Almeida J^[d], Jara-Acevedo M^[e], Teodosio C^[f], García-Cosío M^[g], Bellas C^[h], Orfao A^[i]^[a]Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast), Hospital Virgen del Valle, Toledo. ^[b]Centro de Investigación del Cáncer, Departamento de Medicina y Cirugía, Universidad de Salamanca. ^[c]Servicio de Hematología y Hemoterapia; ^[d]Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^[e]Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Introducción: Las mastocitosis son enfermedades poco frecuentes en las que la información disponible sobre factores pronósticos es limitada.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado 145 pacientes adultos diagnosticados de mastocitosis sistémica indolente (MSI) que fueron seguidos desde enero de 1983 hasta abril de 2008. El objetivo del estudio fue analizar la tasa de progresión clínica, definida como la transformación a formas más agresivas de la enfermedad, y la tasa de supervivencia global; así como el análisis de los diversos factores pronósticos que pueden influir tanto en la progresión clínica como en la supervivencia.

Resultados: La probabilidad acumulada de progresión a formas más agresivas de la enfermedad fue de 0% a 5 años, 1,6% ± 1,1% a 15 años, 6,5% ± 3,5% a 25 años y 13,2% ± 7,2% a 30 años. El análisis multivariado mostró que tanto los niveles elevados de beta-2-microglobulina (p = 0,005) como la presencia de la mutación activante del c-kit germinal (p = 0,02) fueron los únicos factores independientes predictores de progresión. La probabilidad acumulada de muerte fue de 1,3% ± 0,9% a 5 años, 2,1% ± 1,2% a 10 años, 3,3% ± 1,7% a 20 años, y 7,5 ± 3,3% a 30 años. El mejor modelo para predecir la mortalidad incluía una masa mastocitaria elevada (p = 0,03), definida como la presencia de ≥ 1% de mastocitos en médula ósea por citometría de flujo y ≥ 30% de mastocitos por inmunohistoquímica, y niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica (p = 0,003).

Conclusiones: Nuestros resultados reflejan claramente que los pacientes con MSI tienen una baja tasa de progresión y una esperanza de vida larga, por lo que el uso de fármacos citorreductores o las nuevas terapias dirigidas como los inhibidores de tirosin-kinasa debería ser restringido a casos seleccionados.

EVOLUCIÓN A MIELOFIBROSIS EN LA POLICITEMIA VERA: ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE ESTA COMPLICACIÓN EN UNA SERIE DE 115 PACIENTES**CO-087**Álvarez Larrán A^[a], Besses C^[a], Martínez Avilés L^[b], Saumell S^[a], Gimeno E^[a], Abella E^[a], Florensa L^[b], Serrano S^[b], Bellosillo B^[b]^[a]Servicio de Hematología; ^[b]Servicio de Patología. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona

Introducción: La evolución a mielofibrosis (MF) es una complicación tardía en el curso de la policitemia vera (PV) y conlleva un mal pronóstico. La incidencia de esta complicación, así como los factores de riesgo para la aparición de la misma no son bien conocidos. Recientemente se ha sugerido que una mayor carga alélica de JAK2 se asocia a un riesgo incrementado de transformación mielofibrótica.

Objetivo: Determinar la probabilidad de evolución a MF en una serie de pacientes con PV e identificar los factores asociados a su aparición.

Pacientes y métodos: Se determinó la frecuencia de transformación a MF en 115 pacientes (59 H/56 M) diagnosticados de forma consecutiva de PV en un solo centro. Se calculó la probabilidad de supervivencia libre de mielofibrosis mediante Kaplan-Meier aplicándose el test de *log-rank* para la comparación de las siguientes variables: edad, género, esplenomegalia, leucocitosis, LDH elevada y carga alélica de JAK2. Las variables asociadas a la aparición de mielofibrosis se evaluaron mediante análisis de regresión de Cox.

Resultados: Tras un seguimiento mediano de 7 años (extremos: 1-34) se documentó la evolución a MF en 17 pacientes (15% del total). La mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la PV y la transformación mielofibrótica fue de 10 años (extremos: 2-23). La probabilidad actuarial de evolución a MF a los 10 y 15 años del diagnóstico de la PV fue del 14% y 29% en la serie global y del 15% y 65% en los pacientes con mutación V617F en estado homocigoto. La edad, el género, la presencia de esplenomegalia, la leucocitosis, la trombocitosis o la LDH elevada al diagnóstico no se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de transformación mielofibrótica. En el análisis multivariante la mutación V617F de JAK2 en estado homocigoto se asoció a un riesgo aumentado de transformación mielofibrótica (OR 3,8. IC 95%: 1,1-12,9).

Conclusión: los anteriores resultados indican una asociación entre la carga alélica de JAK2 y el riesgo de transformación a MF en la PV.

Sesión de comunicaciones orales

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

RECuento DE CÉLULAS CD34+ EN SANGRE PERIFÉRICA PREVIO A LA RECOLECCIÓN DE CPSP EN DONANTES SANOS: INFLUENCIA SOBRE LOS RENDIMIENTOS CELULARES

CO-089

Luna I, Moscardó F, De la Rubia J, Cordón L, Sanz J, Montesinos P, Carpio N, Saavedra S, Arriaga P, Lorenzo I, Palau J, Sempere A, Sanz G, Sanz M
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: El número de células CD34+ circulantes en sangre periférica (SP) inmediatamente antes de iniciar el proceso de recolección ha demostrado ser un parámetro importante a la hora de predecir los rendimientos celulares en donantes autólogos. Sin embargo, su papel en la optimización de la recolección en donantes sanos no ha sido definido.

Objetivos: 1. Correlacionar la cifra de CD34+ circulantes en SP con los rendimientos celulares en función del volumen procesado y el peso del receptor. 2. Analizar la eficacia de las recolecciones en relación con el número previo de células CD34+.

Metodología: Se incluyeron 315 recolecciones de SP en donantes sanos adultos en las que de forma prospectiva se cuantificó el número de células CD34+ circulantes en SP inmediatamente antes del inicio de la afección. Todos los donantes recibieron tratamiento con G-CSF por vía subcutánea iniciándose la recolección en el día 5 de tratamiento. Todas las recolecciones se llevaron a cabo empleando el separador celular CobeSpectra®. Se cuantificó el número total de células CD34+ recolectadas según el volumen procesado, correlacionando el mismo con las células CD34+ previas, y se analizó la eficacia de cada proceso de recolección en términos de células obtenidas por kg de peso del receptor.

Resultados: La edad mediana de los donantes fue de 38 años (extremos: 15-71). El 57% de los donantes eran hombres. La mediana de células CD34+ circulantes en SP inmediatamente antes de la recolección fue de 64,5 por microlitro (extremos: 4,9-482,3). Se observó una correlación positiva entre el número de células CD34+ en SP y el número total obtenido por litro de sangre procesado, con un coeficiente de 0,74 ($P = 0,01$). La mediana de células CD34+ recolectadas por litro de sangre procesada fue de 26,3 millones (extremos: 1,7-106,4). Esta mediana fue de 9,2 millones, 14,2 millones, 26,2 millones y 46,1 millones según las CD34+ previas fuesen menores de 20, entre 20 y 50, entre 50 y 80 o mayores de 80 ($P = 0,001$). El volumen estimado de sangre procesada para obtener 2×10^6 /kg peso receptor CD34+ para un receptor de 70 kg fue de 15,3 L, 9,9 L, 5,4 L y 3 L de acuerdo con los niveles de CD34+ previos a la recolección definidos anteriormente ($P < 0,001$). En la serie analizada, la incidencia de recolecciones que alcanzaron el objetivo de 2×10^6 /kg peso receptor CD34+ fue de 32%, 58%, 98% y 98%, respectivamente ($P < 0,001$). Para la cifra de 4×10^6 /kg peso receptor CD34+ esta incidencia fue de 9%, 18%, 70% y 92%, respectivamente ($P < 0,001$).

Conclusiones: El número de células CD34+ circulantes en SP previamente a la recolección tiene una influencia importante en la cantidad de células recolectadas y en la eficacia final del procedimiento. Éste se puede optimizar en función de las células deseadas y el peso del receptor mediante el ajuste del volumen procesado, facilitando obtener sólo el *target* deseado y disminuyendo tiempo y consumo de anticoagulante innecesario.

RECONSTITUCIÓN INMUNE DE CÉLULAS T-REGULATORAS POST-TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

CO-090

Pérez-García A¹, Cabezas E², López-Jiménez J³, Marugán I⁴, Peralta T⁵, Arnan M⁶, Ramos-Oliva P⁶, Benet I⁶, López S⁶, Mestre M⁶, Odrizola J⁶, Solano C⁶, Duarte RF⁶
¹ICO-Hospital Duran i Reynals, Barcelona. ²Servicio de Hematología, ³Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Bellví, Barcelona. ⁴Hospital de Llobregat (Barcelona). ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Hospital Clínico de Valencia

Introducción: Las células T CD4⁺CD25^{high}CD127^{dim} tienen función reguladora (Tregs), que se ha relacionado no sólo con la EICH en trasplante alogénico, sino también con el riesgo de recaída de la neoplasia de base y con la capacidad inmunomoduladora del trasplante autólogo para enfermedades autoinmunes. A pesar de su importante papel en este ámbito, las características de la reconstitución inmune posttrasplante de Tregs en humanos es aún desconocida.

Objetivo: Analizar la cinética de reconstitución inmune de Tregs y de los mediadores de su función reguladora en receptores de trasplante hematopoyético.

Pacientes y métodos: Presentamos 42 adultos (mediana de edad 56; 28-74), 27 hombres y 15 mujeres, receptores de un autotrasplante acondicionado con melfalán 200 (mielomas, n=31) o BEAM (linfomas, n=11) entre mayo 2006 y octubre 2007, en los que se recogieron prospectivamente muestras de sangre periférica pretrasplante y seriadas posttrasplante para estudio de reconstitución inmune. Las células Tregs se definen por inmunofenotipo CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{dim} y se expresan como porcentaje del total de linfocitos T CD4. La expresión a nivel de RNAm de los mediadores de actividad reguladora FoxP3 y CTLA4 se mide mediante RT-PCR a partir de 500 ng de RNAm, con LightCycler y sondas TaqMan por duplicado, y se presenta como una ratio normalizada con el nivel de expresión de β 2-microglobulina.

Resultados: La recuperación posttrasplante de células Tregs ocurre de forma sorprendentemente precoz, con una expansión de su porcentaje al triple del nivel basal tan sólo 2 semanas después del trasplante (6,35% vs. 2,17%; $p < 0,001$; valores en la tabla \pm DE). Tregs permanecen aún elevadas el día +90, cuando ya ha comenzado la recuperación del resto de linfocitos T. El nivel de expansión precoz a día +14 se correlaciona con el nivel de Tregs basal previo al trasplante ($r = 0,74$; $p = 0,029$). Marcadores de función reguladora de las Tregs como FoxP3 (10,32 vs. 3,0; $p = 0,003$) o CTLA4 (13,21 vs. 6,35; $p = 0,082$) dibujan un perfil de expansión paralelo al de Tregs, dando evidencia adicional de un aumento importante de la función reguladora precoz tras autotrasplante.

Time points	Linfos CD3+ (x 10 ⁶ /L)	Tregs (% de CD4+)	FoxP3 (ratio β 2)	CTLA4 (ratio β 2)
Pre	1,46 \pm 0,67	2,17 \pm 0,96	3,00 \pm 4,78	6,35 \pm 6,64
D+14	1,04 \pm 1,28	6,35 \pm 1,45	10,32 \pm 9,56	13,21 \pm 13,65
D+90	2,07 \pm 1,15	5,87 \pm 2,13	2,42 \pm 1,85	6,22 \pm 4,49
ANOVA	0,061	< 0,001	0,003	0,082

Conclusiones: Éste es el primer estudio que analiza la cinética de recuperación de Tregs posttrasplante, y muestra que ésta ocurre de forma muy precoz en las primeras semanas. El papel de Tregs en la recaída tumoral y en otras formas de inmunomodulación posttrasplante identifica esta fase temprana de expansión de Tregs y su nivel basal, que se asocia con la expansión subsiguiente, como posibles dianas terapéuticas. Este análisis se está extendiendo a trasplante alogénico, donde el uso de ciclosporina pudiera potencialmente afectar al patrón de reconstitución de Tregs.

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL DETECTADA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICOS. IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

CO-091

Elorza I¹, Díaz de Heredia C¹, Palacio C¹, Dapena JL¹, Olivé T¹, Bastida P¹, Sánchez de Toledo J²
¹Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica y Unidad de TPH. ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

La detección de enfermedad mínima residual (EMR) se ha establecido como instrumento para la elección del tratamiento en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). En los últimos años distintos grupos tratan de delimitar su utilidad en el estudio de pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y en su seguimiento posterior, con el objetivo de seleccionar pacientes con alto riesgo de recaída post-trasplante.

En 31 niños (4 meses a 16 años) afectados de LLA y sometidos alo-TPH en el HU Vall d'Hebron de octubre 2002 a octubre 2007, se determinó la presencia de EMR mediante citometría de flujo (CF) antes del TPH y posteriormente. Se sometieron a TPH en primera remisión 13 pacientes. En 8 casos se realizó TPH de donante familiar idéntico, y en 23 alternativo. La fuente de progenitores fue médula ósea en 14 casos, cordón umbilical en 13 y sangre periférica en 4. El acondicionamiento consistió en irradiación corporal total, etopósido y ciclofosfamida en 24 pacientes. La profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) se realizó según el tipo y fuente de trasplante. Para la detección de EMR por CF se utilizó médula ósea completa. Al diagnóstico se estudiaron los inmunofenotipos aberrantes asociados a leucemia y posteriormente, para el seguimiento, 4 marcadores simultáneos que incluían a los citados. La sensibilidad de la técnica fue de 10^{-4} .

Según los niveles de EMR detectados pre-TPH se dividieron los pacientes en dos subgrupos: EMR-positivo (EMR 0,01% o mayor) y EMR-negativo ($< 0,01$). En el grupo EMR-positivo se incluyeron 10 pacientes, y 21 en el EMR-negativo. En el subgrupo EMR-positivo, 3 pacientes fallecieron por complicaciones relacionadas con el procedimiento (MRT) y 5 recayeron, falleciendo por progresión. Dos pacientes siguen vivos en remisión tras 15 y 17 meses del TPH, respectivamente. Ambos presentan EICH crónico. En el subgrupo EMR-negativo, 4 pacientes fallecieron por MRT. Un paciente recayó y permanece vivo en tratamiento con imatinib mesilato. Permanecen vivos en remisión 17 pacientes con un seguimiento medio de 16 meses.

La supervivencia libre de eventos fue de un 75% en el grupo EMR-negativo, en contraste con un 20% en el EMR-positivo, siendo la diferencia estadísticamente significativa (\log rank: 0,005). Se evaluaron el sexo, la indicación de TPH, el tipo de TPH, la aparición de EICH y la presencia de EMR previa al TPH y su relación con la recaída. El análisis estadístico muestra a la presencia de EMR como el único factor de riesgo significativo para recaer. Los pacientes EMR-positivos pre-TPH tienen 9,5 veces más riesgo de recaer que los EMR-negativos.

Conclusiones: La presencia de EMR pre-TPH es un factor pronóstico significativamente desfavorable y detecta pacientes con alto riesgo de recaer. En estos pacientes se deben buscar nuevas estrategias pre y/o post-trasplante para mejorar su pronóstico.

IMPACTO DE LA FUENTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS UTILIZADA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO NO EMPARENTADO A PACIENTES ADULTOS CON LAL DE MAL PRONÓSTICO: SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

CO-092

Ferrá C, Sanz J, Cámara R, Sanz G, Bermúdez A, Valcárcel D, Rovira M, Morgades M, Espigado I, Heras J, Serrano D, Barrenetxea C, Solano C, Duarte R, García-Noblejas A, Iriondo A, Díez JL, Carreras E, Sierra J, Sanz MA, Ribera JM
 En representación de los grupos GETH y PETHEMA

Introducción: Los adultos con LAL y factores de mal pronóstico en el diagnóstico, los respondedores lentos o los que están más allá de la 1.ª RC tienen muy mal pronóstico y se les considera candidatos a TPH no emparentados (TPHNE) si carecen de un donante emparentado idéntico. El TPH con progenitores de sangre de cordón umbilical (SCU) no emparentado se está empleando cada vez con más frecuencia en adultos.

Objetivos: Comparar la evolución de pacientes adultos con LAL de mal pronóstico que han recibido un TPHNE por en función de la fuente de progenitores (sangre periférica [SP] o médula ósea [MO]) frente a SCU).

Pacientes y métodos: Entre 2000 y 2007, 137 pacientes (edad mediana: 29 [15-59]; 82 V/55 M) con LAL de mal pronóstico recibieron un TPHNE en 12 hospitales españoles. La LAL era de línea B en 73 pacientes (53%), T en 54 (39%) e indeterminada en 10 (7%). Fase de la LAL: 1.ª RC, 76 pacientes (56%), 2.ª RC 33 (24%), 3.ª RC 8 (6%) y enfermedad activa 20 (14%). Ambos grupos fueron comparables para los parámetros clínicos y biológicos de la LAL y para la fase de la LAL en que se efectuó el TPH. El acondicionamiento fue ICT-ciclofosfamida (CI) en 63 (46%), thiotepa-busulfán-CI/fludarabina en 57 pacientes (42%) (TPH con progenitores de SCU en todos) y otros regímenes en 17 (13%) pacientes. La fuente de progenitores fue SCU en 61 (45%), SP en 37 (27%) y MO en 39 (28%). Los requerimientos de identidad HLA para la selección de DNE (MO y SP) fueron 7-8 sobre 8 alelos, y de SCU 4-6 sobre 6 para antígenos A/B y alelos DR.

Resultados: El seguimiento mediano fue de 20 meses (0,3-96). La probabilidad de SLE a 5a. para los pacientes trasplantados con cualquier fuente fue significativamente más prolongada si TPH en 1.ª RC frente a 2.ª RC o enfermedad más avanzada (medianas 10 [2-19], 6 [0-13] y 3 [0-7] meses, p = 0,023). La SG y SLE a 5a. en la serie global fue del 23% (13-33) y del 20% (11-29). No hubo diferencias significativas en la SG o SLE entre TPH con SCU frente a la MO o SP movilizada. Las medianas de supervivencia fueron: 11 meses (3-19) frente a 7 (1-14) (NS). La MRT a 5a. en la serie global fue del 57% (45-69), siendo menor para los TPH realizados con progenitores de SCU (SCU: 40% [25-55] frente a SP+MO: 67% [45-69]) (p = 0,029). Para aquellos pacientes en 1.ª RC la SG y SLE fueron 29% (14-44) y 25% (11-39) sin que hubiera tampoco diferencias entre TPHNE con SCU frente a MO + SP, con medianas de supervivencia de 10 (0-26) y 12 (2-21) meses. La probabilidad actuarial de recaída fue del 23% para la serie global, sin diferencias entre ambos grupos.

Conclusiones: Los TPHNE con progenitores de SCU, MO o SP son opciones equivalentes para pacientes adultos afectados de LAL con mal pronóstico sin un donante emparentado idéntico. Sin embargo, todas las modalidades de TPHNE se asocian con una elevada mortalidad relacionada con el procedimiento.

Financiado en parte con las becas RD 06/0020/1056 de RETICS y PEF-07 de la Fundación José Carreras.

TRATAMIENTO DE RESCATE EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA REFRACTARIA O EN RECAÍDA: COMPARACIÓN ENTRE UNA ESTRATEGIA SECUENCIAL (IDA-FLAG SEGUIDO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA) FRENTE A TRATAMIENTO ESTÁNDAR

CO-094

Torredell M¹, Pratorcorona M², Brunet S³, Tomo M⁴, Sancho JM⁵, Duarte R⁶, Rovira M⁷, Martínez-Muñoz C⁸, Fernández-Avilés P⁹, Marín P¹⁰, Rosiñol L¹¹, Giné E¹², Sierra J¹³, Carreras E¹⁴, Montsenat E¹⁵, Esteve J¹⁶
¹Servicio de Hematología, ²IDIBAPS, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ⁴Hospital Clínic de Valencia, ⁵Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), ⁶Hospital Duran i Reynals, Barcelona

Fundamento y objetivo: El pronóstico de los pacientes con LMA refractaria o en recaída es sombrío. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la opción terapéutica con mayor potencial antileucémico, aunque sólo una minoría de estos pacientes lo recibe finalmente después del tratamiento de rescate. Por lo tanto, el desarrollo de una estrategia secuencial, que integra un tratamiento de citorreducción inicial seguido de un acondicionamiento de intensidad reducida en un mismo procedimiento, podría aumentar el número de pacientes que se beneficiarían de un alo-TPH. En este sentido, comparamos la evolución de una serie de pacientes con LMA refractaria o en recaída tratados con un mismo tratamiento de rescate estándar o según un protocolo secuencial.

Pacientes y métodos: El grupo control ("estándar") estaba constituido por 49 pacientes diagnosticados consecutivamente de LMA primariamente refractaria (ref, n=27) o en recaída (rec, n=22) tratados con el régimen IDA-FLAG en una sola institución. Por otro lado, otros 28 pacientes con LAM en fase avanzada (ref=8, rec=14) o con un SMD de alto riesgo (n=6) recibieron un protocolo secuencial ("secuencial"), basado en una fase de citorreducción inicial con IDA-FLAG (días -12 a -8) seguido de melfalán a altas dosis (70 mg/m² los días -3 y -2). El donante fue un hermano HLA idéntico en 16 pacientes, un donante no emparentado en 10 y sangre de cordón umbilical en 2. La profilaxis de la enfermedad de injerto contra el huésped se realizó con CsA y micofenolato mofetil.

Resultados: La distribución de las principales variables entre los dos grupos ("estándar" vs. "secuencial") fue similar excepto por una mayor edad (56 vs. 48, p = 0,015) y un mayor número de TPH previo (36% vs. 10%, p = 0,01) en el grupo de tratamiento secuencial. La tasa de remisión completa (RC) fue superior después del protocolo secuencial (92% vs. 45%; p < 0,05). En el grupo "estándar", 16 pacientes recibieron un alo-TPH como intensificación post-IDA-FLAG (33%), y 3 pacientes recibieron un trasplante autólogo en RC. La mortalidad no relacionada con la recaída en el día +100 fue 21% vs. 30% (p = ns) en el grupo "control" y el grupo de tratamiento secuencial, respectivamente, mientras que la supervivencia al año fue 17,5% (±6) vs. 30% (±10; p = ns). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, cabe destacar que sólo se observó un *plateau* en la supervivencia tras el protocolo secuencial.

Conclusión: Aunque el pronóstico de los pacientes con LMA en fase avanzada es muy desfavorable, el régimen de tratamiento de rescate secuencial descrito proporcionó respuestas duraderas en un tercio de los enfermos. Además, la estrategia secuencial proporcionó una elevada tasa de respuestas en una población de muy alto riesgo, a pesar de una morbilidad remarcable. En consecuencia, la implementación de medidas destinadas a disminuir la toxicidad del protocolo secuencial aumentaría su efecto beneficioso.

LOS ESTUDIOS DE EXPRESIÓN GÉNICA CONTRIBUYEN AL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO CITOGENÉTICO INTERMEDIO SOMETIDOS A UN TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-093

Carnós M¹, Torredell M¹, Kalko S², Pratorcorona M³, Rozman M⁴, Díaz-Beyá M⁵, Jares P⁶, Brunet S⁷, Nomdedéu J⁸, Carró A⁹, Valera A¹⁰, Camps E¹¹, Montserrat E¹², Esteve J¹³
¹Unidad de Hematopatología, ²Servicio de Hematología, ³Unidad de Bioinformática, ⁴Unidad de Genómica, IDIBAPS, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, ⁵Servicio de Hematología, Hospital de Sant Pau, Barcelona

Fundamento: El pronóstico de los pacientes con LMA viene determinado fundamentalmente por la citogenética. El grupo de riesgo intermedio, sin embargo, es heterogéneo, por lo que el estudio de categorías biológicas puede contribuir a refinar el pronóstico y, por tanto, a elegir el tratamiento post-remisión de manera más racional.

Objetivo: Analizar el valor pronóstico del perfil de expresión génica (PEG) y de las características moleculares en pacientes con LMA de riesgo intermedio sometidos a un auto-TPH en primera remisión completa (RC).

Pacientes y métodos: Se incluyeron 30 pacientes (edad: 54,5; 17-68; 60% varones) diagnosticados de LMA *de novo* de riesgo intermedio (cariotipo normal, n=20, 67%) durante el periodo 1994-2006 en dos centros, sometidos a un auto-TPH en primera RC. El tratamiento pre-TPH consistió en 1 (n=26) o 2 ciclos (n=4) de quimioterapia de inducción (ICE, n=8, IDICE, n=24) y un ciclo de intensificación con altas dosis de ara-C, según tres protocolos consecutivos (CETLAM LMA-94, LMA-99 y LMA-2003). Los estudios moleculares incluyeron el cribaje de la duplicación interna en tándem del gen *FLT3* (*FLT3-ITD*) y las mutaciones en el exón 12 de *NPM1* por PCR. Se estudió el PEG mediante el *array* de oligonucleótidos HGU133 Plus 2.0 (Affymetrix). La expresión génica fue normalizada según metodología RMA del paquete Affy (Bioconductor project) y se realizaron análisis no supervisados y supervisados utilizando los softwares dChip v1.3 y Limma (Bioconductor). Para identificar los genes con potencial valor pronóstico se realizó un análisis supervisado basado en la evolución de los pacientes (recaídos vs. largos respondedores (> 2 años de RC)).

Resultados: Se observó una tendencia a una mejor evolución en el grupo de pacientes con fenotipo molecular favorable, es decir, *NPM1* mutada sin *FLT3-ITD*, con una supervivencia libre de enfermedad del 82% ± 12% vs. 53% ± 12% (*log-rank* = 0,095). En el análisis no supervisado del PEG se observó una variación significativa en la expresión de 1.238 genes, aunque este análisis no identificó una firma génica específica según la evolución clínica. No obstante, el análisis supervisado comparando pacientes recaídos con aquellos en RC prolongada mostró un grupo de 109 genes diferencialmente expresados. Así, el grupo de pacientes recaídos presentó una disminución en la expresión de *PTEEN* y *p27KIP1*, genes reguladores de supervivencia y control del ciclo celular y mostraron una sobreexpresión de genes como *TNF*, *RETN*, *CFLAR*, *SLC16A7*, *ENG*, *CD48*, *PLCR1* y *SULTB1*. Por el contrario, una elevada expresión de *YY1*, *FBXL12*, *EXOSC6* y de varios genes de la vía PI3K/AKT/mTOR (*PI3K*, *PIK3R1*) se asoció a una evolución favorable. Cuando el análisis se restringió a los pacientes con *NPM1* y *FLT3* en estado germinal, se obtuvieron resultados similares.

Conclusiones: El estudio del PEG en pacientes con LMA de riesgo intermedio sometidos a un auto-TPH puede proporcionar información pronóstica adicional al estado mutacional de *NPM1* y *FLT3*.

MONITORIZACIÓN DE NIVELES TERAPÉUTICOS DE BUSULFÁN ORAL VERSUS INTRAVENOSO EN RECEPTORES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS DE INTENSIDAD REDUCIDA

CO-095

Anan M¹, Muñoz C², Sancho JM³, Peralta T⁴, Parody R⁵, Ribera JM⁶, Clòpès A⁷, Duarte RF⁸
¹Servicio de Hematología Clínica, ²Servicio de Farmacia, ICO-Hospital Duran i Reynals, Barcelona, ³Servicio de Hematología, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

Introducción: El uso de busulfán i.v. en Alo-TPH se ha asociado con menor toxicidad y mejor supervivencia que el busulfán v.o. en varios estudios. La monitorización farmacocinética de niveles terapéuticos (PK-MNT) de busulfán permite reducir la toxicidad del fármaco v.o. Aunque el busulfán i.v. previene la absorción intestinal errática, no elimina la variabilidad interindividual de metabolización. Pese a esto, hasta ahora no se ha realizado una comparación directa de los patrones de PK-MNT de exposición a busulfán i.v. con v.o.

Objetivo: Estudiar el comportamiento PK-MNT de busulfán i.v. en comparación con busulfán v.o. en trasplante alogénico de intensidad reducida (Alo-TIR).

Pacientes y métodos: Presentamos 26 receptores de un Alo-TIR con fludarabina 150 mg/m² y busulfán 10 mg/kg v.o. (n = 16) o 8 mg/kg i.v. (n = 10) dividido en 10 dosis cada 6 h: 15 hombres y 11 mujeres, mediana de edad 57,5 años (38-67), neoplasias mieloides (17 LAM, 5 SMD, 2 LMC, 2 MF), progenitores de sangre periférica de donante familiar (22) o no emparentado (4), con profilaxis de la EICH con ciclosporina y metotrexate (emparentados) o alemtuzumab (no emparentados). PK-MNT se realiza mediante HPLC en muestras a tiempos pre-dosis y 1,5 - 3 - 4 y 6 horas tras la primera dosis de busulfán v.o. o i.v. Se calcula exposición a busulfán mediante área bajo la curva (AUC) y concentración de equilibrio estacionario (CSS), y se ajustan dosis subsiguientes (4^a-10^a) de fármaco cuando la CSS es > 900 ng/mL.

Resultados: Las características demográficas del grupo i.v. y v.o. son similares. Los pacientes v.o. requirieron reducción de dosis para prevenir toxicidad con mayor frecuencia que los del grupo i.v. (p = 0,024). Los 3 casos i.v. (27%) que requirieron ajuste de dosis presentaban al menos 2 factores que influyen en la eliminación (p. ej.: obesidad, voriconazol y/u otros fármacos), mientras que 12 pacientes del grupo v.o. (75%), con y sin factores de riesgo, presentaron niveles de CSS > 900 ng/mL y requirieron una reducción de dosis media del 26,8%. El injerto de neutrófilos y la toxicidad relacionada con el procedimiento fue similar en ambos grupos y no se objetivó ningún caso de SOSH. Un solo paciente falleció antes del día +100 (3,8%), de septicemia.

PK & MNT	BUSULFÁN v.o.			BUSULFÁN i.v.	
	Rango diana	Media	DE	Media	DE
wAUC 1ª dosis (ng/h·mL)	3.600-6.150	6.969,4	2.073,4	5.649	1.137
CSS 1ª Dosis (ng/mL)	600-900	1.161,6	345,6	941	189
AUC 1ª total (ng/h·mL)	36.000-61.500	58.775	10.746	53.130	6.535

Conclusiones: Ésta es la primera serie que compara el patrón PK-MNT de busulfán i.v. con v.o. Su tamaño no permite extrapolar el análisis PK-MNT a resultados clínicos. No obstante, demuestra que la monitorización de busulfán es necesaria en ¼ de los casos v.o. para evitar niveles altos potencialmente tóxicos. El busulfán i.v., por el contrario, consigue niveles dentro del rango terapéutico en ¾ de los pacientes, y necesitaría PK-MNT solamente en los casos con varios factores concomitantes que afecten a la eliminación del fármaco.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE RESULTADOS DE TRASPLANTES DE SANGRE DE CORDÓN Y DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE HLA GENO-IDENTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO

CO-096

Ojeda E, Laiglesia A, Vicuña I, Sebrango A, Bautista G, Regidor C, Forés R, García-Marco JA, Gil S, Krsnik I, Navarro B, Sanjuán I, Cabrera JR, Fernández MN
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid

Para el tratamiento de pacientes con leucemias agudas, especialmente en adultos, el trasplante alogénico de sangre de cordón umbilical (TSCU) suele ser considerado como opción no prioritaria frente al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donantes voluntarios. Presentamos un estudio retrospectivo comparando los resultados obtenidos en nuestro Centro con TSCU realizados con nuestro método de co-infusión de progenitores hematopoyéticos movilizados (PHM) de donante auxiliar, altamente deplecionados de linfocitos (Haematologica, 2005) con los de TPH de donante familiar HLA idéntico (TDF). En el estudio se incluyeron los 88 TPH de uno u otro tipo realizados en nuestro centro entre marzo-1999 y febrero-2006 a 81 pacientes. En los 7 casos de 2.º trasplante, 3 de TSCU y 4 de TDF por fracaso o recaída tras el 1.º; el día 0 del 2.º fue tomado como fecha de censura del 1.º. Los TSCU fueron hechos con unidades de 0-3/6 (mediana 2/6) disparidades HLA y relativamente baja celularidad: CNT post-descongelación $1,14-4,57 \times 10^7/\text{kg}$ (mediana 2,39) y células CD34+ pre-congelación $0,065-0,37 \times 10^6/\text{kg}$ (mediana 0,11). Todos los TDF recibieron acondicionamiento submieloablatoivo y TPH de sangre periférica.

	TSCU (n = 48)	TDF (n = 40)
Sexo (V/M)	32/17	20/20
Edad en años, mediana (rango)	34 (16-60)	39 (14-62)
LLA/LMA/SMD	22/22/5	20/12/8
Supervivencia (meses): mediana observación (rango)	14,7 (0,9-111,4)	14,9 (0,2-98,7)

Las medianas y rangos de supervivencia observados para uno y otro tipo de TPH fueron coincidentes y las curvas K-M muestran supervivencia global a 5 años algo superior (0,53 vs 0,41) para los TSCU, aunque sin alcanzar significación estadística ($\log\text{-rank } p = 0,580$). En los receptores de TDF las supervivencias a 5 años de los trasplantados por LLA y LMA son superiores (0,35), siendo superior (0,75) la de los que lo fueron por SMD ($\log\text{-rank } p = 0,178$). Por su parte, para los receptores de TSCU los datos correspondientes son 0,57, 0,50 y 0,60 ($\log\text{-rank } p = 0,91$). Nuestro estudio incluyó análisis comparativo de intervalos diagnóstico-trasplante, estatus de la enfermedad al trasplante (menos favorable para los TSCU), así como de morbilidad post-trasplante y causas de mortalidad (resultados no mostrados).

Conclusión: Nuestros datos son claramente demostrativos de que, con la estrategia del trasplante dual, los resultados de TSCU en adultos con leucemias agudas o SMD de alto riesgo no son inferiores a los de los TDF. Por tanto, debe ser considerado en paridad con otras opciones de TPH, teniendo en cuenta que, respecto a trasplantes de donante no familiar, implica mayor facilidad para que el TPH pueda ser realizado en el momento más propicio para el paciente.



Estudio realizado con apoyos económicos de: Proyecto AlloStem (6º Programa Marco de la CE), FIS, Gobierno de España, Comunidad Autónoma de Madrid, Fundación Cabrielle Rich y Vidacord.

AUTOTRASPLANTE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. RESULTADOS DE UN SOLO CENTRO

CO-098

De la Rubia J^[a], Sánchez Manso JC^[a], Lorenzo I^[a], Palau J^[a], Martín C^[a], Casanova B^[b], Sanz MA^[a]

^[a]Servicio de Hematología; ^[b]Servicio de Neurología.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, neurodegenerativa, crónica del sistema nervioso central que puede cursar con brotes (forma recurrente remitente) o presentar un curso progresivo en la que se han sugerido diferentes mecanismos autoinmunes responsables de su patogénesis. Entre los diferentes tratamientos actualmente disponibles, el autotrasplante de sangre periférica (ATSP) se considera una posible alternativa terapéutica para los pacientes con las formas más agresivas de la enfermedad.

Pacientes y métodos: Entre agosto de 2002 y febrero de 2008 hemos realizado 11 ATSP en otros tantos pacientes (9 M/2 H) con una mediana de edad de 35 años (extremos: 27-47) con EM secundaria progresiva (6 pacientes) o recidivante-remitente (5 pacientes) con 2 o más recaídas el año previo al ATSP. Todos los pacientes habían recibido tratamiento anterior con corticoides, beta interferón o mitoxantrone. El EDSS al momento del trasplante era de 5,4 (extremos: 4-6,5). En todos los casos las células progenitoras se recolectaron tras la administración de G-CSF solo como tratamiento de movilización. El acondicionamiento consistió en BEAM y ATG (3,5 mg/kg, días +1 y +2).

Resultados: La mediana (extremos) de tiempo hasta alcanzar $> 0,5$ neutrófilos y > 50 plaquetas $\times 10^9/\text{L}$ fue de 12 (10-16) y 14 (10-40) días, respectivamente. Todos los pacientes presentaron fiebre (8 de origen desconocido, 2 con documentación clínica y 1 con documentación microbiológica), y las complicaciones extrahematológicas más frecuentes tras el ATSP fueron gastrointestinales (4 casos), mucositis (4 casos) y cutáneas (3 casos). No hubo mortalidad relacionada con el trasplante, y 4 pacientes presentaron complicaciones infecciosas que requirieron ingreso hospitalario (1-3) en los 3 primeros meses tras el trasplante. Con una mediana de seguimiento de 33 meses (extremos: 4-69), ningún paciente ha presentado una nueva recaída y todos han dejado de progresar en la discapacidad medida con la EDSS. Asimismo, en ningún caso se ha detectado actividad inflamatoria en las resonancias de control.

Conclusión: En la EM, el ATSP es una opción factible, segura y efectiva para pacientes con formas graves refractarias a tratamiento convencional.

TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES > 70 AÑOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

CO-097

Núñez Céspedes J, Montes Gaisán C, Walias D, Yáñez L, Bermúdez A, Romón I, Colorado M, Insunza A, Baro J, Cuadrado M, Iriondo A
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: El autotrasplante de precursores hematopoyéticos (TASPE) es una opción terapéutica eficaz en diferentes patologías hematológicas. Sin embargo, la edad avanzada parece contraindicarlo.

Objetivos: Analizar la toxicidad y eficacia del TASPE en pacientes > 70 años.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 24 pacientes sometidos a TASPE de 1997 a 2007 en nuestro centro. La mediana de edad fue 70 años (70-75). 9 eran hombres. La patología era: 7 leucemias mieloides agudas (LMA), 11 linfomas, 5 mielomas múltiples (MM) y 1 amiloidosis.

Resultados: Las líneas de tratamiento previas al TASPE fueron 1 en 12 pacientes y ≥ 2 en 12. La mediana de ciclos de quimioterapia fue 4 (2-12). El estado de la enfermedad al trasplante fue: 1.º-2.º remisión completa (RC) en 12 pacientes, ≥ 3 .º RC en 2, remisión parcial (RP) 8, y progresión 2. Diecisiete (70%) pacientes presentaban comorbilidad (cardíaca, respiratoria, hepática, SNC, renal): 9 en > 1 órgano (53%). La movilización de progenitores hematopoyéticos se hizo con G-CSF en 9 pacientes y quimioterapia + G-CSF en 15. En 20 pacientes bastó sólo 1 tanda de movilización. La fuente de progenitores fue sangre periférica, asociada a médula ósea en 2 casos. La mediana de células CD34 infundidas fue de $3,08 \times 10^6/\text{kg}$ (0,84-19). El acondicionamiento fue: BUCY en 7, BEAC/BEAM en 11, melfalán +/- busulfán en 6. Diecinueve (80%) pacientes recibieron G-CSF post-trasplante.

Todos sufrieron mucositis (grado III-IV en 10 pacientes). Diez (42%) pacientes presentaron toxicidad cardíaca reversible (70% ICC+/- arritmias), 5 (21) encefalopatía leve-moderada. La mediana de días de recuperación de 100 y 500 neutrófilos fue 9 (4-11) y 10 (7-14) y la de 20.000 y 50.000 plaquetas/ μL fue 12 (9-55) y 15,5 (11-87) días respectivamente. La mediana de días de hospitalización tras infusión de precursores fue 16 (11-39). 23 pacientes sufrieron fiebre neutropénica, con aislamiento microbiológico en el 50%. El foco más frecuente fue digestivo (26%). Quince pacientes tuvieron fiebre no neutropénica (26,7% con foco respiratorio). Mortalidad: 3 pacientes (12,5%) fallecen antes del día 100 por sepsis, 8 pacientes fallecen por progresión/recaída de su enfermedad hematológica (4 linfomas, 1 LAM, 2 MM y 1 amiloidosis) con una mediana post-TASPE de 17 meses (4-89). Uno fallece en RC a los 79 meses postrasplante por causa desconocida. Con una mediana de seguimiento de 29 meses (1-120) la supervivencia global es del 50%. La supervivencia libre de enfermedad es del 37% (9 pacientes: 3 LAM, 5 linfomas y 1 mieloma) con una mediana de seguimiento 74,5 meses (10-118).

Conclusiones: en nuestra experiencia, el autotrasplante en pacientes > 70 años tiene una morbilidad aceptable, pudiendo ser un procedimiento curativo en un subgrupo importante de pacientes. La toxicidad más relevante, aunque manejable, es la cardíaca.

Sesión de comunicaciones orales

TERAPIA CELULAR Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-100

SYSTEMIC DELIVERY OF MARROW DERIVED MESENCHYMAL CELLS IN ACUTE LUNG GRAFT REJECTION PROCESS

Castilla-Lorente C^{1,2}, Mulligan M³, Abrams K⁴, Hwang B⁵, Suhakar P⁶, Rajendran J⁶, Lewellen B⁶, Durack L⁶, Lamm W⁶, Wolf P⁶, Keech J⁶, Minoshima S⁶, Glenn R⁶, Nash RA⁶
¹Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington, Seattle (USA).
²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Morales Arce, Murcia. ³Department of Surgery.
⁴Department of Radiology. ⁵Department of Physiology and Biophysics. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine. University of Washington, Seattle (USA)

Graft rejection is the major reason for lung graft failure and mortality after lung transplantation. Bone marrow derived mesenchymal stroma cells (MSC) are under investigation for their immunomodulatory effects and their capacity to distribute to organs which are inflamed compared to normal tissue. 3 dogs underwent left orthotopic lung transplantation from a DLA-identical donor following the established model in our institution. The dogs received no immunosuppressive therapy after transplant. DS1 marrow derived mesenchymal cell lines are immortalized MSC obtained from a primary culture of canine marrow. To determine biodistribution, DS1 were labeled with In-111. Lung graft function was serially assessed by clinical assessment, chest X-ray and pulmonary function tests (PFTs). Once graft rejection was evident, DS1 cells were infused. The dogs were imaged by SPECT on days 0 (DS1 infusion), +1, +2, +4 and +8 after the infusion. Immune studies were performed weekly. On the first dog, SPECT studies immediately after DS1 infusion revealed uptake of the Indium 111 labeled cells mainly in the right native lung with significantly less uptake in the left lung graft, liver and spleen. The uptake in right lung decreased substantially and was almost the same as the left lung graft by 24 hours after the infusion and substantially higher in liver and spleen, then progressively decreased during subsequent days of imaging. The first PFTs after the infusion of the cells, on day 28 after transplant were normal as were the 2 month PFTs, showing just a slight worsening of parameters. Weekly X-Ray showed an improvement in previously evident infiltrates. The third month PFTs confirmed rejection of the lung graft. Weekly T cell subset studies revealed a decrease in Tc1 and Th1 in the peripheral blood after the infusion of the DS1 cells until rejection was confirmed at 3 months at which time they were increased. In the second dog, the day 0 SPECT imaging showed a higher uptake of the Indium 111 labeled DS1 cells in the left lung graft compared to dog #1 although most of the activity was again in the right native lung. The one month PFT showed complete rejection of the lung graft. T cell subset analysis in the blood didn't reveal any changes after the infusion of the DS1 cells. The third dog is very early after lung transplantation. Histopathologic and complete immune studies on the 3 dogs are still pending. Systemic intravenous delivery of MSC is feasible in a lung rejection model. The low uptake of Indium 111-labeled DS1 during rejection of the lung graft may reflect severe endothelial damage of the vasculature in the graft. However, the immunomodulatory effect of the MSC may be sufficient to induce a remission in some cases and prolong the lung graft survival as evidenced in the first dog. Further studies have to be conducted to assess the effectiveness of MSC as a treatment of acute rejection and, if effective, to assess the mechanisms by which this occurs.

AISLAMIENTO DE CÉLULAS STEM MESENQUIMALES A PARTIR DE MUESTRAS DE NÚCLEO PULPOSO HUMANO. ANÁLISIS COMPARATIVO CON CÉLULAS STEM MESENQUIMALES AISLADAS DE MÉDULA ÓSEA

CO-099

Graciani I¹, Villarón EM¹, Sánchez-Guijo FM¹, Carrancio S¹, Muntión S¹, Barbadó MV¹, Cruz C¹, Oterino E¹, Santamaría C¹, Sánchez Abarca LP¹, Díez Campelo M¹, Pérez-Simón JA¹, San Miguel JF¹, Briñón JG¹, Blanco JF¹, Del Cañizo MC¹
¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León. TERCEL. ²Servicio de Traumatología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ³Departamento de Biología Celular y Patología, Universidad de Salamanca

Introducción: Las actuales medidas terapéuticas utilizadas en la patología degenerativa del disco intervertebral (DIV) son ineficaces para detener o revertir el proceso degenerativo. Las células que conforman el núcleo pulposo (NP) embrionario proceden de la notocorda, y es bien conocido que el contenido celular del NP adulto es escaso (aproximadamente 4.000 cels./mm³). Debido a su escaso número, el análisis de las células que componen el NP adulto es difícil y, a pesar de los diversos estudios realizados, el origen de estas células es aún controvertido. En los últimos años se ha descrito la gran capacidad de diferenciación *in vitro* de las células *stem* mesenquimales (CSM) aisladas de médula ósea (MO) hacia múltiples tipos celulares mesodérmicos, incluyendo NP.

Conociendo dicha capacidad de diferenciación, ¿podrían las células del NP adulto derivar de CSM? En el presente trabajo hemos explorado dicha hipótesis.

Material y métodos: Se analizaron 6 núcleos pulposos de pacientes a los que se realizó disectomía y extracción de MO.

Las muestras de NP se procesaron mediante digestión mecánica y posterior digestión enzimática con colagenasa y CIN4. La muestra resultante se plantó en FLASK de 12,5 mm² en condiciones estándar en cultivo para CSM, obteniéndose en todos los casos células con morfología de CSM y adherencia al plástico. De manera concomitante, se aislaron CSM a partir de células mononucleadas obtenidas de la MO de los mismos pacientes.

Tanto las células obtenidas de NP como las CSM de MO se expandieron hasta 3.^{er} pase, para su posterior análisis de acuerdo con el panel de consenso para CSM de la International Society for Cellular Therapy.

Resultados: En todas las muestras procedentes de NP se aislaron células con capacidad de adherencia al plástico y morfología de CSM.

El análisis de citometría de flujo (CFM) de las células aisladas a partir de NP demostró que dichas células poseían características de CSM. El análisis comparativo de las CSM aisladas a partir de NP y MO de los mismos pacientes no mostró diferencias significativas, si bien el tamaño celular era menor para las CSM aisladas de NP y la intensidad de fluorescencia para CD90 era mayor en las CSM aisladas de NP.

El análisis de diferenciación de las CSM aisladas a partir de NP demostró en todos los casos su capacidad de diferenciación hacia hueso, adipocito y condrocito. Además, el análisis comparativo de las MSC aisladas a partir de NP y MO no mostró diferencias significativas.

Las CSM aisladas a partir de NP fueron capaces en todos los casos de soportar hematopoyesis en cultivo a largo plazo.

Conclusión: El contenido celular del NP humano adulto está formado en parte por células que comparten las características morfológicas, fenotípicas y la capacidad de diferenciación descritas para las CSM aisladas de médula ósea.

Este hecho favorece la hipótesis acerca del empleo de CSM como fuente celular en tratamiento de la discopatía degenerativa mediante terapia celular regenerativa.

EXPANSIÓN DE CÉLULAS STEM MESENQUIMALES MEDIANTE SUERO AUTÓLOGO

CO-101

Pérez Iizarbe M¹, Díez-Campelo M¹, Aranda P², Tabera S¹, Arizt C¹, Sánchez-Abarca LP¹, Iriarte MF¹, Blanco B¹, Garcés S¹, Gutiérrez-Cosío S¹, Antón MP¹, Cañizo MC¹, López T¹, San Miguel JF¹, Prósper F¹, Pérez-Simón JA¹
¹Servicio de Hematología. ²Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona. ³Hospital Clínico Universitario de Salamanca. CIC. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Cyl. TERCEL

Las CSM se están empleando en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped refractaria. Sin embargo, existen diversos problemas metodológicos en el procesamiento de estas células como es la utilización en la expansión del suero bovino fetal (SBF), con el riesgo de transmisión de zoonosis e inmunización frente a antígenos animales. La utilización de medios de cultivo alternativos, como el lisado plaquetario o el suero del mismo donante que las CSM, permitiría evitar estos riesgos. El objetivo de nuestro estudio fue comparar la eficacia en términos cuantitativos y cualitativos de la expansión de CSM con suero autólogo (SA), lisado plaquetario (LP) y SBF. Para ello se procedió consecutivamente a la expansión de CSM a partir de médula ósea de 10 donantes sanos, en las tres condiciones señaladas: SBF al 10%, SA al 10% y LP al 5%. Ningún medio mostró superioridad frente a los demás en términos de expansión celular [el número de duplicaciones entre el primer y el cuarto pase fue de 8, 7 y 8 con SBF, SA y LP, respectivamente (p = 0,8)]. Mediante análisis *immunofenotípico* tampoco se apreciaron diferencias entre las CSM obtenidas tras expansión con cada uno de los medios empleados para los marcadores CD44, CD73 y CD90. Se realizaron también estudios de *diferenciación* hacia hueso, grasa y cartilago que, nuevamente, confirmaron la ausencia de diferencias significativas entre las CSM expandidas con los diferentes medios. Finalmente se analizó la capacidad *inmunosupresora* de las CSM expandidas, para lo cual co-cultivamos las CSM expandidas con linfocitos T (LT) estimulados o no con anti-CD3-anti-CD28 o brefeldina, PMA e ionomicina: a) En cuanto a la activación linfocitaria, a1) confirmamos que la producción de interferón gamma (IFN γ) de los LT disminuyó de manera significativa tras co-cultivo con CSM, con una tendencia a una mayor inhibición en la producción de IFN γ cuando las CSM fueron expandidas con SA o LP en comparación con las CSM expandidas con SBF (canal medio de fluorescencia para IFN entre los LT co-cultivados con CSM expandidas con SA vs. LP vs. SBF: 58 vs. 58 vs. 89, respectivamente, p = 0,05). a2) Con respecto a la expresión de marcadores de activación, como CD40L, la adición de las CSM disminuyó su expresión de forma más intensa cuando las CSM fueron expandidas con SA y LP frente al SBF [17% vs. 23% vs. 33% de LT CD40L+ tras co-cultivo con CSM expandidas con SA vs. LP vs. SBF, respectivamente, p = 0,03]. b) En cuanto a la proliferación de los LT activados, observamos que las CSM mantienen a los LT en fase G0-G1, disminuyendo la fase de síntesis, sin diferencias entre los distintos tipos de CSM. Con estos resultados, podemos afirmar que la expansión de CSM con SA constituye un método eficaz, que las CSM obtenidas con este método son similares en sus características *immunofenotípicas* y de diferenciación, y que su capacidad *inmunosupresora* es al menos tan eficaz como la de las obtenidas tras expansión empleando otros medios.

ANÁLISIS DEL ORIGEN Y CAPACIDAD ESTIMULADORA ANTI-LEUCEMIA DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS CONTENIDAS EN LOS PRODUCTOS DE AFÉRESIS DE PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA SOMETIDOS A AUTO-TPH-SP

CO-102

Serrano-López J, Sanchez-García J, Serrano J, Álvarez-Rivas MA, García-Castellano JM, Román-Gómez J, Herrera C, Torres A
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: El auto-trasplante de progenitores-hematopoyéticos de sangre periférica (Auto-TPH-SP) es una opción terapéutica intensiva para pacientes con LAM de riesgo bajo-intermedio. La principal causa de fallo de tratamiento es la recaída. Se están desarrollando nuevos tratamientos de inmunoterapia post-trasplante para prevenirla. Las células presentadoras de antígeno empleadas son células dendríticas (CDs) derivadas de monocitos o blastos leucémicos, tras 5-7 días de cultivo *ex vivo*. Sin embargo, los productos de aféresis contienen precursores CD8 mieloides (pCD1) que podrían emplearse para desarrollar protocolos de inmunoterapia.

Pacientes y métodos: Se analizaron muestras del producto de aféresis de 30 pacientes (mediana edad: 45 años; rango: 11-65) afectados de LAM no-M3 candidatos a Auto-TPH-SP, movilizados con citarabina altas dosis/VP16 + G-CSF. El contenido de pCD1 (HLA-DR+Lin-CD123-CD11c+) se cuantificó por CME. Se realizó una selección inmunomagnética de los pCD1 mediante kit de separación CD1c en AutoMACS. El origen leucémico de pCD1 se analizó mediante PCR estudiando metilación del gen HUMARA, mutaciones FLT3-DIT y NPM1 y alteraciones cariotípicas mediante FISH. Se analizó morfología y expresión de moléculas costimuladoras antes y después de su maduración (mCD1) durante 24 horas con lisados tumorales+TNF- α (RaD-System-Abingdon, UK). Los linfocitos T autólogos fueron estimulados con mCD1+ IL-2 y testados para proliferación y citotoxicidad tras co-cultivo con blastos leucémicos autólogos y línea HL-60, mediante CME.

Resultados: El contenido de pCD1 fue de $0,45 \pm 0,1\%$ y el contenido total de $4,4 \pm 0,8 \times 10^6/\text{kg}$. Obtuvimos pCD1 del producto de aféresis con una pureza del $95 \pm 4\%$ con morfología monocitoide, expresión de moléculas HLA clase I y clase II con baja expresión de moléculas costimuladoras CD80 ($3,6 \pm 0,1\%$), CD83 ($0,1 \pm 0,1\%$) y CD86 ($21,8 \pm 7,4\%$). El análisis del estado de metilación del gen HUMARA ($n=4$), mutación del FLT3 ($n=1$) o NPM1 ($n=4$) así como el análisis por FISH de t(8;21) ($n=1$) y trisomía c22 ($n=1$) mostraron origen NO leucémicas. Tras maduración en 24 h, las CD1 mostraron morfología de CD madura y aumentaron la expresión de CD80 ($12,3 \pm 10,8\%$), CD86 ($65,8 \pm 14,4\%$), CD83 ($23,8 \pm 4,0\%$), HLA I y II, CD54 CD1a, CCR5 y CD95. El porcentaje de células viables CD83 tras cultivo con linfocitos T estimulados con mCD1 fue de $20,2 \pm 8,6\%$ vs. linfocitos T no estimulados con mCD1 $48,2 \pm 7,2\%$ ($p < 0,01$), frente a HL-60 con $4,6 \pm 2,9\%$ ($p = 0,02$).

Conclusión: Los PH-SP de pacientes con LAM movilizados con Qt+G-CSF contienen un número significativo de pCD1 no leucémicas que son madurados *in vitro* en cultivo a corto plazo de 24 h. Los mCD1 inducen en los linfocitos T autólogos una respuesta citotóxica sobre blastos leucémicos. Finalmente nos permite diseñar un estudio preclínico de inmunoterapia basada en pCD1 policlonales obtenidos en los productos de aféresis para su aplicación post Auto-TPH-SP.

REVASCULARIZACIÓN TRANSMIOCÁRDICA CON LÁSER COMBINADO CON CÉLULAS MADRE DE MÉDULA ÓSEA AUTÓLOGAS: EXPERIENCIA PRELIMINAR DE TERAPIA CELULAR EN 12 PACIENTES CON ENFERMEDAD DIFUSA CORONARIA

CO-103

Aguado B¹, Reyes G¹, Duarte J¹, Cámara C¹, Fernández-Villalta M¹, Íñigo B¹, Moreno ME¹, Velasco A¹, Vidal R¹, Muñoz C¹, García-Escribano FL¹, Alegre A¹
¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Cirugía Cardiovascular; ³Servicio de Inmunología; ⁴Fundación de Investigación Biomédica (FIB). Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción y objetivos: La terapia celular con células madre en pacientes con isquemia coronaria es una estrategia terapéutica en desarrollo en la actualidad. La fuente más eficaz de las células madre, la mejor vía de administración y la elección del sustrato tisular y de los candidatos adecuados son aspectos aún no bien definidos. Presentamos los resultados preliminares de una serie de pacientes tratados con TRM láser y MO autóloga.

Pacientes y métodos: 12 pacientes con enfermedad difusa coronaria y angina refractaria III/IV (7 h y 5 m, 66 a (57-78)). Se aspiraron 120 cc MO de cresta ilíaca posterior y se concentraron usando un kit y sistema especial (HARVESTTM, Harvest Technologies Inc, GmbH, Munich) obteniéndose 22 cc. La cirugía consistió en toracotomía anterior con incisión 4.^o y 5.^o espacio. Se realizaron entre 15 y 30 canales transmiciocárdicos con el Sistema Aplicador láser ohmi oPHOENIXTM (Cardiogenesis, Irvine, CA, USA) fibras ópticas CrystalFlex, de 1 mm. Se administraron 0,5-2 cc de MO por canal. Mediante contaje celular automático y citometría de flujo se determinó el número total de CMN y se tipificaron poblaciones de células madre específicas tales como las células CD34+ y CD133+.

Resultados: El tiempo medio necesario para el aspirado de médula ósea y la concentración fue de 30 minutos. El procesado completo se realizó en la sala de cirugía cerrada en un ambiente totalmente estéril. No hubo complicaciones relacionadas con el aspirado de MO. El contaje medio de células pre y post concentración fue significativamente más alto (Tabla 1). No se detectó correlación entre el contaje celular y los datos demográficos del paciente. El seguimiento es de unos 7 meses (1-13). Los resultados clínicos iniciales en los pacientes valorables son satisfactorios (Tabla 2).

ASPIRADO MEDULAR	Media CMN (10 ⁶ /mL)	Media CD34+ (10 ⁶ /mL)	Media CD133+ (10 ⁶ /mL)
Preconcentrado	27,3 (15,1-45,0)	0,14 (0,04-0,3)	0,09 (0,001-0,2)
Post-conc. (120 cc)	79 (43,7-56,8)	0,5 (0,05-0,1)	0,23 (0,001-0,7)
Concentración 20 cc (%)	289%	336%	256%

	Precirugía	Postcirugía	p
Clase funcional angina	3,2 \pm 0,5	1,4 \pm 0,5	0,009
N. ^o pastillas/mes	3,92 \pm 1,08	2,10 \pm 0,7	0,014
Nitratos SL	26,6 \pm 30,6	0,6 \pm 1,3	0,123
Ingresos hospitalarios	2,6 \pm 1,9	0,4 \pm 0,9	0,097

Conclusiones y comentarios: Estos datos preliminares muestran que TRM con láser + con MO autóloga es un método seguro con eficacia clínica preliminar en pacientes con y coronariopatía difusa sin otras opciones terapéuticas. La participación de hematología permite el aporte del producto celular adecuado. El método HARVESTTM permite seguridad, rapidez y eficiencia en la concentración de células madre. Se precisa de mayor casuística y seguimiento, así como de las evaluaciones funcionales posteriores, evaluando las poblaciones celulares administradas para extraer conclusiones más precisas.

LA DEPLECIÓN *IN VITRO* DE CÉLULAS ALORREACTIVAS CON BORTEZOMIB PERMITE PRESERVAR LA VIABILIDAD DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS CD4+CD25+ Y LA INMUNIDAD FRENTE A PATÓGENOS

CO-104

Blanco B, Sánchez-Abarca LI, Hernández-Campo P, Gutiérrez-Cossío S, Díez-Campelo M, Tabera S, Rodríguez-Serrano C, Caballero-Velázquez T, Sánchez-Guijo FM, Del Cañizo C, San Miguel JF, Pérez-Simón JA
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer (CIC/CSIC). Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

Introducción: Uno de los mayores desafíos en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es prevenir de manera eficaz el desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). La mayoría de las estrategias actualmente en uso o en estudio causan una inmunosupresión inespecífica, aumentando el riesgo de infecciones o recaída, o bien afectan a la viabilidad de los linfocitos T reguladores CD4⁺CD25⁺, cuyo papel en el control de la EICH parece cada vez más evidente.

En estudios previos, hemos propuesto la depleción *in vitro* de las células alorreactivas con el inhibidor de proteasomas bortezomib como estrategia para prevenir el desarrollo de la EICH. En ellos hemos demostrado que, en un cultivo mixto de linfocitos (CMxL), el bortezomib induce la apoptosis selectiva de las células T alorreactivas, preservando la viabilidad de las células T en reposo.

Objetivo y resultados: En el presente estudio demostramos, además, que en CMxL realizados en presencia de bortezomib se preserva la viabilidad de células T específicas frente a un patógeno común, como citomegalovirus (CMV) y se mantiene la viabilidad de las células T reguladoras CD4⁺CD25⁺. En el primer caso, mediante citometría y ELISPOT, confirmamos la persistencia de linfocitos productores de IFN- γ tras estimulación con el antígeno pp65 antes y después de CMxL y depleción de linfocitos alorreactivos con bortezomib.

En cuanto a los linfocitos T reguladores, mediante marcaje con PHK-67, anexina-7AAD y FoxP3, demostramos que los Treg son resistentes al efecto proapoptótico del bortezomib tras CMxL. Más aún, tras cultivo durante 4 semanas con IL-2 y anti-CD3/anti-CD28 +/- bortezomib comprobamos que la presencia del fármaco permitía obtener, tras el cultivo, una población linfocitaria con marcadores característicos de linfocito regulador. Los linfocitos obtenidos tras este periodo en presencia del fármaco eran además capaces de inhibir la proliferación (determinada mediante citometría con marcaje con PKH-67), activación (determinada por la expresión de CD25 y CD40L) y producción de IFN- γ intracitoplasmático de linfocitos efectores tras estímulo *in vitro*.

Conclusiones: En definitiva, nuestro estudio demuestra que la alo-depleción *in vitro* con bortezomib no sólo elimina las células T alorreactivas, sino que además permite el mantenimiento de una inmunidad efectiva frente a patógenos y la preservación, incluso la expansión, de células T reguladoras. Estos resultados convierten nuestra propuesta de depleción *in vitro* de células T alorreactivas usando bortezomib en una prometedora estrategia para la prevención de la EICH.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA CON AFECTACIÓN PULMONAR POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-105

Fernández-Fernández R, Quintana-París L, Sánchez-García J, Serrano J, Martínez F, Gómez P, Martín C, Rojas R, Rodríguez A, Torres Gómez A
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH) es una opción terapéutica potencialmente curativa para pacientes que presentan neoplasias hematológicas. La enfermedad injerto contra el huésped (EICH) se produce por el reconocimiento de estructuras antigénicas del receptor por parte de linfocitos T alorreactivos del donante. La afectación de EICH crónica (> 100 días posttrasplante) a nivel pulmonar puede manifestarse en forma de patrón obstructivo (bronquiolitis obliterante), restrictivo, o mixto. En este estudio, analizamos la incidencia y las características clínicas de los pacientes afectados de EICH pulmonar en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Entre mayo 1981 y diciembre 2006 se han realizado en nuestro centro 620 alo-TPH, habiéndose registrado 39 casos (6,3%) de EICH con afectación pulmonar. La mediana de edad fue de 34 años (7-62), siendo 26 de ellos varones (67%) y 13 mujeres (33%) y con diagnóstico previo de: LLA (n=10), LMA (n=11), LMC (n=6), MM (n=5), otros diagnósticos (n=7). El donante fue HLA-identico familiar en 36 casos (92,3%). La fuente de progenitores fue médula ósea en 31 y sangre periférica en 8. Recibieron acondicionamiento mieloablativo el 82,1% (n=32) y no mieloablativo el 17,9% (n=7). Se administró radioterapia en el régimen de acondicionamiento al 74,4% (n=29), y se realizó depleción T en el 12,8% (n=5). Como profilaxis EICH: ciclosporina (CsA) + micofenolato-mofetilo (n=7); CsA + metotrexato (mtx) (n=13); CsA (n=16); (n=3). Se aplicaron para el diagnóstico de EICH pulmonar criterios clínicos y los siguientes criterios espirométricos: de patrón obstructivo: FEV1 < 80%, FEV1/FVC < 80%; de patrón restrictivo: FEV1 < 80%, FEV1/FVC > 80%, FVC < 80%.

Resultados: Todos los pacientes habían desarrollado EICH aguda previa (grados 0-I: 61,5% (n=24); II-IV: 38,5% (n=15) y además EICH crónica localizada: 48,7% (n=19) o extensa con otras localizaciones: 51,3% (n=20). De los 39 pacientes 34 desarrollaron un patrón obstructivo, con FEV1 medio de 44,79% (12-76) y FEV1/FVC medio de 66,41 (41-80). Los restantes 5 pacientes desarrollaron un patrón restrictivo, con un FEV1 medio de 54,4% (34-73), FEV1/FVC medio de 92,4% (86-98), y FVC medio de 54,4% (34-73). El intervalo de aparición post-trasplante fue en los primeros 6 meses en 11 (28,2%) casos, en 6-12 meses en 12 casos (30,77%), y > 12 meses en 16 pacientes (41,03%). Se realizó TAC alta resolución en 13 casos. El tratamiento administrado fue: esteroides + inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina o tacrolimus) (n=11), inmunosupresores (n=16), esteroides (n=9). En el seguimiento: 12 pacientes fallecieron sin recaída (30,8%), 6 pacientes fueron exitus tras recaída (15,4%) y 20 casos permanecieron vivos, en remisión completa (51,3%).

Conclusiones: El EICH crónico con afectación pulmonar post-alotrasplante de progenitores hematopoyéticos es una complicación de baja incidencia pero con elevada morbi-mortalidad.

BUSULFÁN INTRAVENOSO EN EL ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO DE TOXICIDAD Y EFICACIA

CO-106

Grande C¹, García Sánchez P², de la Rubia J³, Serrano D⁴, López Duarte M⁵, García Boyero R⁶, Rosique P⁷, Lahuerta J⁸
¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ³Hospital Universitario La Fe, Valencia; ⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ⁶Hospital General de Castellón; ⁷Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

El busulfán es una droga habitual en los regímenes de acondicionamiento mioablativo para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Con la formulación oral, en TCPH autólogo, la incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es del 3-10%. El busulfán intravenoso (Bu i.v.) tiene una farmacocinética más previsible y, por tanto, menor toxicidad.

Presentamos un análisis retrospectivo de los resultados del TCPH autólogo con acondicionamiento basado en Bu i.v., en 43 pacientes adultos con leucemia mieloide aguda, realizados en 7 centros españoles entre los años 2003 a 2008. La mediana de edad fue de 54 años (18-74). En 39 (90,7%), el TCPH se realizó en primera remisión completa (RC1) y en 4 (9,3%) en segunda (RC2). El riesgo genético al diagnóstico fue bajo en 4 (9,3%), intermedio en 23 (53,3%) y alto en 16 (37,3%). 26 (60,5%) casos se acondicionaron con BuCy (Bu i.v. 0,6/mg/kg/6 h x 4 días + ciclofosfamida 60 mg/kg x 2 días) y 16 (27,2%) con BEA (Bu i.v. 0,6/mg/kg/6 h x 4 días + etopósido 40 mg/kg + Ara-C 3g/m² x 4) y 1 caso con otro régimen.

La mediana de tiempo hasta recuperación de 0,5 x 10⁹/L neutrófilos fue de 12 días (9-52). En 3 pacientes no se logró una recuperación adecuada de plaquetas (2 de ellos recidivaron en pocos meses); en el resto el tiempo hasta 20 x 10⁹/L plaquetas fue de 14 días (8-122). Ningún paciente falleció antes del día +100 (mortalidad relacionada con el TCPH del 0%). Sólo 1 paciente falleció en RC por shock séptico a los 4 meses del TCPH, lo que supone una incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con recaída del 4% a 2 años. No hubo ningún caso de SOS. Con un seguimiento medio de 12 meses, la probabilidad a 2 años de supervivencia global (SG) es del 50% (mediana SG: 18 meses en RC1; 8 meses RC2) y de supervivencia libre de recaída (SLR) del 39% (mediana SLR: 17 meses en RC1; 6 meses en RC2). La SG y SLR fue peor en pacientes con riesgo citogenético alto. No hubo diferencias en SG ni SLR en TCPH con BuCy vs. BEA.

En conclusión, en este estudio la toxicidad del TCPH autólogo con Bu i.v. en el acondicionamiento fue baja, y la eficacia alentadora, con SLR no inferior a la obtenida con otras modalidades de TCPH.

INCOMPATIBILIDAD ABO EN LOS TRASPLANTES ALOGÉNICOS 1995-2007. IMPACTO EN LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES Y EN EL TIEMPO PARA EL INJERTO

CO-108

López E, Lozano M, Navarro N, Palacios S, Castilla C, Nieto J, Heras I, Vicente V
 Servicio de Hematología y Oncología Médica.
 Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Introducción: La incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor no se considera un obstáculo para el trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos (alo-TPH), pero da lugar a algunas complicaciones y puede tener impacto en los requerimientos transfusionales y en el tiempo hasta el injerto.

La incompatibilidad ABO mayor (cuando el receptor tiene anticuerpos frente a los hematíes del donante) supone riesgo de hemólisis inmediata o retardada, de retraso en el injerto de serie roja y de eritroblastopenia.

La incompatibilidad ABO menor (cuando el donante presenta anticuerpos contra los hematíes del receptor) supone riesgo de hemólisis inmediata o retardada.

Material y métodos: Entre 1995 y 2007 se realizaron en nuestro servicio 151 alo-TPH. 3 fueron singénicos. La fuente de progenitores hemopoéticos fue SP en 138 (91,4%), MØ en 12 (7,9%) y SCU en 1 (0,7%).

De los 151 pacientes, 97 fueron isogrupo (64,2%), 29 presentaban incompatibilidad ABO mayor (19,2%), 33 menor (21,9%) y 8 bidireccional (5,3%). Se realizó recambio plasmático previo a la infusión de los progenitores en 8 pacientes con incompatibilidad mayor y título alto de isoaglutininas. Un paciente isogrupo necesitó transfusión de plasma por púrpura trombótica trombocitopénica.

Se consideró injerto de polimorfonucleares (PMN) con > 0,5 x 10⁹/L, de plaquetas con > 20 x 10⁹/L y de serie roja al conseguir independencia transfusional.

Resultados: El consumo medio de concentrados de hematíes fue de 6,44 unidades en los pacientes isogrupo y de 7,74 en los no isogrupo (p = 0,349).

El consumo medio de plaquetas (aféresis/pool) fue de 7,45 unidades en los pacientes isogrupo y de 9,11 en los no isogrupo (p = 0,199).

El tiempo medio hasta el injerto de PMN fue de 15,7 días en los pacientes isogrupo y de 17,3 días en los no isogrupo (p = 0,016).

El tiempo medio hasta el injerto de plaquetas fue de 13,1 días en los pacientes isogrupo y de 15,2 días en los no isogrupo (p = 0,029).

El tiempo medio hasta el injerto de serie roja fue de 27,2 días en los pacientes isogrupo y de 34,4 días en los no isogrupo (p = 0,083).

Conclusiones: 1. Aunque existe una tendencia al mayor consumo de hematíes y de plaquetas en los pacientes no isogrupo, esta diferencia no alcanza significación estadística. 2. Los pacientes isogrupo logran el injerto de PMN, plaquetas y serie roja más precozmente que los no isogrupo.

TERAPIA ANTICIPADA ANTI-CMV GUIADA POR AG pp65 O PCR EN LOS RECEPTORES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA (ALO-TIR)

CO-107

Piñana JL¹, Martino R², Rabella N³, Valcárcel D⁴, Barba P⁵, Margall N⁶, Roig MC⁷, Sierra J⁸
¹Servicio de Hematología Clínica; ²Servicio de Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
 Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción: La aplicación del tratamiento anticipado anti-CMV precisa de técnicas que detecten la replicación del virus antes de que ocurra la enfermedad. En ese sentido, en nuestro centro se utilizó la detección de la proteína pp65 de CMV en sangre (Ag pp65, técnica de antigenemia) entre enero 1999 y junio 2004, sustituida posteriormente por la detección de ácidos nucleicos mediante la detección de ácidos nucleicos mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Aquí se describe el impacto de ambos métodos de detección precoz en los receptores de un Alo-TIR en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Pacientes y métodos: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes tratados con un Alo-TIR entre enero de 1999 y febrero de 2007 (de hermano HLA-identico: n = 159; no emparentado: n = 36). El acondicionamiento incluyó fludarabina y un alquilante (melfalán n = 120 o busulfán n = 63), asociados a depleción T *in vivo* en 25 casos (ATG n = 20, Campath n = 5). La profilaxis postrasplante de la EICH consistió en ciclosporina A, más metotrexato o micofenolato de mofetil. Para detectar el CMV se utilizó la Ag pp65 en 122 (65%) pacientes, y la PCR en 64 (35%).

Resultados: La serología CMV fue positiva en donante y/o receptor en 186/195 pacientes (edad mediana: 55 años; extremos: 18-72). El seguimiento mediano fue de 17 meses (extremos: 0,25-98). En el periodo de aplicación de la PCR hubo un mayor número de casos en los que el acondicionamiento incluyó depleción T *in vivo* y/o que recibieron un alo-TIR de donante no emparentado (p < 0,05). La incidencia de infección (I-CMV) fue del 20% en el periodo de Ag pp65 y del 61% en el de la PCR (p = 0,001). Sin embargo, la incidencia de enfermedad (E-CMV) fue similar (12% vs. 16%, respectivamente; p = 0,3). Pese a ello, el 55% de los pacientes con Ag pp65 positiva desarrollaron E-CMV, comparado con el 26% de los pacientes con PCR positiva (p = 0,02). El análisis multivariado reveló que la administración de esteroides postrasplante y la disparidad HLA fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de E-CMV (HR 6; 95%CI 1,2-17,8, p = 0,003 y HR 3,6, 95%CI 1,2-10,7, p < 0,02, respectivamente). La supervivencia global de los pacientes con I-CMV fue similar con los dos métodos de detección, 34% para la Ag pp65 y 41% para la PCR (p = 0,5).

Conclusiones: Pese a la mayor incidencia de I-CMV en el periodo de la PCR no se observó un aumento en la incidencia de E-CMV, lo que posiblemente indica una detección precoz de la infección. La disparidad HLA y la inmunodepresión por el uso de esteroides fueron los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de E-CMV.

Sesión de comunicaciones orales

LABORATORIO BÁSICO, CITOMETRÍA, CITOGÉNÉTICA, Y BIOLOGÍA MOLECULAR

UTILIDAD DEL CONTENIDO DE LA HEMOGLOBINA EN LOS RETICULOCITOS (Ret-He) EN EL ABORDAJE DE ANEMIAS

Rodríguez C^[a], De la Iglesia S^[a], Fumero S^[a], López J^[a], Martín P^[a], Navarro N^[a], Quiroz K^[a], Santana C^[a], Lemes A^[a], Molero T^[a]

^[a]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

^[b]Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General de Zaragoza

CO-109

Recientemente han aparecido autoanalizadores que aportan nuevos parámetros en el estudio de la serie roja. Entre ellos destaca el contenido de hemoglobina de los reticulocitos (Chr Advia, Ret-He Sysmex 2100) como un marcador capaz de aportar información acerca del aporte de hierro a la eritropoyesis. Varios grupos han reportado la presencia de diferencias estadísticas significativas entre los valores medios de Ret-He en la anemia inflamatoria (AI) con respecto a la anemia ferropénica (AFE) y controles sanos.

El propósito de nuestro estudio es describir los valores medios de Ret-He en pacientes diagnosticados de AFE, AI y controles sanos durante 2006-2007 en nuestro servicio. Y, por otro lado, investigar el valor medio de Ret-He en pacientes diagnosticados de SMD y compararlo con el grupo de AI.

Se analizaron, con el Sysmex 2100, 385 muestras de pacientes que con AFE, 135 de AI y 100 normales. También 40 muestras de 15 pacientes con diagnóstico previo de SMD, de los cuales 3 estaban en tratamiento con quelación oral (deferaxirox). El análisis estadístico se realizó con el SPSS 14.0:

	Media	Mediana
AFE (n = 385)	22,41 pg/dL	21,82
AI (n = 135)	28,41 pg/dL	28,45
Normal (n = 100)	33,29 pg/dL	33,40

SMD (n = 40)	35,44 pg/dL	36,21
--------------	-------------	-------

El análisis mediante el estadístico t de Student evidenció que la diferencia de las medias del valor Ret-He en el grupo AFE respecto de las AI y de ésta con respecto a SMD fue estadísticamente significativa. Dentro del grupo de SMD, no hubo diferencias entre muestras de pacientes en tratamiento con quelantes del hierro con los que no.

Sin quelación (n = 26) Me: 35,47 Md: 35,90

Con quelación (n = 14) Me: 35,92 Md: 39,27

Conclusiones: Nuestros resultados son equiparables a los ya publicados en la literatura en cuanto a valores de Ret-He para pacientes de AFE, AI y pacientes sin anemia. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de SMD y AI, lo cual confirma nuestra hipótesis inicial de que el Ret-He es un parámetro que se correlaciona con la diferente patogenia de estas dos entidades. Este hallazgo sustentaría futuras investigaciones para incorporar al Ret-He como parámetro de utilidad a la aproximación diagnóstica inicial a estas dos entidades. No encontramos diferencias entre los pacientes con SMD en tratamiento con quelantes orales del hierro.

ESTUDIO DE 3 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE ZAP-70 MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO Y SU CORRELACIÓN CON MUTACIONES EN LA REGIÓN VARIABLE DE LA CADENA PESADA DE LA INMUNOGLOBULINA

CO-110

Benet C, García-Ballesteros C, Amigo V, López-Martínez A, Monzo E, López Chuliá F, Sancho-Tello R, Carrera MD, Mayans JR
Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

La expresión de ZAP-70 en los linfocitos B de la leucemia linfática crónica (LLC) se ha relacionado con mal pronóstico y se considera un marcador secundario de la mutación en la región variable de cadena pesada de la inmunoglobulina (IgV_H). Sin embargo, los estudios por citometría de flujo han demostrado un rendimiento pobre, y existe falta de estandarización de la técnica. Hemos estudiado 3 métodos diferentes de análisis de ZAP-70 mediante citometría de flujo y los hemos correlacionado con el estado mutacional de la IgV_H.

Descripción y método: Se analizó la expresión de ZAP-70 mediante citometría de flujo, así como el estado mutacional en 16 muestras de 12 pacientes afectos de LLC. Se trataba de 5 mujeres y 7 hombres que no habían recibido tratamiento previo. Los estudios de citometría de flujo se realizaron en sangre total. Se utilizó marcaje de superficie para los anticuerpos monoclonales CD5-FTC, CD3-ECD, y CD19-PC5 con posterior fijación, permeabilización y marcaje intracitoplasmático para ZAP-70-PE. Las muestras se adquirieron con un citómetro Beckman Coulter XL. Los métodos de análisis fueron los siguientes: 1. Determinación de la ratio de intensidad de fluorescencia media (IFM) de ZAP-70 en linfocitos de LLC, partido IFM de ZAP-70 en linfocitos T. 2. Z Index en el que se estudia la IFM de ZAP-70 en linfocitos B normales, linfocitos de LLC y linfocitos T, realizando posteriormente la fórmula: Z Index = (IFM LLC - IFM linfocitos B)/(IFM linfocitos T - IFM linfocitos B). 3. Estudio subjetivo del porcentaje de células de LLC con expresión de ZAP-70 basándonos en un marcador que incluye a la mayoría de linfocitos T (en el cuadrante superior derecho), dejando a los linfocitos T con expresión débil de ZAP-70 por debajo del marcador.

Resultados: En el análisis de resultados de ZAP-70 y estudio mutacional de IgV_H, se obtuvieron los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) que se muestran en la tabla:

	1. RATIO IFM LLC/T	2. Z INDEX	3. SUBJETIVO
SENSIBILIDAD	89	100	78
ESPECIFICIDAD	71	86	71
VPP	80	90	78
VPN	83	100	71

El área bajo la curva COR fue de 80%, 93% y 75% para los métodos 1, 2 y 3, respectivamente.

Conclusiones: En nuestra experiencia el mejor método de análisis es el Z Index con sensibilidad y especificidad del 100 y 86% respectivamente, muy buenos valores predictivos y un alto rendimiento de la prueba. Este método incorpora tanto controles positivos como negativos dentro de la misma muestra y además es un método objetivo de análisis.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO FAMILIAR CON DIFERENTES PATRONES DE DELECCIÓN 5q, DETECTADOS MEDIANTE FISH, Y OTRAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS

CO-111

Carrió A^[a,c], Valera A^[a], Costa D^[a,c], Madrigal I^[a], Gómez C^[a], Rozman M^[a,c], Aymerich M^[a,c], Colomer D^[a,c], Nomdedéu B^[b,c], Martínez A^[b], Montserrat E^[b,c], Campo E^[a,c]

^[a]Unidad de Hematopatología. ^[b]Servicio de Hematología Clínica.

^[c]IDIBAPS. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Fundamento y objetivo: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un heterogéneo grupo de enfermedades que se caracterizan por un grado variable de fallo medular, a menudo acompañado de alteraciones cromosómicas bien caracterizadas que incluyen diferentes tamaños de delección 5q, 7q y 20q, monosomía 7 y trisomía 8, con elevado riesgo de transformación a leucemia aguda. Los SMD son raros en adultos jóvenes (< 50 años), su patogénesis es muy compleja y a menudo inexplicable. La ocurrencia de SMD familiar ha sido descrita en algunas familias, y es importante la publicación de nuevos casos familiares porque pueden ayudar a esclarecer los mecanismos patogénicos de los SMD en general.

Pacientes y métodos: Presentamos una familia con dos hermanos afectados, diagnosticados de citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM), a los 37 y 49 años respectivamente. Ambos presentaron un cariotipo complejo al diagnóstico:

1) 44,XX,del(5)(q13q33),-7,-9,der(15;21)(q10;q10),-21,+mar(9)/46,XX[10].
2) 46,XY,-3,del(5)(q13q35),+8,der(12)t(3;12)(q13;p13)[20]. Con el fin de conocer el estado de los hermanos sanos, se les realizaron análisis morfológicos y citogenéticos en médula. Dado que la única alteración común en los afectados era la del(5)(q31q33), se decidió investigar retrospectiva y prospectivamente todas las muestras mediante FISH. Se utilizó la sonda específica para 5q31 (Vysis). También se analizaron 12 marcadores microsatélites a lo largo del cromosoma 5, en los pacientes y progenitores, con el fin de confirmar los hallazgos de la FISH e identificar el origen parental de los cromosomas delecionados.

Resultados: La FISH nos permitió identificar la del(5) del caso índice como un i(5)(p10;p10) y evidenció un 12% de núcleos con delección de la sonda de la región de interés en uno de los hermanos sanos. Los análisis moleculares mostraron una diferencia de dosis entre los alelos maternos y paternos. En el caso índice el 5p paterno era 4 veces superior al materno, y el 5q mostraba la situación inversa (3,3 mat/1 pat). En el hermano afecto 5p presentaba una ratio alélica normal y algunos marcadores de 5q mostraron una ratio 2,5 mat/1 pat.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que tanto la citogenética convencional como la molecular son importantes en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con SMD. La diferencia de dosis entre los alelos paternos y maternos sugiere un origen paterno del cromosoma inestable en ambos casos. Estas diferencias, junto con la presencia de otras alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales podrían estar relacionadas con la presencia de un desorden mendeliano, que actuaría como un efecto mutador predisponiendo a la patología tal como sugirieron Maserati *et al.* (2004). Sería necesario aplicar otras técnicas (v. g., matrices de SNPs) para identificar genes relacionados con inestabilidad genómica en regiones cromosómicas que podrían estar involucrados en los casos familiares de SMD.

DETECCIÓN DE MUTACIONES DE c-KIT EN LEUCEMIAS MIELOBLÁSTICAS AGUDAS CON inv(16) Y t(8;21)**CO-112**Fuster O^[a], Barragán E^[a], Bolufer P^[a], Cervera J^[b], Larrayoz M^[c], Calasanz MJ^[c], Jiménez A^[d], Montesinos P^[b], Moscardó F^[b], Sanz MA^[b]^[a]Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos; ^[b]Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[c]Departamento de Genética. Universidad de Navarra. ^[d]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: La presencia de t(8;21) o inv(16) en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) se considera un marcador pronóstico favorable. Sin embargo, el pronóstico de dichos pacientes no es tan homogéneo como su definición citogenética, por lo que es necesario identificar nuevos marcadores que delimiten mejor el pronóstico. En este sentido, se han detectado mutaciones en el gen *c-KIT*, aunque su incidencia y valor pronóstico parecen controvertidos.

Objetivo: Determinar la incidencia de las mutaciones puntuales del exón 17 y de las inserciones/delecciones del exón 8 de *c-KIT* en una serie de LMAs con inv(16) y t(8;21).

Pacientes y métodos: Se determinó la presencia de mutaciones de *c-KIT* en 52 pacientes con LMA con t(8;21) (n = 30) e inv(16) (n = 22) (50 muestras al diagnóstico y 2 en recaída). La serie estuvo constituida por 26 varones y 26 mujeres, con una mediana de edad de 41 años (3-77). 45 pacientes (87%) eran adultos, mientras que los 7 restantes (13%) eran pediátricos.

La detección de mutaciones en el exón 17 se realizó mediante PCR en tiempo real utilizando cebadores y sondas de hibridación descritos por Sotlar *et al.* (Am J Pathol 2003). La detección de mutaciones en el exón 8 se realizó por PCR y análisis de fragmentos utilizando cebadores descritos por Boissel *et al.* (Leukemia 2006).

Resultados: No se detectó ninguna mutación en pacientes pediátricos, mientras que en pacientes adultos la incidencia fue del 13% (6/45). En el exón 17 se detectaron 5 mutaciones (83%), correspondientes a D816H, D816Y, D816G, D816V y D820G, mientras que la mutación detectada en el exón 8 fue la T417_D419delinsS, producida por una delección de 9pb e inserción de 3pb. Cuatro mutaciones (9%) se hallaron en pacientes con inv(16), y las dos restantes (4%) las presentaron pacientes con t(8;21).

El paciente con la mutación en el exón 8 continúa en remisión completa a los 6 meses de seguimiento. De los 5 pacientes con mutación en el exón 17, 3 han recaído a los 12, 17 y 18 meses, mientras que los otros 2 continúan en remisión completa al mes y a los 7 meses.

Conclusiones: Los pacientes con t(8;21) e inv(16) presentan una incidencia de mutaciones de *c-KIT* del 13%, frecuencia comprendida en el amplio rango descrito en diferentes trabajos (6-48%) (Boissel *et al.* Leukemia 2006). Las mutaciones afectan de manera más frecuente al codón 816 del exón 17. Es necesario ampliar la serie de casos y el seguimiento para esclarecer el valor pronóstico de estas mutaciones.

Agradecimientos: Proyecto financiado por el FIS PI 06/0657.

ESTUDIO DEL GEN FOXP1 EN LOS LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICA MEDIANTE FISH E INMUNOHISTOQUÍMICA**CO-114**Baró C^[a,b], Espinet B^[b,c], Salido M^[a,b,c], Colomo L^[c], Luño E^[d], Florensa L^[b,c], Ferrer A^[b,c], Salar A^[c], Campo E^[b], Serrano S^[b], Solé F^[b,c]^[a]Departament de Biologia Animal, Vegetal i Ecologia. Unitat de Antropologia Biologica. Facultat de Biociències. Universitat Autònoma de Barcelona. ^[b]Laboratori de Ciències i Biologia Molecular. Laboratori de Citologia Hematològica. Servei de Patologia. IMAS. GRETNHE. IMIM. Hospital del Mar. Barcelona. ^[c]Unitat de Hematopatologia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ^[d]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ^[e]Servicio de Hematología Clínica. IMAS. IMIM. Hospital del Mar. Barcelona. ^[f]Escuela de Citología Hematológica Soledad Woessner-IMAS

Introducción: El linfoma de la zona marginal esplénica (LZME) es una entidad bien definida por la OMS, pero del que se desconoce su mecanismo patogénico. Los estudios citogenéticos muestran una frecuente implicación de los cromosomas 3, 7, 8, 9, 12 y 14. El gen *Forkhead box protein P1 (FOXP1)*, localizado en la región 3p14, se halla sobreexpresado en linfoma difuso de célula grande (LDCG) y asociado este nivel de expresión a un peor pronóstico. La t(3;14)(p14;q32) se ha descrito en linfomas MALT donde la frecuencia del reordenamiento es dependiente de la localización de la enfermedad. En los LZME el papel de *FOXP1* es poco conocido.

Objetivo: Determinar mediante FISH el estado del gen *FOXP1* en LZME y valorar el nivel de expresión de su proteína mediante inmunohistoquímica (IHQ) en aquellos casos de los que se disponía de tejido esplénico.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio 36 pacientes diagnosticados de LZME según los criterios de la OMS. Para el estudio por FISH diseñamos una sonda de *break apart* y se aplicó IHQ sobre 17 casos de los que disponíamos de material histológico.

Resultados: De los 36 casos estudiados, 29 (80%) presentaron un cariotipo alterado que en 22 de ellos era complejo y en 7 con una única alteración (en 5 se trataba de delección de 7q). *FOXP1* no se hallaba reordenado en ningún paciente, pese a que encontramos tres copias en 7 casos debidas a la trisomía total o parcial del cromosoma 3 (8 en total tenían ganancia 3/3p). Tres pacientes con delección de 7q como única alteración mostraron sobreexpresión de la proteína *FOXP1* y afectación prominente de la pulpa roja (3 casos de 7 con IHQ).

Discusión: 1. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que *FOXP1* no se encuentra reordenado en LZME, y las ganancias de éste son debidas a trisomía 3/3p. 2 No se encontró relación entre los casos con ganancias de 3/3p y la sobreexpresión de *FOXP1*. 3. Se observó una asociación entre la delección de 7q y la sobreexpresión de la proteína *FOXP1*, que debería ser estudiada en un número mayor de pacientes.

Agradecimientos: Fundació la Marató de TV3 (año 2004, cáncer).

ESTUDIO DEL GENOMA Y DEL TRANSCRIPTOMA DE LOS ENFERMOS CON LLC-B Y TRISOMÍA DEL CROMOSOMA 12**CO-113**Rodríguez AE^[a], Benito R^[a], Robledo C^[a], Lumbreras E^[b], García E^[b], Hernández MA^[c], Recio I^[d], García de Coca A^[d], García JL^[e], Gutiérrez NC^[e], Hernández JM^[f]^[a]Servicio de Hematología. Centro de Investigación del Cáncer. ^[b]Servicio de Genómica. Centro de Investigación del Cáncer. ^[c]Unidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ^[d]Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila. ^[e]Hospital Clínico de Valladolid. ^[f]Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Objetivo: Estudiar las características genéticas de la trisomía 12 en LLC-B. Determinar si existe un efecto de dosis génica y delimitar las posibles regiones genéticas afectadas en los casos de LLC con trisomía 12.

Pacientes y métodos: Se analizó el perfil de expresión génica de 109 enfermos con LLC-B, de los que 20 tenían una trisomía del cromosoma 12. El ARN se hibridó en el "Human Genome U133 Plus GeneChip" con 54.375 sondas, de Affymetrix. Además, en 52 casos se estudiaron las ganancias y las pérdidas de material genético mediante CGH arrays (1Mb-CGHarray), con 3.299 clones procedentes del "Sanger Institute" (Cambridge). De ellos, 11 tenían una trisomía 12. En todos los casos se disponía de datos clínicos y de FISH.

Resultados: Los enfermos con trisomía 12 presentaban cambios en la expresión de 101 genes con respecto al grupo de LLC-B sin ninguna alteración citogenética. 95 estaban sobreexpresados y la mayoría (79%) se localizaban en el cromosoma 12, preferentemente en las regiones 12p13, 12q13, 12q24.21 y 12q24.31. Todos estos genes estaban sobreexpresados. El hallazgo más notable fue la sobreexpresión de genes implicados en el control del ciclo celular como *CLIP1*, *CHFR* y *RECQ1*, así como *E2F4*, *SMAD3* y *SIN3A* (factores de transcripción). Por el contrario, el gen *CTLA4* estaba infraexpresado en el grupo de LLC con trisomía 12. Nuestros resultados identificaron genes que podrían condicionar una desregulación del ciclo celular y por tanto aumentar la proliferación y la supervivencia del clon tumoral en los casos con trisomía 12. Sin embargo, algunos genes descritos en este subgrupo citogenético como *MDM2* y *CDK4* no aparecían diferencialmente expresados con respecto a los casos normales. El análisis por CGHarray demostró la existencia de ganancias en los *loci* D12S804, D12S1701 y D12S2040, así como en la región 12q21.33 en todos los pacientes con trisomía 12. Por el contrario, sólo se observó ganancia de alguna de estas regiones en 1 de los 41 casos de LLC sin trisomía 12.

Conclusiones: El estudio por CGHarrays en la LLC-B con trisomía 12 permite delimitar regiones concretas con ganancia génica dentro de este cromosoma. La mayoría de los genes sobreexpresados en este grupo de enfermos se localiza en el cromosoma 12, lo que sugiere un efecto de dosis génica.

MUTACIONES DEL GEN GFI-1B REVELAN MECANISMOS OPUESTOS DE REGULACIÓN DE ESTE GEN**CO-115**Villegas A^[a], Hernández A^[a], Wood WG^[b], Anguita E^[a]^[a]Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ^[b]Weatherall Institute of Molecular Medicine. Oxford (UK)

Gfi-1b es un factor de transcripción cuya expresión se encuentra aumentada en pacientes y líneas celulares de leucemia eritroide y megacariocítica. La creación de ratones carentes de este gen ha revelado que es esencial para la eritropoyesis y la megacariopoyesis. Con el fin de comprender mejor la regulación de este gen y su posible implicación en patología humana hemos buscado cambios puntuales en la secuencia de su promotor en 200 pacientes con diversas enfermedades clonales hematológicas y 100 individuos sanos. Hemos encontrado cambios únicamente en dos enfermos con leucemia aguda. Dichas modificaciones afectan a zonas conservadas en la evolución que corresponden con sitios potenciales de unión de factores de transcripción. Estudios funcionales mediante la transfección de los promotores normales y mutados unidos al gen de la luciferasa en células k562, de expresión por cuantificación de ARN mediante PCR en tiempo real y ensayos de movilidad electroforética (EMSA) usando como competidores oligonucleótidos normales y mutados, así como secuencias ideales de unión de factores de transcripción y los anticuerpos adecuados, han revelado que dichas mutaciones afectan a la unión factores de transcripción concretos con funciones reguladoras opuestas en este *locus*.

LA ACTIVACIÓN CONSTITUTIVA DE ERK2 MEDIA RESISTENCIA ADQUIRIDA Y DE NOVO A IMATINIB Y DASATINIB

CO-116

Aceves Luquero C^[a], Callejas-Valera JL^[a], Arias-González L^[a], De la Cruz-Morcillo MA^[a], Galán Moya M^[a], Moreno Gimeno I^[a], Santiago J^[a], Marín A^[a], Gómez JC^[a], Sánchez Prieto R^[a]
^[a]Laboratorio de Oncología Molecular CRIB. Facultad de Medicina de Albacete.
^[b]Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Albacete (CHUA)

Introducción: La resistencia a imatinib mesilato es uno de los grandes problemas en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). La mayoría de los estudios de resistencia se han centrado en el conocimiento de las mutaciones puntuales de la proteína quimérica Bcr/Abl, pero también se han descrito otros tipos de mecanismos de resistencia. Diversas evidencias sugieren el papel de la superfamilia de las MAPKs en resistencia a imatinib mesilato.

Material y métodos: Para evaluar la implicación de las MAPKs en la resistencia adquirida a imatinib mesilato, hemos usado un sistema experimental de líneas resistentes a este fármaco por co-cultivo. Nuestros datos demuestran que ni ERK5 ni p38MAPK están implicadas en el fenotipo de resistencia adquirida. Sin embargo, ERK2, y no ERK1, es crítica en la resistencia adquirida a imatinib mesilato. De hecho, Bcr/Abl activa preferentemente a ERK2 a través de la parte Abl de la proteína quimérica. También mostramos evidencias de que la activación constitutiva de ERK2 es un mecanismo de resistencia *de novo*.

Conclusión: Nuestros datos apuntan a que el uso de inhibidores de ERK2 puede ser una buena herramienta para el tratamiento de la LMC, sobre todo cuando se ha desarrollado resistencia a imatinib mesilato.

ESTUDIO DEL PERFIL DE EXPRESIÓN DE LOS microRNAs EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

CO-118

Sarasquete ME, Gutiérrez NC, Delgado M, Martín-Jiménez P, Chillón C, Isidro IM, Prieto T, García-Sanz R, Hernández JM, González M, San Miguel JF
 Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario.
 Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC). Salamanca

Introducción: Los microRNAs (miRNAs) son pequeños RNA no codificantes que se encargan de regular la expresión génica, y a los que se atribuye importantes funciones en el desarrollo tumoral. El análisis de la expresión de los miRNAs en el mieloma múltiple (MM) podría ayudar a entender algunas de las incógnitas en el comportamiento biológico de esta neoplasia.

Objetivos: 1) Analizar la expresión de 368 miRNAs mediante PCR cuantitativa en células plasmáticas (CP) de pacientes con MM de nuevo diagnóstico. 2) Investigar si las alteraciones genéticas más recurrentes en el MM se asocian con patrones de expresión de miRNAs particulares.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 34 pacientes diagnosticados de MM y 3 líneas celulares (MM1S, OPM2 y U266). Además, se analizaron dos muestras de CP normales obtenidas de donantes sanos. En todas las muestras se llevó a cabo un proceso de selección de CP. La síntesis de cDNA se realizó con el kit "Multiplex RT for TaqMan[®] microRNA Assay". El cDNA sintetizado se cargó en la tarjeta de expresión, "TaqMan Low Density Arrays" (Applied Biosystems), para la cuantificación de 368 miRNA mediante PCR cuantitativa en tiempo real. La cuantificación relativa de la expresión de los miRNAs se calculó con el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$; para la normalización interna de las tarjetas se utilizó el control endógeno RNU48, y como calibrador normal se emplearon las CP normales. El algoritmo de *clustering* jerárquico basado en el método *average-linkage* y la correlación centrada se utilizó para generar los dendrogramas. Para determinar el nivel de significación de la expresión de los miRNAs en las diferentes comparaciones se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Resultados: La comparación entre el nivel de expresión de los miRNAs de las células mielomatosas y el de las CP normales identificó 18 miRNAs infraexpresados, 12 en las muestras de MM correspondientes a los pacientes, y 6 en las derivadas de las líneas celulares. El análisis no supervisado mostró que las muestras se segregaban en 2 grupos principales: uno de ellos contenía 12 de los 15 MM con ganancias de 1q, 8 de los 11 casos con t(4;14) y 14 de los 20 casos con delección de RB. Los 8 MM con t(11;14) y los 5 sin alteraciones genéticas estaban dispersos a lo largo de todo el dendrograma. El análisis supervisado mostró una asociación entre la expresión aumentada de 9 miRNAs (let-7c, miR-100, miR-125a, miR-125b, miR-135a, miR-19a, miR-532, miR-660 y miR-99a) y los MM con t(4;14). Ninguno de estos miRNAs estaban localizados en las regiones cromosómicas implicadas en la t(4;14). Dos de ellos (let-7c y miR-99a) forman un *duster* en la región 21q21.

Conclusiones: La expresión de los miRNAs está desregulada en el MM. Los MM con t(4;14) se asocian con un perfil de expresión de miRNAs concreto.
 Financiado por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer RD06/0020/0006 y por el Programa de Intensificación del Sistema Nacional de Salud (INT07/202).

EXPRESIÓN DE microRNAs EN LINFOMA MALT GÁSTRICO

CO-117

Bellosillo B^[a], Longarón R^[a], Seoane A^[a], Sánchez-González B^[a], Martínez-Avilés L^[a], Besses C^[a], Serrano S^[a], Salar A^[a]
^[a]Servicio de Patología; ^[b]Servicio de Hematología Clínica; ^[c]Servicio de Digestivo.
 Hospital del Mar. IMIM. PRBB. Barcelona

Introducción: Los microRNAs son pequeñas moléculas de RNA no codificante de 20-22 nucleótidos. La expresión aberrante de microRNAs se ha asociado a muchos tipos de cáncer, incluyendo tumores sólidos y neoplasias hematológicas.

Objetivo: Estudiar la expresión de microRNAs en biopsias endoscópicas de linfoma MALT gástrico y gastritis benigna.

Material y métodos: Se incluyeron 17 pacientes diagnosticados de linfoma MALT gástrico (estadios clínicos según Lugano: 12 casos estadio I (70%), 2 casos estadio II (12%) y 3 casos estadio IV (18%). La translocación t(11;18)(q31;q31) se detectó en 7 casos (41%). Como controles se utilizaron 4 casos de gastritis crónica y 2 amígdalas. Se extrajo RNA total de tejido congelado y se determinaron los siguientes microRNAs: miR-16, miR-15a, miR-155, miR-34a, miR-34c, miR-34b, miR-130a, miR-122a y miR-129 mediante sondas TaqMan en un aparato de PCR en tiempo real ABIPrism 7900HT (Applied Biosystems). Se realizó una cuantificación relativa utilizando como controles endógenos los microRNAs: RNU44 y RNU48.

Resultados: La expresión de miR-155 fue significativamente superior en los linfomas MALT (portadores o no de la t(11;18)) respecto a gastritis (p=0,004). Se observó una tendencia a una menor expresión de miR-34b en linfomas MALT con la t(11;18) respecto a linfomas MALT sin dicha translocación o gastritis crónicas. No se observaron diferencias significativas de expresión entre las biopsias de linfoma respecto a las de gastritis crónica de los siguientes microRNAs: miR-16, miR-15a, miR-34a, miR-34c y miR-130a. No se detectó expresión de los microRNAs miR-122a y miR-129, ni en muestras de pacientes con linfoma MALT ni en los controles.

Conclusión: El microRNA miR-155 está sobreexpresado en linfomas MALT gástricos, con o sin la t(11;18)(q21;q21).

Sesión de comunicaciones orales

ANEMIAS, MEDICINA TRANSFUSIONAL, ASPECTOS PSICOSOCIALES Y DE GESTIÓN

UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES TRANSFUSIÓN-DEPENDIENTES

CO-120

González FA^[a], Pascual A^[a], Méndez R^[b], Rodríguez R^[b], Ferreiros J^[b], Benavente C^[a], Pérez C^[a], Mateo M^[a], Peña A^[a], Villegas A^[a]^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. ^[b]Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La sobrecarga de hierro es una complicación inevitable de la terapia transfusional crónica y constituye la principal causa de morbimortalidad en los pacientes transfusión-dependientes, lo que obliga a la instauración de un tratamiento quelante. El desarrollo de nuevos quelantes de hierro ha permitido un mejor cumplimiento del tratamiento que probablemente se traduzca en una mayor eficacia, por lo que se ha surgido la necesidad de una mejor estimación del grado de sobrecarga. La determinación de la ferritina y de la concentración hepática de hierro (CHH) por biopsia hepática son los métodos más utilizados en la práctica clínica; sin embargo, presentan un alto coeficiente de variación y la biopsia hepática es un prueba invasiva no exenta de riesgos.

Objetivo: Valorar la utilidad clínica de la estimación de la sobrecarga de hierro por resonancia magnética (RM) hepática y cardiaca en pacientes con transfusión.

Material y métodos: Hemos estudiado el grado de sobrecarga de hierro a nivel hepático y cardiaco medido por RM en 14 pacientes (4 talasemias mayor; 3 talasemias intermedias; 4 síndromes mielodisplásicos; 2 anemias depranocíticas; 2 anemias aplásicas; y 1 diseritropoyesis congénita). Se ha relacionado la CHH estimada por el protocolo de Rennes con la ferritina y su evolución con el grado de soporte transfusional y el tratamiento quelante recibido. La estimación del acúmulo de hierro cardiaco se realizó de forma cualitativa y en los últimos estudios mediante la determinación de la T2*.

Resultados y discusión: En general existe una buena correlación entre los niveles de ferritina y la concentración hepática de hierro estimada por RM en los pacientes transfusión-dependientes. Sin embargo, en el caso de los pacientes con talasemia intermedia se observaron CHH elevadas con niveles de ferritina significativamente inferiores. La reducción de los niveles de ferritina tras tratamiento quelante se correlacionó con una disminución de la CHH. No observamos un acúmulo significativo de hierro en la estimación del hierro cardiaco.

LA INHIBICIÓN DE mTOR REDUCE EL NÚMERO DE UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS Y SU DESARROLLO EN CULTIVOS DE PROGENITORES ERITROIDES

CO-119

Navalón F^[a], Marcelo Arellano E^[b,c], Díaz-Ricart M^[a], Rovira J^[b], Jou JM^[a], Campistol JM^[b], Vives-Corrons JL^[a], Escolar G^[a], Diekmann F^[b,d]^[a]Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. CDB. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ^[b]Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ^[c]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario José E. González. Monterrey (México). ^[d]Servicio de Nefrología. Charité Campus Mitte. Berlin

Introducción: La inhibición de la proteína-quinasa mTOR está asociada a microcitosis y/o anemia en pacientes trasplantados de riñón. Por ello, nos planteamos evaluar el efecto del inmunosupresor sirolimus (rapamicina), inhibidor de mTOR, sobre la eritropoyesis en pacientes trasplantados de riñón y en individuos sanos.

Métodos: Células progenitoras eritroides fueron aisladas de sangre de individuos sanos (controles, C; n = 8) y de pacientes trasplantados en tratamiento crónico con sirolimus con (SRL + MC; n = 8) o sin (SRL - MC; n = 8) microcitosis. Las células aisladas fueron cultivadas en un medio semisólido, que contenía 3 U/mL de eritropoyetina, en ausencia o presencia de sirolimus (5 ng/mL) durante 14 días. Contabilizamos las colonias eritroides (BFU-E) en las placas mediante microscopio invertido, considerando que una colonia está formada por unas 50 células aproximadamente.

Resultados: Los valores de los parámetros analizados en los pacientes SRL + MC y SRL - MC fueron los siguientes: hemoglobina 13,1 y 13,5 g/dL (p = ns); recuento de hematíes de 5,1 y 4,7 x 10⁶/μL (p = 0,034); VCM de 76 y 87 fL (p < 0,0001). La presencia de SRL en el medio de cultivo disminuyó el número de colonias tanto en los cultivos control como en los correspondientes a pacientes trasplantados (sin SRL: 34,2 ± 11,4 vs. con SRL: 27,5 ± 9,9 colonias eritroides, p = 0,03). Observamos diferencias similares cuando los tres grupos fueron analizados independientemente (C, SRL - MC, SRL + MC). Es interesante destacar que el número de colonias fue persistentemente superior en los cultivos de SRL + MC (39,9 vs. 29,9 en controles, p = 0,17).

Conclusiones: La inhibición de mTOR resulta en una reducción tanto en el número como en el desarrollo de colonias eritroides en cultivos. Los pacientes con microcitosis presentan un mayor número de colonias eritroides, indicando que la microcitosis en los pacientes tratados con sirolimus, si ocurre, puede ser compensada por un mayor número de eritrocitos y de células progenitoras circulantes.

Ayudas: FIS PI060260, Red Heracles RD06/009/1003.

DETERMINANTES CLÍNICOS Y GENÉTICOS DEL DEPÓSITO CARDIACO DE HIERRO INDUCIDO POR EL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS

CO-121

Cascales A^[a], Ayala F^[b], Pastor F^[c], Sánchez-Vega B^[b], Abellán A^[d], López R^[d], Teruel R^[d], Vicente V^[a]^[a]Centro Regional de Hemodonación. ^[b]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ^[c]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ^[d]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

La cardiotoxicidad de las antraciclina está ligada a su capacidad para formar complejos con hierro (Fe) y liberar radicales libres. Previamente hemos encontrado niveles de Fe cardiacos mayores en individuos tratados con antraciclina. Existen además datos en animales que relacionan las mutaciones del gen de la hemocromatosis (Hfe) con una mayor cardiotoxicidad y acúmulo de Fe tras terapia con antraciclina.

Objetivo: Determinar la relación del genotipo Hfe con los depósitos Fe cardiacos tras terapia con antraciclina.

Material y método: Estudio retrospectivo de 97 necropsias de pacientes con neoplasias (1996-2005). Se realizó un estudio clínico, anatómo-patológico miocárdico, de los depósitos de Fe cardiacos y hepáticos, y el genotipo Hfe. La carga Fe tisular (mg/g de tejido seco) se midió por espectrometría de absorción atómica en 47 muestras cardiacas (30 con antraciclina). Análisis de las mutaciones del gen Hfe (C282Y, H63D) mediante PCR del DNA en 93 muestras tisulares. Análisis estadístico: SPSS 15.0 y SNPstats.

Resultados: Se determinó el depósito Fe cardiaco en 47 casos: 13 heterocigotos H63D (G/C), 4 heterocigotos C282Y (C/T). Los heterocigotos tendieron a presentar mayor carga de Fe cardiaca que los no mutados (H63D-C/T: 0,42 vs. 0,28 mg/g y C282Y-G/C: 0,58 vs. 0,31 mg/g), aunque las diferencias no fueron significativas (p = 0,23 y 0,08, respectivamente). Por haplotipos, los casos sin mutación (C282Y-C/H63D-G) se asociaron a menor carga de Fe que los haplotipos con mutación, aunque sólo fue significativa para el haplotipo C282Y-T/H63D-G (IC 95% incremento de Fe: 0,02-0,29 mg/g; p = 0,03). La dosis acumulada de antraciclina (> 200 mg/m²) se relacionó con mayores depósitos de Fe miocárdicos (0,48 vs. 0,24 mg/g; t-Student, p = 0,01). Además, la administración de antraciclina aumentó los depósitos Fe cardiacos en los haplotipos mutados, sobre todo C282Y-T/H63D-G (-0,12 vs. 0,54 mg/g). El n.º de transfusiones no se relacionó con los depósitos Fe miocárdicos (p = 0,32), aunque sí con la carga hepática (R: 0,75; p < 0,0001). Tampoco el depósito Fe cardiaco se correlacionó con los depósitos sistémicos, medidos por los niveles de ferritina (p = 0,31), de depósitos Fe hepáticos (p = 0,24) o de hemosiderosis sistémica en la necropsia (p = 0,16).

Conclusiones: Los pacientes con mutaciones del gen HFE presentan, de forma independiente a la sobrecarga sistémica de Fe, mayores depósitos Fe miocárdico tras el tratamiento con antraciclina, lo que podría facilitar su cardiotoxicidad.

DIAGNÓSTICO DEL GENOTIPO RhD FETAL EN EL PLASMA DE 100 GESTANTES RhD NEGATIVAS**CO-122**Macher H^[a], Medrano P^[a], León-Justel A^[a], Guerrero JM^[a], Noguerol P^[a], Tallón I^[b], Urbano A^[b]^[a]Servicio de Bioquímica Clínica; ^[b]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: El ADN fetal circulante en el plasma materno está siendo utilizado en distintas aplicaciones diagnósticas prenatales, siendo la más establecida en Europa la determinación del antígeno hemático D fetal en gestantes RhD negativas. En el protocolo de consenso entre hematólogos y ginecólogos (SETS/SEOG) para el diagnóstico y prevención de la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (mayo de 2003), esta prueba figura como primer paso para valorar la compatibilidad en la gestante sensibilizada. Existen peculiaridades al elegir la técnica porque hay casos en los que el exón 10 ha dado falsos positivos.

Objetivos: 1. Genotipar el RhD fetal en plasma materno como diagnóstico de rutina en nuestra población de gestantes RhD. 2. Anualmente controlamos 11.000 gestantes, el 30% de las cuales pueden ser RhD-, y por tanto susceptibles de administración preparto de profilaxis anti-D innecesaria si el feto es RhD-. 3. En gestantes sensibilizadas, el diagnóstico temprano de fetos RhD+ es el primer paso para adoptar medidas para prevenir la EHRN.

Material y método: Desde marzo de 2007 realizamos la extracción automática del ADN (MagNA Pure Compact, Roche) en 100 mujeres gestantes RhD- desde la 8.ª semana. Se hace PCR (*polimerasa chain reaction*) cualitativa para los exones 5 y 7 del gen RhD y el gen SRY (perteneciente al cromosoma Y) (LightCycler System, Roche). La presencia de los 2 exones del gen RhD y del gen SRY indica que el feto es un varón RhD+. La presencia de los 2 exones del gen RhD y ausencia para el gen SRY indica que el feto es una hembra RhD-. La ausencia de los 2 exones del gen RhD y la presencia del gen SRY indica que el feto es un varón RhD-. El resultado negativo para todos los exones indica que el feto es una hembra RhD- (en este caso se repite la determinación a partir del 2.º trimestre para asegurar que circula ADN fetal en el suero materno).

Resultados: El 42% de las gestantes portaban fetos RhD-. Con esta técnica hemos obtenido una sensibilidad desde la 10.ª semana de gestación del 95,1%, una especificidad del 100% y una exactitud del 97%. Es importante destacar que ninguna madre con feto RhD+ se quedará sin su profilaxis. Los 3 falsos positivos son debidos presumiblemente a contaminación de las muestras de plasma que han sido utilizadas para otras técnicas diagnósticas antes de llegar a nuestro laboratorio.

Conclusiones: Esta prueba diagnóstica cumple los requisitos para ser utilizada de rutina en el diagnóstico prenatal del RhD fetal en gestantes RhD-. Las mujeres con fetos RhD- diagnosticadas antes del 6.º mes no habrían necesitado la profilaxis intramuscular de un producto de síntesis humana. Su aplicación es enormemente beneficiosa para las gestantes sensibilizadas y segura para el niño. Si el feto es RhD- se ahorran consultas de seguimiento y aporta la tranquilidad de tener un embarazo normal. Si es RhD+ debe seguirse el protocolo de consenso para la EHRN.

INTENSIDAD TRANSFUSIONAL, NIVELES SÉRICOS DE FERRITINA Y EXPECTATIVA DE VIDA EN 110 PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL: ¿EXISTE UNA RELACION?**CO-124**Fernández A, Jerez A, Amigo ML, Palacios S, Osma MM, Sánchez JJ, Arriba F, Heras I, Ortuño FJ, Vicente V
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

Existe controversia sobre si la sobrecarga férrica en los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) se relaciona con una peor supervivencia. Un estudio reciente sugiere el impacto negativo de la sobrecarga férrica en los pacientes con SMD y menos de un 5% de blastos en médula ósea (Malcovati *et al.* J Clin Oncol 2005; 20: 23). El objetivo de este estudio es determinar si la ferritina máxima durante el seguimiento y el número de concentrados de hematies (CH) transfundidos en 110 pacientes consecutivos diagnosticados de SMD con necesidades transfusionales se relacionan con una peor supervivencia.

Pacientes y métodos: Se recogieron datos clínicos y de laboratorio de 110 pacientes diagnosticados de SMD y seguidos en nuestro Servicio. El número de concentrados de hematies transfundidos fue recogido del registro del Banco de Sangre. Se definió la dependencia transfusional según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para SMD (IWG; Blood 2000; 96: 3671-4).

Resultados: Entre los pacientes diagnosticados de SMD (periodo 1994-diciembre de 2007) 110 cumplieron criterios de dependencia transfusional. 55 pacientes (50%) habían recibido transfusión de CH antes del diagnóstico. La distribución según el IPSS fue: 24 pacientes (21,8%) de bajo riesgo, 46 (41,8%) intermedio-1, 26 (23,6%) intermedio-2 y 14 (12,7%) de alto riesgo. Se transfundieron un total de 3.963 CH (media: 36; mediana: 20; rango: 6-272). La media de ferritina máxima en el seguimiento fue 1.158 ng/mL (mediana: 670; rango: 218-8.327). En el análisis univariante no hubo correlación entre supervivencia global y los niveles de ferritina máxima ($p = 0,25$) ni con el número de unidades transfundidas ($p = 0,17$). Estratificando los pacientes en niveles de ferritina máxima en el seguimiento $< 6 \geq 1.000$ ng/mL no se encontraron diferencias en supervivencia global ($p = 0,116$). Si resultaron significativos el IPSS ($p < 0,001$) y la edad ($p = 0,02$). En el análisis multivariante también el IPSS (OR 1,6; $p < 0,001$) y la edad (OR 1,03; $p = 0,02$) mantuvieron la independencia pronóstica.

Conclusiones: En nuestra experiencia, recogida en una serie de 110 pacientes con SMD, una vez establecida la dependencia transfusional, el recibir más número de CH o presentar una ferritina más elevada no se correlaciona con una menor supervivencia. Estos datos soportan la polémica con los datos que apoyan un peor pronóstico en aquellos pacientes con niveles elevados de ferritina y mayor número de concentrados transfundidos.

SHORT TERM BENEFIT OF IRON SUCROSE TREATMENT IN PATIENTS SUSTAINING HIP SURGERY: REDUCTION OF TRANSFUSION AND INFECTION RATES. META-ANALYSIS**CO-123**García Erce JA^[a], Muñoz M^[a], Cuenca J^[a], Izuel M^[a], Villar I^[a], Soria B^[a], Guillén M^[a], Giralt M^[a]Departamentos de ^[a]Hematología y Hemoterapia; ^[b]Cirugía Ortopédica; ^[c]Farmacía. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.^[d]GIEMSA. Universidad de Málaga

Background: Intravenous (IV) iron may correct anaemia more efficiently than oral iron, but it has been associated with allergic and hemodynamic reactions. In addition, there are still some fears regarding IV iron administration because of early investigations suggested that it might increase the risks of infectious complications. The objective of this review and meta-analysis was to clarify these controversial issues in our published studies of patients with hip fracture.

Study design and methods: We reviewed 5 observational studies evaluating the use of IV iron at different doses (200-600 mg) compared to oral or no iron with outcomes: transfusion rate and volume, infection rate, mortality and hospital stay. Statistics were calculated as standardized.

Results: Meta-analysis revealed that the administration of IV iron led to a significant decrease in both transfusion rate (0.60; 95% confidence interval [CI], 0.50-0.72; $p < 0.001$) and infection rate (0.49; 95% CI: 0.35-0.67).

Conclusion: Our results suggest that patients with hip surgery (mainly) fracture may benefit from perioperative administration of iron sucrose IV, as it resulted not only reducing transfusion but in a higher reduction of infection rate as well. Randomized controlled studies are definitively needed to further evaluate the effectiveness and safety of IV iron.

Izuel Rami M *et al.* Med Clin (Barc) 2007; 128 (1): 7-14; Cuenca J, *et al.* Arch Orthop Trauma Surg 2005; 125: 342-7; García-Erce JA, *et al.* Vox Sanguinis 2005; 88: 235-43; Izuel M, *et al.* Farm Hosp 2005; 29 (4): 250-8; Cuenca J, *et al.* Transfusion 2004; 44 (10): 1447-52; Muñoz M, *et al.* Transf Med 2006; 16: 137-42.

EVALUACIÓN DEL DOLOR EN LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA**CO-125**

Cebollero A, Muñoz L, Colomina M, Perea G

Servicio de Laboratorio. UDIAT.

Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Introducción: El estudio de médula ósea es un procedimiento seguro y con una baja tasa de morbilidad, aunque resulta muy doloroso para el enfermo. Además en muchos casos se añade un componente de ansiedad importante que potencia la mala experiencia vivida durante el procedimiento. En nuestro hospital a todos los paciente (p) se les administra un anestésico local y en algunos casos se completa con sedación oral (según criterios del médico que solicita el estudio).

Objetivos: 1. Evaluar el grado de dolor experimentado durante la realización de la biopsia de médula ósea (BMO) con anestesia local, comparando los pacientes que han tomado previamente sedación oral y los que no. 2. Analizar si la administración de sedación oral y anestesia local son suficientes para controlar el dolor.

Material y métodos: Durante 1 año se realizó una breve encuesta a todos los pacientes sometidos a BMO, donde se valoraba:

1. Información recibida previamente sobre la técnica, por parte de su médico u otros p.
2. Información sobre su enfermedad y de la indicación de la prueba.
3. Valoración del grado de ansiedad del paciente (por médico y enfermería).
4. Monitorización del paciente (frecuencia cardiaca).
5. Valoración del dolor según una escala numérica (1-10).
6. Medida del cilindro óseo obtenido.
7. Tiempo de duración del procedimiento.

Resultados: Periodo: marzo 2007-marzo 2008. Estudios medulares: 101, pacientes: 98 (48 mujeres y 50 hombres); edad media: 62 años, extremos (24-85). Motivo del estudio: 38 estadije inicial linfoma, 15 progresión/recaída linfoma, 9 valoración post-QT, 26 sospecha SMPC, 8 estudio pancitopenia y FOD, y 5 otros. 73 procedimientos era la 1.ª vez y 28 procedimientos repetidos: n.º de biopsias previas: 1 en 19 p., 2 en 6 p., 3 en 3 p., y 6 en 1 p. Recibieron información por parte del médico 87/101. Información por otras personas: 8/101. Información de su enfermedad: 93/101. Sedación oral (1 nolotil + 10 mg diazepam 30' previos a la BMO): 40/101. Grado de angustia: ninguno o moderado: 89; intenso o muy intenso: 12. Intensidad del dolor: media: 5,42; extremos: 0-10. Dolor "aceptable": 0-6: 70 pacientes, dolor "insoportable" ³ 7: 31 pacientes. Medida del cilindro obtenido: 39 < 1,5 cm, y 61 > 1,5 cm.

El análisis estadístico mediante pruebas de chi-cuadrado mostró una relación estadísticamente significativa entre el grado de dolor y el grado de ansiedad y con la sedación oral previa. El resto de parámetros no mostraron diferencias significativas.

Conclusiones: La mayoría de p. evaluados consideran el grado de dolor de la BMO como "aceptable-moderado", por lo que creemos que no estaría indicada una anestesia general/intravenosa en todos los enfermos. Sin embargo, la ansiedad está relacionada con un mayor dolor durante la BMO, por lo que consideramos que en todos los casos debería administrarse sedación oral, y en algunos p. muy ansiosos y de manera individualizada se tendría que contemplar una anestesia más intensa.

<p>EL AFRONTAMIENTO DEL CÁNCER Pulgar Buendía A^[a], Garrido Jiménez S^[a], Reyes del Paso G^[a], González Sierra P^[b], López López JA^[b], Alcalá Muñoz A^[b] ^[a]Departamento de Psicología. Universidad de Jaén. ^[b]Servicio de Hematología. Hospital Ciudad de Jaén</p>	CO-126
<p>Introducción: Diferentes estudios defienden la existencia de una relación indirecta entre el afrontamiento de la enfermedad y el desarrollo y evolución del cáncer. Un ejemplo de ello es el retraso en la búsqueda de ayuda médica o la no implicación en los tratamientos. Desde una perspectiva biopsicosocial, el objetivo de esta investigación fue estudiar las diferentes estrategias de afrontamiento y el nivel de estrés experimentado frente a la enfermedad del cáncer, así como observar su influencia sobre la calidad de vida y el pronóstico clínico del paciente.</p> <p>Metodología y resultados: Participaron 50 pacientes con diagnósticos de cáncer hematológico, cuyas historias fueron categorizadas en estados "favorables" o "desfavorables" por un hemato-oncólogo experto. Los resultados muestran que determinadas estrategias de afrontamiento, tales como la aceptación estoica de la enfermedad, la distracción cognitiva, la relajación o la redefinición de la situación, están asociadas al funcionamiento de las principales áreas de la salud, evaluadas con el Cuestionario de Salud SF36 en su versión española. Así pues, el estoicismo ($r = 0,33$), que conlleva una aceptación serena de la enfermedad, sin llevar a cabo ninguna acción directa sobre la misma, o la relajación frente al curso de la enfermedad ($r = 0,34$), se relacionan con una disminución en la puntuación de la salud general, mientras que estrategias más activas, como la redefinición de la situación, que implica la búsqueda de información y de explicaciones tranquilizadoras ($r = 0,49$), se asocian con mayores puntuaciones en la misma variable.</p> <p>Además, se observó que el nivel de estrés experimentado en estas circunstancias disminuye la salud general ($r = -0,43$), la vitalidad ($r = -0,42$), la salud mental ($r = -0,54$) y la calidad de vida en general ($r = -0,44$). Respecto al pronóstico, estrategias como la catarsis o la descarga emocional ($r = 0,41$), expresada en muchos pacientes en forma de llanto o actividad física a través del deporte, se asociaron con pronósticos más favorables.</p> <p>Conclusión: Los resultados muestran que las estrategias de afrontamiento más activas ejercen un efecto saludable sobre las diferentes áreas de la calidad de vida, pudiendo a su vez mejorar la adaptación al curso de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y, por tanto, el pronóstico de dicha enfermedad, mientras que estrategias más pasivas que impliquen una relajación frente a la enfermedad suelen presentarse en los pronósticos más negativos.</p>	

<p>ANÁLISIS DE UN HOSPITAL DE DÍA MÉDICO POLIVALENTE EN BASE AL CÁLCULO DE LOS INDICADORES DE EMPLEO DE RECURSOS Subirà M, López R, Constans M, López A, Bosch M, Trullas M, Ramón C, Gitart R, Ruiz C, García N Servicio de Hematología y Hemoterapia. Althaia. Xarxa Assistencial de Manresa. Barcelona</p>	CO-128
<p>Fundamento: El hospital de día (HD) es una de las principales alternativas a la hospitalización convencional. El óptimo aprovechamiento de sus recursos mejora la gestión hospitalaria, con disminución de los ingresos hospitalarios y reducción de los costes económicos.</p> <p>Objetivo: Analizar la organización y funcionamiento de un HD médico polivalente en base al cálculo de indicadores de empleo de recursos.</p> <p>Materiales y métodos: El HD está abierto de 7:30 a 17:00 h de lunes a viernes y dispone de 22 puestos que atienden 3 enfermeras con horario solapado, de tal manera que de 7:30 a 10:00 h se dispone de 270 minutos de enfermera, de 10:00 a 12:00 h de 360 minutos, y de 12:00 a 17:00 h de 720 minutos. Durante 61 días consecutivos de 2007 se han recogido los datos de todos los pacientes (Pc) atendidos y los procedimientos (Pcdm) que se les ha aplicado. También se ha recogido el tiempo de enfermería dedicado a cada Pcdm, el tiempo de ocupación de puestos y la hora del día de realización del Pcdm.</p> <p>Resultados: Durante el periodo estudiado se han atendido 1.286 Pc programados que han generado 1.852 Pcdm y 229 Pc urgentes (15% del total de Pc) y se han realizado 777 analíticas. El 61% de los Pcdm son de media duración, el 23% de larga duración, y el 16% de corta duración. La ocupación de puestos es del 24%, con un índice de rotación de 1,1. La estancia media de los Pc es de 2 h, con dedicación media de enfermería de 42 minutos. El índice de ocupación de enfermería (IOE) es muy variable según los días (mediana: 76%; rango: 51-116%), así como el n.º de analíticas (mediana: 12; rango: 4-27), n.º de Pcdm (mediana: 22; rango: 16-33) y Pcdm de larga duración (mediana: 5; rango: 1-13). Las variables que incrementan de forma estadísticamente significativa el IOE son: n.º de visitas, n.º de Pcdm urgentes, n.º de Pcdm totales y n.º de Pcdm de larga duración. El IOE varía a lo largo del día, siendo del 137% de 7:30 a 10:00 h, del 78% de 10:00 a 12:00 h, y del 45% a partir de las 12:00 h. Las diferencias entre el primer tramo del día y los otros dos tramos son: menor tiempo disponible de enfermería, menor n.º de Pc y Pcdm totales programados, pero mayor n.º de Pcdm de larga duración y mayor n.º de minutos de actividad de enfermería.</p> <p>Conclusiones: Del análisis de los indicadores de empleo de recursos se desprende que hay una incorrecta programación de los Pcdm y analíticas, así como una mala gestión del horario de enfermería, dado que se dispone de menor tiempo de enfermería en los momentos del día en que hay mayor actividad. En conclusión, hay una infrautilización del HD ciertos días y en otros hay un exceso de carga de trabajo, lo que conlleva una disminución de la equidad y de la calidad asistencial. Para la optimización de los recursos del HD se propone la aplicación de un procedimiento de reingeniería organizativa.</p>	

<p>ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO TRANSVERSAL MULTICÉNTRICO DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE DIAGNÓSTICO RECIENTE Nomedéu B^[a], Montesiños P^[a], Giraldo P^[a], Jiménez MJ^[a], Requena MJ^[a], Fernández A^[a], Bernal T^[a], Durán S^[a], Calle C^[a], Villalón L^[a], Bargay J^[a], Muñoz J^[a], Navarro P^[a], Somolinos N^[a], Lamas P^[a], Gallardo D^[a] Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ^[b]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[c]Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ^[d]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ^[e]Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). ^[f]Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ^[g]Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^[h]Complejo Hospitalario de Jaén. ^[i]Hospital de Ciudad Real. ^[j]Fundación Hospital de Alcorcón (Madrid). ^[k]Hospital San Lázaro. Palma de Mallorca. ^[l]Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ^[m]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ^[n]Hospital de Getafe (Madrid). ^[o]Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ^[p]Instituto Catalá d'Oncologia. Barcelona</p>	CO-127
<p>Título del estudio: Estudio SMILE</p> <p>Introducción: La sintomatología que presentan los pacientes afectados por síndromes mielodisplásico (SMD) afecta a su Calidad de Vida (CdV). En nuestro medio no existen evaluaciones previas a este estudio sobre su impacto.</p> <p>Metodología: Estudio epidemiológico transversal realizado en 18 centros españoles sobre la CdV en 76 pacientes afectados de SMD con un periodo de evolución no inferior a 6 meses desde el diagnóstico. Se recogen datos demográficos, antecedentes personales y familiares, analítica, factores pronósticos, tratamiento actual, morbilidad, tratamientos concomitantes y sintomatología del paciente en el momento de administración de los cuestionarios de calidad de vida. Se utilizan los cuestionarios "Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia" (FACT-AN: puntuación 0-188), "Functional Assessment of Cancer Therapy Leukemia" (FACT-LEU: puntuación 0-176) autoadministrado por el paciente y la escala "Karnofsky Performance Status" (PS: puntuación 0-100). En los 3, a mayor puntuación, mejor CdV asociada a su estado de salud y mayor capacidad para realizar las actividades cotidianas respectivamente.</p> <p>Resultados: La edad media fue de 71 años (rango: 28-89). El 53% eran mujeres. El 35% presentó antecedentes oncológicos en familiares de primer grado. La media de evolución del SMD fue de 4 años. La mayoría de los pacientes (94%) habían recibido transfusiones de concentrados de hematies. El 84% presentaba un IPSS de riesgo bajo/intermedio-1. El 33% obtuvo un PS de 70 (capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo una actividad normal, o trabajo activo). Según los cuestionarios de calidad de vida FACT-AN y FACT-LEU los pacientes en monoterapia mostraron una mejor CdV respecto a los que estaban en régimen de combinación terapéutica. La sintomatología propia de la patología afectó de manera significativa y negativa a la CdV del paciente. Los pacientes con situación laboral activa mostraron valores superiores de calidad, y los de más edad presentaron peor calidad de vida. El área de calidad de vida más afectada fue la funcional.</p> <p>Conclusiones: Los SMD predominan en la edad avanzada de la vida y los pacientes que los padecen suelen presentar comorbilidad asociada. Estos pacientes tienen una calidad de vida disminuida y una menor capacidad para realizar las actividades cotidianas. Bajo la percepción del propio paciente, su CdV está muy disminuida en lo que se refiere a estado físico de salud, estado emocional, ambiente familiar y social y capacidad de funcionamiento personal.</p>	

Sesión de comunicaciones orales

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS I

LA QUERCETINA ES UN POTENTE INHIBIDOR DE MÚLTIPLES QUINASAS INTRAPLAQUETARIAS QUE BLOQUEA LA EXTENSIÓN PLAQUETARIA SOBRE COLÁGENO Y FIBRINOGENO

CO-129

Navarro-Núñez L^[a], Lozano ML^[a], Martínez C^[a], Vicente V^[a], Castillo J^[b], Rivera J^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia.
^[b]Furfural Español. Murcia

La señalización *inside-out*, generada por la unión de agonistas plaquetarios a sus receptores, culmina con la activación de la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$. Quinasas claves en estas cascadas *inside-out* también están implicadas en la señalización *outside-in*, generada por la unión del fibrinógeno a la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ y necesaria para los procesos de extensión plaquetaria, agregación irreversible y retracción del coágulo. Estudios previos demostraron que los flavonoides apigenina (API), genisteína (GEN) y quercetina (QUE) inhiben la activación plaquetaria inducida por varios agonistas. La inhibición de quinasas intraplaquetarias ha sido propuesta como uno de los mecanismos subyacentes a esta acción. Sin embargo, el efecto de estos flavonoides sobre la señalización *outside-in* no ha sido bien caracterizado.

Objetivo: Determinar la potencia inhibitoria de los flavonoides API, GEN y QUE sobre diversas quinasas plaquetarias. Analizar en un modelo de adhesión y extensión plaquetaria en estático las consecuencias funcionales de la inhibición de quinasas que participan en la señalización *inside-out* (adhesión sobre colágeno) y *outside-in* (adhesión sobre fibrinógeno).

Métodos: Medimos la potencia inhibitoria de los distintos flavonoides (50 μ M) sobre diversas quinasas plaquetarias con ensayos comerciales. Suspensiones de plaquetas lavadas (2·10⁹/mL), incubadas con QUE (50 μ M) o DMSO (0,%) como control en presencia o ausencia de los inhibidores indometacina (10 μ M) y/o apirasa (2 U/mL), fueron incubadas (45 min, 37 °C) sobre superficies de colágeno o fibrinógeno (50 μ g/mL). Las preparaciones fueron lavadas, fijadas, montadas y observadas mediante microscopía por contraste de interferencia (DIC).

Resultados: QUE mostró una elevada potencia inhibitoria (50-80%) sobre quinasas claves en la activación por colágeno y la señalización *outside-in* como Syk, Fyn, Lyn, Src y PI3K. API mostró una potencia inferior, aunque considerable (40-65%), mientras GEN no superó el 20% de inhibición. QUE disminuyó significativamente la extensión plaquetaria sobre colágeno y fibrinógeno tanto en presencia como en ausencia de indometacina o apirasa. Este descenso alcanzó niveles similares a los obtenidos con la utilización conjunta de ambos inhibidores, lo que indica que este compuesto bloquea pasos tempranos de señalización plaquetaria que desembocan en la producción y actuación de estos mediadores secundarios.

Conclusión: QUE bloquea el proceso de extensión plaquetaria sobre colágeno y fibrinógeno mediante la inhibición de quinasas plaquetarias implicadas en las fases tempranas de la activación *inside-out* y *outside-in* (SAF 2004-07535, SAF 2006-06212, 04515/GERM/06).

MODULACIÓN DE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA A TROMBINA POR FLAVONOIDES: INTERFERENCIA EN LA SEÑALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES PAR1 Y PAR4

CO-130

Navarro-Núñez L^[a], Lozano ML^[a], Martínez C^[a], Vicente V^[a], Castillo J^[b], Rivera J^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ^[b]Furfural Español. Murcia

Numerosas evidencias indican una relación, pobremente caracterizada, entre dieta, reactividad plaquetaria y enfermedad cardiovascular. Previamente mostramos que ciertos flavonoides presentes en la dieta inhiben la activación plaquetaria por agonistas como TxA2 y colágeno. Dado que la trombina es el más potente agonista plaquetario, estudiar el potencial efecto modulador de flavonoides sobre la reactividad plaquetaria a trombina es de interés.

Objetivo: Analizar *in vitro* el efecto de apigenina (API), genisteína (GEN), quercetina (QUE) y rutina (RUT) sobre la reactividad plaquetaria a trombina y la señalización específica de los receptores de trombina PAR1 y PAR4.

Métodos: Plaquetas lavadas control (DMSO 0,2%) o tratadas con flavonoides (50 μ M excepto agregación: 0-100 μ M) se estimularon con trombina (2 nM) o péptidos selectivos de PAR1 (SFLLRN, 100 μ M) o PAR4 (AYPGKF, 500 μ M). Se evaluaron las respuestas de agregación, movilización de calcio intracelular, fosforilación total en tirosinas (PTyr) y fosforilación de ERK1/2 (PERK). Se investigó el potencial bloqueo de receptores PAR1 o PAR4 por flavonoides mediante ensayos de unión en plaquetas lavadas incubadas con ¹²⁵I-trombina (5 nM), en ausencia o presencia de trombina (0-1 μ M) o flavonoides (0-1 mM).

Resultados: Los flavonoides QUE > API > GEN, pero no RUT, inhibieron la agregación plaquetaria por trombina, SFLLRN y AYPGKF con la siguiente potencia:

(IC 50, μ M)	API	GEN	QUE	RUT
Trombina, 2 nM	52,0	> 100	32,2	> 100
SFLLRN, 100 μ M	48,5	53,2	15,1	> 100
AYPGKF, 500 μ M	19,0	51,4	21,8	> 100

API y QUE inhibieron significativamente (30-60%) la movilización de calcio inducida por los tres agonistas. Por contra, GEN afectó sólo a la movilización inducida por trombina y SFLLRN; y RUT a ninguna de ellas. QUE se mostró como un potente inhibidor de PTyr inducida por los tres agonistas. API afectó sólo la PTyr inducida por trombina y SFLLRN, y ni RUT ni GEN mostraron ningún efecto en esta respuesta. API y QUE bloquearon la PERK inducida por trombina, SFLLRN y AYPGKF. En cambio, RUT fue ineficaz y GEN sólo inhibió la PERK en respuesta a SFLLRN. Los ensayos de unión de ¹²⁵I-trombina a plaquetas no revelaron interferencia de estos flavonoides en la unión del agonista.

Conclusión: Este estudio demuestra la capacidad de los flavonoides API y QUE, y en menor medida GEN, para modular la reactividad plaquetaria a trombina, el más potente agonista plaquetario. Este efecto no parece mediado por el bloqueo de receptores PAR1 y PAR4, sino por la interferencia en la señalización intraplaquetaria de estos receptores (SAF 2004-07535, SAF 2006-06212, 04515/GERM/06).

LA SÍNTESIS DE TXA2 DE LAS PLAQUETAS PARTICIPA EN EL DIÁLOGO INTERCELULAR QUE INDUCE EL EFECTO PROTROMBÓTICO DE LOS ERITROCITOS

CO-131

Moscardó A, Vallés J, Latorre A, Santos MT

Centro de Investigación. Unidad de Aterosclerosis, Hemostasia, Trombosis y Biología Vascul. Hospital Universitario La Fe. Valencia

La inhibición de la síntesis de TXA2 es el objetivo del tratamiento con aspirina en pacientes con enfermedad vascular, proporcionando un indudable beneficio clínico. Sin embargo, en algunos pacientes la inhibición de la función plaquetaria por la aspirina es menor de la esperada, fenómeno conocido como resistencia a la aspirina. Esta resistencia está relacionada con una inhibición no óptima de la síntesis de TXA2, la cual tiene un importante efecto funcional, correlacionándose con mayor activación y reclutamiento plaquetarios (Valles J. Am J Cardiol 2007; Santos MT. J Thromb Haemost 2008). En aquellos pacientes con un TXA2 más elevado, el incremento funcional observado en sangre total puede atribuirse parcialmente a un efecto eritrocitario.

Objetivo: Evaluar el papel del TXA2 de origen plaquetario en el diálogo intercelular eritrocito-plaqueta.

Métodos: Plaquetas \pm eritrocitos lavados se estimulan con colágeno (1 μ g/mL) y se centrifugan para obtener un liberado en el que se determina la liberación de serotonina (¹⁴C-5HT) y de nucleótidos de adenina (HPLC). Como bloqueante del efecto del TXA2 se empleó el SQ29,548.

Resultados: La presencia de eritrocitos incrementó la liberación tanto de serotonina como de nucleótidos de adenina. El bloqueo completo de la síntesis de TXA2 con aspirina (1 mM) inhibió la activación plaquetaria y principalmente el efecto protrombótico eritrocitario, aunque éste se recuperó con dosis más altas de colágeno. Para determinar si el TXA2 plaquetario tenía algún efecto sobre los eritrocitos, se trataron éstos con SQ29,548 (1 μ M). En estas condiciones, se bloqueó por completo el efecto eritrocitario, tanto sobre la liberación de serotonina como sobre la liberación de nucleótidos de adenina. Finalmente, la estimulación directa de los eritrocitos con U46619, análogo estable del TXA2, produjo una liberación de nucleótidos de adenina dosis-dependiente.

Conclusión: El TXA2 plaquetario es uno de los responsables de inducir un fenotipo protrombótico en los eritrocitos mediado, al menos en parte, por la liberación de nucleótidos de adenina por parte de los eritrocitos. El bloqueo más completo posible de la síntesis de TXA2 con aspirina podría incrementar el beneficio clínico, tanto por su efecto sobre las plaquetas como por el mediado por su efecto protrombótico en los eritrocitos. FISS07/0463, MMA2006, RETICS-RD06/0026.

REACTIVIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN PORTADORES DE STENT RECUBIERTO: EVALUACIÓN EX VIVO CON CINCO MÉTODOS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA

CO-132

Navarro-Núñez L^[a], Pastor FJ^[b], Lozano ML^[a], Marín F^[b], Hurtado JA^[a], Roldán V^[a], Martínez C^[a], Vicente V^[a], Valdés M^[a], Rivera J^[a]

^[a]Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. ^[b]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Los pacientes con antiagregación estándar sufren frecuentemente eventos trombóticos. Esta complicación clínica podría deberse a una antiagregación insuficiente, problema relacionado con la trombosis tardía de stents recubiertos. Existen distintos métodos para valorar *ex vivo* la reactividad plaquetaria, pero ninguno está aceptado como estándar universal de monitorización de respuesta a la antiagregación.

Objetivo: Valorar por distintos métodos la reactividad plaquetaria en pacientes bajo doble tratamiento antiagregante portadores de un stent recubierto con y sin trombosis post-stent, comparándola con la de sujetos control no antiagregados.

Métodos: Estudiamos la reactividad plaquetaria en 29 pacientes (63 ± 9 años) con stent recubierto clínicamente estables tratados con clopidogrel (75 mg/día) y aspirina (100-300 mg/día): 14 con trombosis tardía y 15 sin eventos. También estudiamos 45 voluntarios (44 ± 11 años) sin antiagregación ni historia trombótica o hemorrágica. En sangre total citrada realizamos los tests PFA-100 (COL-EPI y COL-ADP), IMPACT (Diamed[®]; Screening test, AA-test y ADP-test) y fosforilación de VASP (citometría de flujo). La agregabilidad plaquetaria (LTA) se valoró en plasma rico en plaquetas no ajustado usando un Aggregometer II (Menarini[®]) en respuesta a Ac. araquidónico (AA) 1,6 mM; ADP 10 µM; epinefrina 5,5 µM; colágeno 2 µg/mL; ristocetina 1,25 mg/mL y TRAP 25 µM. La concentración de TxB2 se midió en suero por EIA. Se consideró paciente con incompleta inhibición plaquetaria (NR) a aquel con valores dentro del intervalo de "normalidad" de los controles (media ± 3DE).

Resultados: Los pacientes eran similares a los controles en hematocrito y n.º de plaquetas, y mostraron valores discretamente superiores de fibrinógeno y factor von Willebrand. Todos los tests, excepto LTA con ristocetina e Impact Screening-test, mostraron globalmente diferencias significativas (p < 0,0001) en los pacientes, consecuencia del efecto antiagregante. No obstante, los pacientes mostraron una reactividad plaquetaria muy variable, 20-75% de la normalidad según el test. El % de pacientes NR fue: 0% con TxB2; 7% con LTA-AA y LTA-ADP; 30% con Impact AA y ADP; 50% con VASP y PFA-100 COL-EPI; 76% con PFA-100 COL-ADP. No detectamos diferencias significativas en la reactividad plaquetaria ni en el %NR entre pacientes con o sin trombosis post-stent.

Conclusión: Los pacientes portadores de stent recubierto con doble antiagregación estándar mantienen una reactividad plaquetaria residual variable, que no se relaciona con la aparición de trombosis post-stent. Son necesarios estudios prospectivos amplios para aclarar si los métodos de función plaquetaria pueden pronosticar la evolución clínica de pacientes antiagregados y/o servir para individualizar tratamientos (04515/GERM/06; RD06/0014/0004).

REDISTRIBUCIÓN DEL FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE EN LAS PLAQUETAS Y LA PARED VASCULAR: IMPLICACIONES EN LA BIODISPONIBILIDAD Y LOS MECANISMOS HEMOSTÁTICOS

CO-134

López-Vilchez I^[a], Galán AM^[a], Tusell J^[b], Hedner U^[c], Escolar G^[a]

^[a]Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ^[b]Novo Nordisk. ^[c]Research and Development. Novo Nordisk A/S. University of Lund. Sweden

Introducción: Evidencias clínicas sugieren que la acción hemostática del factor VII activado recombinante (FVIIar) excede las 2-3 h de vida media calculada en plasma. Los mecanismos implicados en el efecto prolongado del FVIIar para el tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia e inhibidores no han sido dilucidados. Estudios previos de nuestro grupo han demostrado que las plaquetas internalizan preparaciones de factor tisular conteniendo pequeñas cantidades de FVII.

Objetivo: Hemos investigado la posible redistribución del FVIIar en distintos compartimentos, concretamente en las plaquetas, el endotelio y la matriz extracelular.

Métodos: Muestras de plasma rico en plaquetas, plaquetas lavadas, vena de cordón umbilical y cultivos de célula endotelial humana fueron incubados con distintas concentraciones de FVIIar (2-60 µg/mL) durante 2 h. Se emplearon técnicas de citometría de flujo en plaquetas para detectar presencia de FVIIar en superficie o intraplaquetario. Técnicas de microscopía con focal e inmunocitoquímicas para detectar FVIIar en cortes transversales de vena umbilical y en cultivos de célula endotelial. En estudios adicionales, alícuotas de plaquetas lavadas expuestas a FVIIar fueron incorporadas a muestras de sangre entera, y puestas en contacto con un segmento vascular desendotelizado a un índice de cicatrización de 600/s.

Resultados: Los estudios de citometría de flujo revelaron presencia de FVIIar intraplaquetario significativamente superior en aquellas muestras previamente expuestas a FVIIar, incrementando acorde con la concentración del FVIIar. En los cortes transversales de vena de cordón umbilical también se detectó mayor marcaje de FVIIar, incluso en capas internas del vaso. Los estudios realizados en cultivos de célula endotelial evidenciaron también internalización del FVIIar apareciendo marcaje fluorescente en el citoplasma celular. Finalmente, los estudios de perfusión probaron que en aquellas alícuotas de sangre enriquecidas con plaquetas ricas en FVIIar, la formación del trombo y la fibrinoformación se veían incrementadas con respecto a las alícuotas enriquecidas con plaquetas no expuestas a FVIIar.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que el FVIIar puede ser internalizado por las plaquetas o bien ser redistribuido a través de la célula endotelial llegando a capas internas del vaso. La redistribución del FVIIar en compartimentos celulares protegiéndolo de los mecanismos plasmáticos de eliminación permitiría explicar la acción prolongada del FVIIar en ciertas condiciones clínicas. Estos hallazgos proporcionan una nueva visión de las implicaciones fisiológicas y patológicas del FVIIa en los mecanismos hemostáticos. Ayudas: SAF2006-0260, SCR2005-00952, RD06/009/1003.

LAS ESTATINAS REDUCEN LA RESISTENCIA A LA ASPIRINA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

CO-133

Fuset Cabanes MP^[a], Moscardó Martínez F^[b], Vallés Giner J^[b], Latorre Campos A^[b], Ruano Marco M^[a], Santos Díaz MT^[a]

^[a]Servicio de Medicina Intensiva. ^[b]Centro de Investigación.

Unidad de Aterotrombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciben aspirina (AAS) como antiagregante plaquetario. La AAS inhibe a síntesis de tromboxano (TX). Estudios previos han demostrado que un porcentaje importante de estos pacientes no presentan una inhibición óptima del mismo por la AAS, lo que condiciona hiperfunción plaquetaria en el momento agudo. La resistencia a la AAS se ha relacionado con mayor necrosis miocárdica y con eventos cardíacos posteriores. La administración de estatinas durante la fase aguda del SCA previene, según estudios previos, la aparición de nuevos eventos cardiovasculares.

Objetivo: Estudiar el efecto de las estatinas en pacientes con SCA en las primeras 24 h de evolución sobre la síntesis de TX y la función plaquetaria.

Material y métodos: Se estudian pacientes ingresados en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital La Fe por SCA en las primeras 24 h de evolución que han recibido AAS (100-500 mg) como único antiagregante en el momento del estudio.

Se divide la muestra en 2 grupos según hayan recibido estatinas o no las 24 h previas a la extracción sanguínea (grupo A con estatinas, grupo B sin estatinas). La síntesis de TX se determina en sangre total estimulada con colágeno (1 mg/mL) mediante ensayo inmunoensayo (ELISA). La función plaquetaria se estudia mediante el reclutamiento, que valora la actividad proagregante de los liberados de estimulación celular con colágeno. La medida del reclutamiento se realiza mediante agregometría óptica. Los resultados se expresan en porcentajes y en X ± SEM. Para las variables cualitativas se usó test de Chi cuadrado, y para las cuantitativas la t de Student. Se consideró significación estadística p < 0,05.

Resultados: Se estudian 182 pacientes: Grupo A n = 43 con edad media 61,7 ± 1,6 y 69,8% hombres, y Grupo B n = 139 con edad media 62,7 ± 1,06 y 77% de hombres.

No se observan diferencias significativas entre ambos grupos respecto a sexo, edad, factores de riesgo, dosis de AAS y otras medicaciones concomitantes. La síntesis de TX es significativamente mayor en el grupo B (9,96 ± 2,82 vs. 1,35 ± 0,65, p = 0,01). La función plaquetaria evaluada por el reclutamiento es también mayor en el grupo de pacientes que no reciben estatinas (43,41 ± 3,39 vs. 29,1 ± 4,3, p = 0,031). El efecto reductor de las estatinas sobre la síntesis de TX y la función plaquetaria se detecta a todas las dosis de AAS administradas.

Conclusiones: La administración de las estatinas en las primeras horas de evolución del SCA puede contribuir a la disminución de la tasa de pacientes con resistencia a la AAS y así se podrían reducir la recurrencia isquémica y los eventos cardíacos posteriores. Este estudio muestra un nuevo mecanismo de acción de las estatinas en el SCA que podría contribuir al beneficio clínico observado en estudios previos.

CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER Y TROMBASTENIA DE GLANZMANN EN DOS PACIENTES PREVIAMENTE DIAGNOSTICADAS DE PÚRPURA TROMBOPÉNICA IDIOPÁTICA: DESCRIPCIÓN DE DOS MUTACIONES NO DESCRITAS

CO-135

Antón AI^[a], Navarro-Núñez L^[a], Rivera J^[a], González-Manchón C^[b], Jayo A^[b], Martínez C^[a], Roldán V^[a], Vicente V^[a], Lozano ML^[a]

^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación.

Universidad de Murcia. ^[b]Departamento de Patofisiología Molecular y Celular. Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC), Madrid

Los trastornos plaquetarios congénitos son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes en la práctica clínica. Entre ellos, los más relevantes por la frecuencia y severidad de sus manifestaciones hemorrágicas son el síndrome de Bernard-Soulier (SBS) y la trombostenia de Glanzmann (TG). Es importante un diagnóstico apropiado en estos casos para evitar morbilidad secundaria a tratamientos y asegurar un manejo correcto. Describimos dos pacientes con clínica hemorrágica mucocutánea desde la infancia, diagnosticadas y tratadas como púrpura trombopénica idiopática durante años (tratamiento esteroideo, esplenectomía, transfusiones de hematies y plaquetas, Ig intravenosas).

Caso 1: Paciente de 17 años con macrotrombocitopenia (plaquetas 2 x 10⁹/L). El estudio citométrico de sus plaquetas mostró ausencia de la glicoproteína (GP) Iba y expresión aumentada de GPIa (175%) y GPIIb/IIIa (200%). La secreción de GPs granulares CD62 y CD63 fue normal, y el estudio de anticuerpos (Ac) antiplaquetas fue negativo. Con estos datos se estableció la sospecha de SBS, confirmado con el análisis molecular de los genes del complejo GPIIb/IX/V, que reveló una mutación no descrita Trp71Arg (226T>C) en homocigosis en el gen de GPIX.

Caso 2: Paciente de 38 años con trombopenia leve (plaquetas 127 x 10⁹/L) que mostró disminución significativa de GPIIb y GPIIIa y expresión normal de GPIba y GPIa. Otras anomalías funcionales fueron: ausencia de unión de Ac ligando-miméticos (PAC-1, OP-G2) y del Ac inhibitorio del complejo GPIIb/IIIa (LJ-CP8); deficiente unión de fibrinógeno tras activación con TRAP y ADP; ausencia de secreción granular en respuesta a altas dosis de TRAP. El patrón de agregación fue anormal con múltiples agonistas (ADP, epinefrina, colágeno, ácido araquidónico) excepto ristocetina. La sospecha diagnóstica de TG se confirmó en el análisis molecular, que desveló una mutación no descrita Leu718Pro en heterocigosis en la cola intracelular de la GPIIIa. Los dos alelos idénticos de GPIIb mostraban dos polimorfismos (HPA3 en el exón 26 y deleción de 6 nucleótidos en el intrón 22) que podrían disminuir la cantidad de ARNm normal. El efecto de estas alteraciones en la expresión y estabilidad del complejo está siendo investigado. Estos casos de TG y SBS reflejan la relevancia del diagnóstico diferencial adecuado en pacientes con diátesis hemorrágica desde la infancia y la necesidad de centros de referencia capacitados para su correcta caracterización funcional y molecular. Este estudio también aporta información valiosa al mostrar anomalías moleculares no descritas previamente en el SBS y TG (04515/GERM/06; RD06/0014/0004).

ESTUDIO DE LA FUNCIONALIDAD PLAQUETARIA DE 286 CONTROLES EN RELACIÓN CON 6 POLIMORFISMOS PLAQUETARIOS
CO-136

 Antón AI^[a], Sánchez-Vega B^[a], Martínez C^[a], Rivera J^[a], Quiroga T^[a], Navarro-Núñez L^[a], Corral J^[a], González-Conejero R^[a], Lozano ML^[a], Mezzano D^[a], Vicente V^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia.

^[b]Universidad Católica de Chile

Introducción: Son contradictorios los resultados obtenidos en numerosos estudios que han evaluado el efecto de diferentes polimorfismos de receptores y otras proteínas plaquetarias sobre la funcionalidad de las plaquetas. Además, la mayoría de estos estudios se realizan en series pequeñas, analizan pocos parámetros funcionales y suelen incluir pacientes con diferentes patologías que pueden afectar a la funcionalidad plaquetaria.

Objetivos: Evaluar en una larga serie de sujetos el efecto de los 6 polimorfismos plaquetarios más estudiados sobre la funcionalidad plaquetaria evaluando diferentes métodos.

Métodos: La investigación se realizó en 286 sujetos sanos (12,3 ± 6,3 años) con recuentos plaquetarios normales a los que se les realizaron las siguientes pruebas: agregación y secreción plaquetaria con distintos agonistas (ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidónico) y a distintas concentraciones; PFA-100 (Col-Epi y Col-ADP), y aglutinación plaquetaria con ristocetina. Genotipamos 6 polimorfismos plaquetarios: HPA-1 [GPIIIa], HPA-2 y VNTR [GPIbα], GPIa C807T, TUBB1 Q43P y ADRA2A A1780G.

Resultados: La distribución de los genotipos para todos los polimorfismos investigados fue acorde con el equilibrio de Hardy-Weinberg. Ninguno de los polimorfismos estudiados mostraba asociación significativa entre el genotipo y los resultados de las diferentes pruebas de función plaquetaria.

Conclusión: Este estudio, el más amplio que ha investigado el efecto de distintos polimorfismos plaquetarios en la función plaquetaria, muestra que estas variaciones genéticas comunes no inducen *per se* variaciones significativas en la funcionalidad plaquetaria detectable con las técnicas y metodologías usadas habitualmente (SAF2006-06212, 04515/GERM/06, PCI iberoamericana A/9351/07). Premio conjunto FEHH-FETH para Proyectos de Investigación Clínica en Patología Hemorrágica, con el patrocinio de NOVO NORDISK PHARMA, S.A. 2006.

LA ACTIVACIÓN DE LAS VÍAS DEPENDIENTES DE p38MAPK, Erk42/44 Y SAPK/JNK INTERVIENE EN EL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
CO-138

 Palomo M^[a], Díaz-Ricart M^[a], Molina P^[a], Fernández F^[a], Rovira M^[a], Escolar C^[a], Carreras E^[a]
^[a]Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. ^[b]Unidad de TPH.

CDB. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

Introducción: La disfunción endotelial es un factor clave en el desarrollo de complicaciones tras el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). En estudios previos hemos demostrado que la exposición de células endoteliales (CE) a suero obtenido de pacientes durante el proceso del TPH produce un estado proinflamatorio y protrombótico en las células en cultivo, acelerando su crecimiento y alterando su morfología. En el presente estudio, hemos evaluado qué mecanismos moleculares podrían estar implicados en el desarrollo de estas alteraciones, tanto en el TPH alogénico como autólogo.

Métodos: Muestras de suero de pacientes sometidos a TPH alogénico (n = 12) y TPH autólogo (n = 11) fueron recolectadas antes (Pre) y después del acondicionamiento (0) y tras 7, 14 y 21 días del trasplante. Las CE en cultivo fueron expuestas, durante distintos tiempos (0, 30', 1', 5', 10'), a las muestras de suero para evaluar la cinética de activación de vías de señalización asociadas a inflamación (p38MAPK), proliferación (Erk42/44) y apoptosis (SAPK/JNK).

Resultados: El patrón y la intensidad de activación de las proteínas estudiadas presentó diferencias entre los trasplantes alogénico y autólogo. La proteína p38MAPK apareció fosforilada rápidamente (30'), y de manera persistente, tras la exposición de la CE al suero de los pacientes en todos los puntos del trasplante alogénico, especialmente en los días 0 y 21. En cambio, la activación de esta proteína en el autólogo tan sólo se observó en el día 14, siendo más tardía (1') y de menor intensidad. La proteína Erk42/44 apareció fosforilada de manera temprana en ambos tipos de trasplante (30'), siguiendo el mismo patrón descrito para p38MAPK. Al analizar la vía SAPK/JNK, observamos activación temprana en CE expuestas a suero de pacientes receptores de trasplante alogénico, suceso que no detectamos en el trasplante autólogo.

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican que la activación de las vías de transducción de señal estudiadas intervienen en la primera etapa del desarrollo de la disfunción endotelial en el TPH y corroboran, a nivel molecular, estudios previos que indicaban que la disfunción endotelial en el TPH alogénico es de mayor intensidad que en el autólogo. El conocimiento de los procesos moleculares implicados en la disfunción endotelial es esencial para una mejor comprensión de la misma y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Ayudas: FIS PI060260, FIS PI050153, Red Heracles RD06/009/1003.

CONTRIBUCIÓN RELATIVA A LA TROMBOGÉNESIS DE COLÁGENO Y FACTOR TISULAR
CO-137

López-Vilchez I, Tonda R, Galán AM, Díaz-Ricart M, Pino M, Navalón F, Escolar G

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia.

Hospital Clínic i Provincial. CDB. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

Fundamentos: Las complicaciones trombóticas agudas en las zonas de ruptura de placa de ateroma son el resultado de la exposición a la sangre circulante de colágeno (Col) y factor tisular (FT), así como componentes celulares.

Objetivo: Hemos explorado la contribución a la trombogénesis de Col y FT.

Métodos: Se inmovilizó firmemente Col y FT humano sobre una superficie sintética de polivinilo (PVDF), bien la proteína sola, en secuencias Col-FT o FT-Col, o en combinaciones (Col sobre FT o FT sobre Col). Las superficies preparadas se expusieron a sangre circulante, anticoagulada con heparina de bajo peso molecular, a un índice de cizalladura de 600/s. La deposición de plaquetas y de fibrina sobre las superficies se analizó por técnicas morfométricas y ultraestructurales. También se midió la activación de la coagulación en plasma mediante los niveles de fragmento de protrombina F1+2.

Resultados: Los experimentos de perfusión mostraron un papel proadhesivo del FT y el Col hacia las plaquetas, con una superficie cubierta por plaquetas similar en ambas, alrededor del 25%. Sin embargo, sí se observaron diferentes patrones de interacción plaquetaria, el Col indujo trombos compactos mientras que el FT propició un patrón con predominio de las adhesiones. Cuando ambas proteínas se encontraban secuencialmente en la misma superficie, el patrón de interacción sobre la proteína presente en la primera mitad coincidió con el que induce estando aislada. Sin embargo, el patrón sobre la misma proteína cuando se encuentra en la segunda mitad se ve condicionado por la proteína previa. El análisis de la interfase, donde ambas proteínas están presentes mostró ser la zona más trombogénica. Al estudiar el efecto de trazas de una proteína sobre gran cantidad de la otra, en ambos casos resultó en un perfil más trombogénico que estando las proteínas aisladas, quedando confirmado por los niveles de F1+2 plasmáticos post-perfusión. Sin embargo, el análisis de la fibrinoformación desveló que la combinación de Col con pequeñas cantidades de FT además de trombogénica es la más procoagulante.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que Col y FT inducen un patrón característico de interacción plaquetaria, que depende de la cantidad relativa de FT y Col. La presencia conjunta de FT y Col siempre resultará en una respuesta más trombogénica; sin embargo, la combinación con mayor potencial oclusivo es cuando hay gran cantidad de Col con pequeñas cantidades de FT. Estos resultados permiten comprender mejor la respuesta desencadenada tras la ruptura de una placa de ateroma atendiendo a sus componentes principales: Col, FT y lípidos.

Ayudas: SAF2006-0260, SGR2005-00952, RD06/009/1003.

Sesión de comunicaciones orales

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS II

LOS ANTICUERPOS ANTI-EPCR JUEGAN UN PAPEL PROTROMBÓTICO ACTIVO EN UN MODELO MURINO DE TROMBOSIS ARTERIAL

Centellés M, Hermida J, Montes R
Laboratorio de Trombosis y Hemostasia. Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA de la Universidad de Navarra. Pamplona

CO-139

Antecedentes: Los niveles altos de autoanticuerpos dirigidos frente al receptor endotelial de la proteína C (anti-EPCR) se asocian con un incremento del riesgo de experimentar diversas patologías trombóticas, entre otras la trombosis venosa profunda o la muerte fetal. Hasta el momento no se ha explorado el motivo de dicha asociación, por lo que no se conoce si los anti-EPCR están activamente implicados en la formación del coágulo o son sólo marcadores de patología trombótica. Nuestra hipótesis es que los anti-EPCR juegan un papel protrombótico *in vivo*.

Objetivos: Estudiar el efecto de los anti-EPCR, tanto de los bloqueantes de la interacción de la proteína C y el factor VII con el receptor como de los no bloqueantes, en un modelo murino de trombosis arterial.

Métodos: Se puso a punto, en hembras de ratones BALB/c, un modelo de trombosis de la arteria carótida por contacto de la pared del vaso, durante 6 minutos, con una tira de papel *Whatman* embebido en una solución de cloruro férrico (Cl₂Fe) al 15%. Una sonda acoplada a la pared del vaso monitorizaba el flujo mediante un sistema Doppler con el que registrábamos el tiempo de formación del trombo oclusivo. El experimento se realizó con o sin la administración previa de anti-EPCR.

Resultados: En los ratones a los que se administró un anticuerpo irrelevante (control de isotipo), el tiempo transcurrido desde el final del estímulo trombótico y la generación del trombo oclusivo, puesta ésta de manifiesto por la reducción completa del flujo, fue de 17,8 ± 3,2 minutos (min) (media ± DE, n = 7). Sin embargo, la formación del trombo se adelantó de modo notable (13,4 ± 1,0 min, n = 7) cuando se administraba RCR-16, un anticuerpo monoclonal (Ac Mo) anti-EPCR que bloquea la unión de la proteína C y el factor VII al receptor. Además, durante los 45 min posteriores a la formación del trombo el flujo no se restableció, ni siquiera parcialmente, en ninguno de los 7 ratones tratados con RCR-16, mientras que esto sí sucedía en 3 de los 7 animales del grupo control. Se administraron también 2 Ac Mo anti-EPCR no bloqueantes. Resulta interesante que con uno de ellos, RCR-1, también se redujo el tiempo de formación del trombo oclusivo (15,1 ± 2,2 min, n = 7, en 4 de los animales sin recanalización al cabo de 45 min).

Conclusiones: Los anti-EPCR juegan un papel protrombótico activo, más evidente cuando evitan la interacción de la proteína C y el factor VII con su receptor (reduciendo así la generación de proteína C activada e incrementando la de factor VIIa). Las estrategias encaminadas a reducir los niveles de anti-EPCR podrían ser de utilidad en pacientes con riesgo trombótico.

INHIBICIÓN DEL FVIIa POR LAS ISOFORMAS A Y B DE LA ANTITROMBINA. PÉRDIDA DE FUNCIÓN DE LA VARIANTE LONDON (DEL P1)

Ordóñez A^[a], Martínez-Martínez J^[a], Puy C^[a], Montes R^[b], Miñano A^[a], González-Concejo R^[a], Hermida J^[b], Vicente V^[c], Corral J^[d]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro de Hemodonación, Universidad de Murcia. ^[b]Laboratorio de Trombosis y Hemostasia, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona

CO-140

La activación del FVII (FVIIa) tras su unión al factor tisular (FT) es el primer paso de la ruta extrínseca de la coagulación que desencadena la respuesta procoagulante del sistema hemostático. Por tanto, el control del FVIIa-FT es crucial para el correcto mantenimiento del balance hemostático. El más potente inhibidor del FVIIa es el TFPI. Sin embargo, otras proteínas hemostáticas están surgiendo como posibles inhibidores del FVIIa; es el caso del EPCR y la antitrombina (AT).

Objetivos: 1) Evaluar la inhibición del FVIIa por las dos isoformas plasmáticas de la AT, α y β ; y 2) estudiar el efecto de la delección de la arginina 393 (P1) de la AT (variante London), clave para su función anticoagulante, en la capacidad anti-FVIIa.

Métodos: Purificamos las isoformas α y β de la AT del plasma de donantes mediante columnas de afinidad por heparina. Este sistema fue el empleado para purificar la AT London de un paciente portador. Las 3 formas de AT (α , β y London) se incubaron con FVIIa recombinante, en presencia y ausencia tanto de heparina no fraccionada como de FT soluble. La capacidad anti-FVIIa de las distintas variantes de la AT se evaluó mediante estudios cinéticos analizando la actividad del FVIIa residual mediante un sistema cromogénico. La formación del complejo serpina-proteasa se confirmó mediante SDS-PAGE.

Resultados: Las dos isoformas plasmáticas α y β de la AT inhiben significativamente al FVIIa en un proceso que requiere necesariamente tanto heparina como FT. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la inhibición de ambas isoformas, incluso en bajas concentraciones de heparina. Complejos FVIIa-AT, estables en SDS, fueron observados para las dos isoformas. Por otra parte, la variante London carece de capacidad inhibitoria del FVIIa y no forma complejos FVIIa-AT.

Conclusión: Nuestros resultados confirman la capacidad anti-FVIIa de la AT, similar para las dos isoformas plasmáticas (α y β), en un proceso dependiente de FT y heparina, y con un mecanismo similar al que emplea para la inhibición de la trombina o el FXa. Este resultado confirma la trascendencia anticoagulante de la AT, tanto en las primeras serpin proteasas de la cascada de la coagulación como en las últimas. Las mutaciones que provocan la pérdida de función anticoagulante afectarán de igual forma a la actividad anti-FVIIa, lo que contribuye a explicar la relevancia trombótica de la deficiencia de AT (SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06).

IDENTIFICACIÓN DE LA ARQUITECTURA ALÉLICA DEL GEN NNMT COMO DETERMINANTE GENÉTICO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE HOMOCISTEÍNA

Sabater-Lleal M^[a], Martín J^[b], Buil A^[a], Souto JC^[c], Almasy L^[d], Blangero J^[e], Fontcuberta J^[e], Blanco-Vaca F^[b], Soria JM^[a]
^[a]Unitat de Genòmica de Malalties Complexes, Institut de Recerca, Hospital de Sant Pau, Barcelona. ^[b]Departament de Bioquímica; ^[c]Unitat d'Homeòstasi i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^[d]Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas (USA)

CO-141

Los niveles de homocisteína (Hcy) son un factor independiente de riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, fracturas osteoporóticas y Alzheimer. Resultados previos han reportado una región en el cromosoma 11q23 completamente ligada (Lod score de 3,1; nominal $p=0,001$) a los niveles de Hcy. La exploración bioinformática sugirió el gen *NNMT* (Hs364345), una metil-transferasa involucrada en el metabolismo de la Hcy, como principal gen candidato para explicar la variabilidad de los niveles de Hcy. A partir del estudio de 17 SNPs en este gen, observamos un haplotipo en 2 de las familias GAIT fuertemente asociado con los niveles de Hcy ($p=0,0031$).

Material y métodos: Se amplificó el gen *NNMT* (~ 75 Kb, en 8 fragmentos parcialmente solapados de unas 10 kb) en dos portadores del haplotipo. Estos fragmentos se clonaron en vectores TOPO XL. Se secuenciaron completamente 4 clones de cada individuo y 4 clones del haplotipo control para obtener la secuencia completa de este gen. Las variantes alélicas identificadas han sido analizadas estadísticamente con el *Bayesian QTN analysis*.

Resultados: Se han identificado 66 polimorfismos en los dos individuos portadores del haplotipo asociado a niveles altos de Hcy. Resultados preliminares asignan una alta probabilidad de ser funcionales a 4 SNPs del gen *NNMT*.

Conclusión: A partir de esta estrategia, pionera en la determinación de la arquitectura alélica de un gen, hemos identificado 4 SNPs en el gen *NNMT* con una alta probabilidad de ser funcionales. Actualmente, estamos estudiando el posible efecto funcional de estas variantes alélicas. Este trabajo supone un avance muy relevante en el conocimiento de los factores genéticos que determinan la variabilidad de los niveles de Hcy, un importante fenotipo intermedio con el riesgo de sufrir eventos trombóticos. FIS PI05/1879; Redes Temáticas de Investigación Cooperativa: RECAVA (0014/0016); NIH Grant No. 2 R01 HL070751-05.

MODIFICACIONES CONFORMACIONALES DE LA ANITROMBINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. EFECTO DEL PROCESO DE DIÁLISIS

CO-142

Martínez-Martínez J^[a], Miñano A^[a], Ordóñez A^[a], Martínez C^[a], Teruel R^[a], González-Conejero R^[a], Pereira J^[b], Mezzano D^[b], Vicente V^[a], Corral J^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia. ^[b]Universidad Católica de Chile

En insuficiencia renal se han descrito numerosas anomalías adquiridas que afectan al sistema hemostático. El proceso de diálisis, especialmente la hemodiálisis, incorpora otros factores como un flujo sanguíneo turbulento, altas fuerzas de cizallamiento o el contacto de la sangre con superficies artificiales. Estas condiciones activan las plaquetas y la cascada de la coagulación, lo que puede llevar a la oclusión de los filtros (incluso del hemodializador completo) y justifica el empleo de anticoagulantes (especialmente heparina) durante el procedimiento de diálisis. La antitrombina, serpina anticoagulante con gran sensibilidad estructural, es la diana de este tratamiento.

Objetivo: Estudiar el efecto de la insuficiencia renal y diferentes procedimientos de diálisis sobre los cambios conformacionales y funcionales de la antitrombina.

Material y métodos: Estudiamos la antitrombina del plasma citratado de 19 controles, 18 pacientes con insuficiencia renal pre-diálisis, 37 pacientes sometidos a hemodiálisis y 27 pacientes sometidos a peritoneo-diálisis. Evaluamos la actividad anticoagulante (Anti-FXa), niveles antigénicos, y estudios bioquímicos y conformacionales con geles de pI, SDS, y nativos con y sin urea.

Resultados: No observamos diferencias significativas en los niveles o función de la antitrombina entre los diferentes grupos. Sin embargo, se observa un incremento significativo de la forma latente en pacientes con insuficiencia renal que aumenta de forma relevante con los procesos de diálisis, especialmente en hemodiálisis, donde casi duplica los niveles normales. También objetivamos la aparición de un complejo en geles nativos que contiene antitrombina. Dicho complejo tiene un pI superior al de la serpina monomérica (5,9 vs. 5,1, respectivamente). De nuevo, este complejo adquiere mayores niveles en pacientes sometidos a hemodiálisis, llegando a constituir hasta el 50% de la proteína circulante. La antitrombina de este complejo no tiene afectada ni la afinidad por heparina ni la funcionalidad anticoagulante. Finalmente, aunque observamos una correlación entre los niveles de este complejo con el aumento de la forma latente, la asociación no es completa.

Conclusiones: Detectamos importantes cambios conformacionales en la antitrombina plasmática de pacientes con insuficiencia renal, especialmente tras hemodiálisis: el aumento de la forma latente, y la formación de un complejo con funcionalidad anticoagulante no descrito hasta la fecha. Aunque queda por aclarar la relevancia clínica de estos hallazgos en series mayores, los resultados obtenidos abren una nueva vía para explicar las anomalías hemostáticas observadas en pacientes con insuficiencia renal crónica (hemorrágicas y trombóticas) así como las complicaciones asociadas con la diálisis (SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06; PCIA/9351/07).

CAMBIOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS DE LA ANITROMBINA DURANTE EL DESARROLLO POST-NATAL

CO-144

Teruel R, Corral J, Miñano A, Martínez-Martínez I, Ordóñez A, Sánchez-Vega B, Vicente V, Martínez C
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

Existen variaciones en las cantidades y características de diferentes proteínas hemostáticas durante el periodo perinatal, comparadas con las presentes en el adulto. La mayoría de los estudios que han evaluado dicha heterogeneidad lo atribuyen a una inmadurez hepática. Sin embargo, la mayor parte de las variaciones no tienen causa conocida y la caracterización de nuevos mecanismos de control que afectan a la expresión de proteínas hemostáticas, tanto a nivel cuantitativo como cualitativo, es de gran relevancia para entender mejor el control de la hemostasia.

Objetivo: Dada la importancia de la antitrombina (AT), como principal anticoagulante endógeno, estudiamos los cambios de la AT durante el período post-natal y adulto, en un modelo murino.

Métodos: Caracterización bioquímica y glicómica de la AT plasmática murina post-natal.

Resultados: Los niveles antigénicos y de actividad anti-FXa de la AT en plasma de neonato eran un 70% más bajos que los medidos en plasma de adulto. Utilizando geles en condiciones nativas observamos diferencias electroforéticas significativas entre la AT del neonato y la del adulto. El empleo de geles de SDS sugirió que el tamaño de la AT de neonato era ligeramente menor al del adulto. En plasmas de adulto y neonato tratados con neuraminidasa (que elimina los ácidos siálicos) o N-glicosidasa (que elimina los N-glicanos) se observó que el tamaño de las AT de adulto y de neonato se igualaban. Finalmente el análisis seriado de las AT plasmáticas tras el nacimiento mostró que las características y las cantidades de las AT eran idénticas a las del adulto a partir del día +13.

Conclusiones: Observamos un cambios cualitativos y cuantitativos en la AT murina durante el desarrollo. Estos cambios de la AT de neonato culminan en el día +13, lo que sugiere la necesidad del sistema hemostático por adaptarse rápidamente a los nuevos requerimientos. Desde el punto de vista cualitativo observamos diferencias explicables por una modificación postraduccional, en concreto una N-glicosilación, que afecta al contenido de ácido siálico (la AT de neonato tiene un menor contenido que la del adulto). Dichos cambios no parecen modificar la actividad anticoagulante de la AT, pero sí podrían modular funciones aún no descritas de la AT, especialmente durante el período perinatal (SAF2006-06212, 04515/GERM/06, RD06/0014/0004).

ANTITROMBINA LONDON (del Arg393): GANANCIA DE FUNCIÓN QUE EXPLICA SU SEVERIDAD TROMBÓTICA

CO-143

Martínez-Martínez J^[a], Ordóñez A^[a], Miñano A^[a], Cano H^[b], Lecumberri R^[c], De Cos C^[d], Gutiérrez MJ^[a], Teruel R^[a], Martínez C^[a], González-Conejero R^[a], Vicente V^[a], Corral J^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia. ^[b]Hospital Los Aros. Murcia. ^[c]Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. ^[d]Hospital del Mar. Cádiz. ^[e]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

La deficiencia de antitrombina (AT) incrementa significativamente el riesgo trombótico. Sin embargo, existe una heterogeneidad clínica que puede depender de la mutación responsable y cuyo mecanismo se desconoce. El ejemplo más significativo es la deficiencia causada por mutación del residuo diana de la trombina y el FXa: R393 (P1), que provoca la pérdida de su función anticoagulante.

Objetivo: Evaluar el riesgo trombótico de 3 déficit de AT que afectan a P1, y caracterizar la base bioquímica asociada con mayor riesgo trombótico.

Métodos: Estudios bioquímicos y funcionales, purificación y caracterización de las variantes de 3 familias con déficit heterocigoto de AT con mutación en P1.

Resultados: Los cambios R393H/C provocan pérdida de función que explica su riesgo trombótico. La delección de P1 (AT London, identificada en 2 familias) se asocia con severa clínica trombótica. Para determinar las razones de esta severidad, purificamos la AT London del plasma mediante cromatografía de afinidad por heparina. La delección de P1 reduce el tamaño del centro reactivo, lo que ocasiona la exposición del mismo y un aumento de la afinidad por heparina. Identificamos 2 isoformas plasmáticas de la AT London, con diferente glicosilación. La isoforma mutada con 4 N-glicanos tiene afinidad por heparina similar a la isoforma β sin mutación, mientras que la isoforma mutada con 3 N-glicanos tiene mucha mayor afinidad por heparina que cualquiera de las formas no mutadas. Así, la AT London compete por la heparina con las formas no mutadas, lo que provoca una menor activación de la AT no mutada y por tanto reduce la actividad anticoagulante (anti-IIa, anti-Xa y anti-VIIa) con heparina limitante y explica la ganancia de función protrombótica. Además, observamos una mayor sensibilidad estructural de la AT London que tiende a polimerizar ante estrés térmico fisiológico. Esta característica podría conferir una nueva ganancia de función si los polímeros incluyen AT no mutada.

Conclusión: Demostramos que la delección de P1, además de la pérdida de función anticoagulante, provoca ganancia de función procoagulante por aumento de la afinidad por heparina y mayor sensibilidad para formar polímeros en la AT London, que reduce la funcionalidad de la AT no mutada, y explica la mayor severidad trombótica asociada con esta variante. Además, nuestros resultados justifican realizar estudios funcionales con cantidades limitantes de heparina para identificar los casos con menor capacidad anticoagulante (SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06).

EFECTO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR SOBRE LA SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE TROMBOSPONDINA-1 POR LAS CÉLULAS ENDOTELIALES UMBILICALES HUMANAS EN CULTIVO

CO-145

Vila V^[a], Martínez-Sales V^[b], Ferrando M^[b], Réganon E^[a]
^[a]Centro de Investigación; ^[b]Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La trombospondina-1 (TSP-1) es una proteína multifuncional sintetizada por las células endoteliales (CEs) que induce diferentes efectos sobre el sistema vascular, entre los que destaca el de inhibidor angiogénico. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A) es una proteína que actúa específicamente sobre las CEs y tiene efectos proangiogénicos y de crecimiento celular. La angiogénesis se activa como un mecanismo de defensa de reparación vascular en el que intervienen factores pro- y antiangiogénicos. Sin embargo, la modulación de la TSP-1, de efecto antiangiogénico, por factores proangiogénicos como el VEGF-A no está establecida.

Objetivo: Este estudio analiza el efecto del VEGF-A sobre la síntesis y liberación de TSP-1 en cultivos de CEs umbilicales humanas.

Material y métodos: El estudio se realizó con el primer subcultivo de CEs, sobre placas de 96 pocillos. Las CEs en confluencia se trataron con diferentes concentraciones de VEGF-A (0-40 ng/mL) a distintos tiempos de incubación (0-24 h). El contenido de TSP-1 intra y extracelular se cuantificó por técnica de ELISA indirecto (Endothelium 2007; 14; 233-8). Los valores de TSP-1 se expresaron como media \pm desvío estándar de 4 experimentos independientes, realizados por triplicado. La significación estadística de la diferencia de las medias se ha evaluado utilizando el test de Student.

Resultados: El VEGF-A, dependiendo de su concentración y tiempo de incubación, tuvo un efecto bifásico sobre la síntesis de TSP-1. A bajas concentraciones de VEGF-A (0,5-10 ng/mL) y corto periodo de incubación (15 min-3 h), el contenido de TSP-1 aumentó de forma concentración y tiempo-dependiente, alcanzando un incremento máximo de 2,3 veces ($p < 0,05$), con 10 ng/mL de VEGF-A, y 3 h de incubación. A tiempos de incubación superiores a 5 h, se observó una disminución de la liberación y contenido de TSP-1. Después de 24 h de incubación con VEGF-A, el contenido de TSP-1 de las CEs disminuyó de forma inversamente proporcional a la concentración de VEGF-A. La disminución de TSP-1 fue del 50% ($p < 0,05$) cuando las CEs se estimularon con 20 ng/mL de VEGF-A.

Conclusión: En CEs umbilicales humanas en cultivo, altas concentraciones de VEGF-A inducen un efecto proangiogénico a través de la disminución de TSP-1 endotelial y, por el contrario, bajas concentraciones de VEGF-A inducen un efecto antiangiogénico por incrementar la síntesis endotelial de TSP-1.

VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE ANTITROMBINA: PAPEL DE POLIMORFISMOS DEL GEN ESTRUCTURAL**CO-146**

Antón A^[a], Teruel R^[a], Sánchez-Vega B^[a], Miñano A^[a], Ordóñez A^[a], Martínez-Martínez I^[a], González-Conejero R^[a], Martínez C^[a], Navarro N^[a], Mezzano D^[a], Vicente V^[a], Corral J^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia. ^[b]Universidad Católica de Chile

Existe una gran variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de antitrombina (AT) (70-120%) cuya base molecular es desconocida, que podría contribuir al riesgo trombótico. La ausencia de polimorfismos *missense* refleja la sensibilidad estructural de la AT, y enfoca la búsqueda de variaciones genéticas funcionales a otras regiones del gen. Destacamos 2 polimorfismos: rs3138521, en el promotor (-276 pb del inicio de transcripción) definido por un segmento de DNA de tamaño variable (C: 32 pb; L: 108 pb, no homólogos en secuencia) y que implica diferencias en posibles sitios de unión de factores de transcripción (NF-κB; RAP1, y otros). rs2227589 (786 G> A), localizado en el intrón 1, es uno de los 3 SNPs asociados con riesgo trombótico en el reciente estudio de 20.000 SNPs realizado en 3.155 pacientes con trombosis venosa y 5.087 controles (JAMA 2008; 299: 1306).

Objetivo: Evaluar el efecto funcional de estos dos polimorfismos.

Métodos: Determinamos la actividad anti-FXa y genotipamos los dos polimorfismos en 380 sujetos sanos y 25 portadores de la mutación Cambridge II (asociada con riesgo trombótico).

Resultados: Los dos polimorfismos están relativamente cercanos (533 pb). Observamos un desequilibrio de ligamiento entre ambos polimorfismos ($D' = 0,779$), de forma que el alelo 786A está ligado con el alelo L del promotor, definiendo 3 haplotipos mayoritarios. No observamos una asociación entre el polimorfismo del promotor y la actividad anti-FXa: C/C: 106 ± 22%; C/L: 103 ± 19%; L/L: 100 ± 18%; $p = 0,154$. Los portadores del alelo 786A presentan niveles anticoagulantes ligeramente menores, pero las diferencias no alcanzan significación estadística C/G: 107 ± 24%; G/A: 103 ± 17%; A/A: 102 ± 27%; $p = 0,368$. Aunque el haplotipo definido por el alelo 786A muestra los menores niveles de actividad anti-FXa, no observamos diferencias significativas entre ellos. Finalmente, ninguno de los polimorfismos estaba ligado a la AT Cambridge II.

Conclusiones: Los polimorfismos estudiados están en desequilibrio de ligamiento pero no tienen efecto funcional y por tanto su papel trombótico debe ser muy débil o nulo. Otras alteraciones genéticas del gen estructural o de otros genes deben estar implicadas en la variabilidad interindividual de la AT (SAF 2006-06212; ISCIII: RD06/0014/0004; 04515/GERM/06; PCIA/9351/07).

BÚSQUEDA DE MUTACIONES EN EL GEN DE LA PROTEÍNA C ASOCIADAS CON EL RIESGO DE TROMBOSIS EN FAMILIAS CON DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C E IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES**CO-148**

Medina P^[a], Navarro S^[a], Estellés A^[a], Vayá A^[a], Ferrando F^[a], Mira Y^[a], España F^[a]
^[a]Centro de Investigación; ^[b]Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Durante el diagnóstico de una posible deficiencia de proteína C (PC) en familiares de un paciente con historia de trombosis y déficit de PC, en muchas ocasiones nos encontramos con niveles cercanos al límite inferior de la normalidad (60-70%), y con la imposibilidad de establecer un diagnóstico definitivo sobre la presencia o ausencia de deficiencia, con lo que ello conlleva para el familiar y su descendencia.

Objetivo: Identificar mutaciones en el gen de la PC responsables del déficit de PC observado en 9 propósitos, y posterior genotipado de sus familiares consanguíneos para detectar a los portadores de la mutación y realizar el consejo genético.

Métodos: Inicialmente, analizamos los 9 exones del gen de la PC y las regiones intrónicas flanqueantes en los propósitos y en dos familiares de cada uno de ellos, uno con deficiencia de PC y otro con niveles normales. Una vez identificada la mutación candidata a causar la deficiencia de PC en cada familia, genotipamos esa mutación en el resto de familiares, mediante enzimas de restricción. Finalmente, en base a su naturaleza postulamos el posible mecanismo de acción de cada una de las mutaciones y su asociación con la deficiencia de PC y el riesgo trombótico.

Resultados: Entre las 9 familias estudiadas encontramos 3 mutaciones ya descritas y asociadas con una deficiencia de PC: Pro168Leu, Val297Met y Thr298Met. Las dos primeras, identificadas en 3 familias, producirían un plegamiento anormal o inestabilidad termodinámica de la molécula de PC; la tercera desestabilizaría la estructura del *pocket* hidrofóbico alterando su funcionalidad. Además, encontramos 4 mutaciones nuevas. La Gly179Arg, identificada en 2 familias, produciría un plegamiento anormal o inestabilidad termodinámica de la PC. La G3222T modifica la secuencia consenso de *splicing* del borde E5-E5, mientras que la A3318G modifica la secuencia consenso de *splicing* del borde E5-E6, lo que podría alterar la secuencia o el nivel de PC. La Glu16Lys modifica el Glu16 del dominio Gla, esencial para el correcto plegamiento del dominio Gla y funcionamiento de la PC.

Conclusiones: La estrategia seguida en nuestro estudio nos ha permitido identificar la mutación responsable de la deficiencia de PC en cada una de las familias estudiadas, y nos permitirá realizar el consejo genético a los familiares portadores de las mismas. Además, hemos identificado 4 nuevas mutaciones potencialmente causantes de una deficiencia de proteína C, lo que permitirá avanzar en el estudio de la estructura-función de la molécula (FIS PI050844, Red RECAVA RD06/0014/0004, Conselleria de Sanidad AP-151/08 y Conselleria de Cultura GR001/2008/5411).

ESTRATEGIA DE ESTUDIO PARA LA IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE LA DEFICIENCIA CONGÉNITA DE ANTITROMBINA**CO-147**

Navarro N, Miñano A, Sánchez-Vega B, González-Conejero R, Corral J, Vicente V
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia

El diagnóstico de la deficiencia de antitrombina (AT) tiene importancia en la práctica clínica diaria en cuanto a la profilaxis y tratamiento de los eventos tromboembólicos. Su diagnóstico se basa en pruebas funcionales, niveles antigénicos y estudios de afinidad por heparina. La caracterización molecular es relevante ya que la alteración genética puede tener implicación pronóstica y definir severidad clínica. Por otra parte, la detección de grandes deleciones en el gen de la AT ha sido metodológicamente complicada por lo que la frecuencia de esas anomalías moleculares no está definida.

Objetivo: Presentar la estrategia recomendada para la caracterización molecular de deficiencias de AT tras la experiencia acumulada de nuestro centro.

Métodos: Se han estudiado 30 pacientes no relacionados con deficiencia congénita de AT, 18 tipo I y 12 tipo II. El estudio de deleciones/inserciones pequeñas y mutaciones puntuales se realizó mediante secuenciación directa de las regiones codificantes, de procesamiento de ARNm y del promotor. El análisis de grandes deleciones se realizó mediante MLPA (amplificación múltiple de ligación de sondas).

Resultados: En los 18 pacientes con deficiencia tipo I se detectaron 12 mutaciones puntuales (5 *missense*, 4 generan un codon stop y 3 en zonas de procesamiento), 2 deleciones de 5 bases, y 2 inserción/delección de una base. Solo se detectó una gran deleción consistente en la pérdida del exón 4. En todos los pacientes con deficiencia tipo II se detectaron mutaciones, 9 de ellos presentaron mutaciones puntuales (todas *missense*, 1 en homocigosis), y 3 presentaban pequeñas deleciones que mantenían la fase de lectura. Ningún déficit tipo II presentaba grandes deleciones. Los exones 2 y 7 concentran el 57% de las mutaciones identificadas en este estudio. En contra, no se detectaron mutaciones en el promotor del gen. En toda nuestra serie, el estudio molecular no fue capaz de detectar la alteración genética en un paciente (que presentaba una deficiencia tipo I). Este paciente debe tener una mutación en regiones reguladoras no estudiadas (intrones o región 3'), o en otro gen que afecte a la síntesis o secreción de la AT.

Conclusiones: El estudio de la secuencia codificante y regiones flanqueantes del gen de la AT, junto con el estudio de grandes deleciones mediante MLPA, permite identificar la base molecular de la deficiencia de AT en el 97% de los casos. En nuestra serie, la frecuencia de grandes deleciones no es tan alta como la observada en otras series publicadas. Nuestra recomendación para abordar el estudio molecular de la deficiencia de AT sería en primer lugar secuenciar los exones 2 y 7, seguido de la secuenciación del resto de exones. La presencia de grandes deleciones se evaluaría con la técnica de MLPA exclusivamente en pacientes con deficiencia tipo I en los que no se hayan detectado mutaciones (SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06).

Sesión de comunicaciones orales

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS III

DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL SEXO FETAL EN SANGRE DE GESTANTES PORTADORAS DE HEMOFILIA

Rodríguez de Alba M, Bustamante-Aragón A, Ramos C
Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, CAPIO.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Madrid

CO-149

Hasta ahora, cuando una gestante portadora de hemofilia deseaba saber el sexo de su feto y su condición de afecto, necesitaba someterse a un diagnóstico prenatal. Las técnicas obstétricas que se están empleando para realizar un diagnóstico prenatal genético (biopsia corial y amniocentesis) conllevan un riesgo de pérdida fetal.

A finales de los años '80, se empezó a desarrollar la posibilidad de recuperar células fetales circulantes en el torrente sanguíneo materno para realizar los estudios genéticos prenatales en las mismas. La importancia de este nuevo diagnóstico radicaba en la ausencia de riesgo para el feto.

Los primeros estudios en células fetales presentes en sangre de gestante fueron prometedores, pero fue el descubrimiento de la presencia del ADN fetal libre en el plasma materno lo que permitió dar un fuerte impulso al campo del diagnóstico prenatal no invasivo (DPNI) (Lo *et al.*, 1997). El bajo porcentaje (3-6%) de ADN fetal junto con la coexistencia con el ADN materno en la muestra de plasma limita en la actualidad los diagnósticos a la detección de secuencias de herencia paterna, las cuales no se encuentran en el genoma materno.

En España el Servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz ha sido el primer laboratorio en incorporar el diagnóstico del sexo fetal en sangre materna a la práctica clínica. El criterio diagnóstico que se sigue es el de presencia/ausencia de una secuencia del gen SRY (determinante del sexo masculino), que se detecta mediante PCR a tiempo real. El estudio de validación ha sido recientemente publicado en la revista *Haemophilia* (Bustamante-Aragón *et al.*, 2008). En él se refleja el análisis poblacional realizado en 316 muestras, en el que se estableció la mejor semana de gestación para el diagnóstico del sexo fetal en sangre materna, así como el grado de fiabilidad. Los resultados han mostrado un 100% de fiabilidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo a partir de la séptima semana de gestación. Igualmente, se documentaban los primeros casos clínicos que realizamos en gestantes portadoras de hemofilia grave.

La precocidad del conocimiento del sexo fetal es de gran importancia para las gestantes portadoras de hemofilia ya que evitaría, en casos de fetos hembras, la realización de las pruebas obstétricas invasivas. En el caso de un feto varón, permitiría una programación del diagnóstico prenatal a partir de la décima semana de gestación.

De esta manera, la gestante podría obtener el diagnóstico genético precoz. Una gran ventaja de este método diagnóstico es que la extracción de sangre periférica de la gestante puede llevarse a cabo en cualquier centro sanitario y posteriormente ser enviada al centro de estudio. La rapidez en el diagnóstico (el resultado puede estar en 24-48 horas) y el bajo coste de esta prueba abren una nueva perspectiva para todas aquellas parejas portadoras de hemofilia. *Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI040218).*

REGISTRO NACIONAL DE HEMOFILIA A Y B EN ESPAÑA

Aznar JA^[a], Cortina V^[a], Abad L^[a], Marco P^[b]; Grupo de Trabajo de la SETH del Registro de Coagulopatías Congénitas en España

^[a]Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^[b]Hospital General de Alicante

CO-150

Introducción: La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito causado por el déficit del factor de coagulación VIII (hemofilia A: HA) o del factor IX (hemofilia B: HB). En España desconocemos la prevalencia real de esta patología, motivo por el cual la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) impulsó la creación de un grupo de trabajo para la elaboración de un registro oficial.

Objetivo: Elaborar un Registro de Hemofilia en España.

Material y método: Para la puesta en marcha del Registro se diseñó un formulario electrónico de recogida de datos con su correspondiente tutorial, al que se accede a través de la página web de la SETH (www.seth.es).

Se han recogido de cada paciente: datos demográficos (sexo y fecha de nacimiento) y datos clínicos, que incluyen tipo de hemofilia (A o B), cifras basales de factor VIII o IX y el hospital donde habitualmente se trata el paciente. Para asegurar la confidencialidad de los datos y mantener así el anonimato de los pacientes no se han recogido datos que pudieran llevar a la identificación de los mismos, procediendo al encriptado de la fecha de nacimiento mediante un sistema informático.

Resultados: Un total de 53 hospitales han participado en la recogida de datos. Se han registrado 2.968 pacientes hemofílicos, de los que 2.572 están afectados de HA y 396 de HB, lo que supone el 86% y el 14%, respectivamente. En base al porcentaje de actividad del factor de coagulación, en los pacientes con HA, el 52% padece HA leve (1.324 pacientes), el 21% HA moderada (533 pacientes), y el 27% HA grave (701 pacientes). Entre los pacientes con HB, el 38% padece HB leve (151 pacientes), el 40% HB moderada (161 pacientes), y el 20% HB grave (78 pacientes). En la tabla adjunta se muestran los pacientes por grupos de edad, según el tipo de hemofilia:

EDAD (años)	HEMOFILIA A	HEMOFILIA B	TOTAL
Entre 0 y 7	269	37	306
Entre 7 y 14	302	47	349
Entre 14 y 25	557	81	638
Más de 25	1.441	231	1.672
No registrado	3	0	3
TOTAL	2.572	396	2.968

Conclusiones: El presente estudio, auspiciado por la SETH, nos ha permitido conocer, de forma oficial, el registro de la hemofilia A y B en España así como algunos datos básicos de utilidad para la planificación de la atención de esta patología en las distintas comunidades autónomas españolas. Siguiendo las directrices de la SETH, se pretende que este registro se actualice con una frecuencia anual.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEMOFILIA EN ESPAÑA

Aznar JA^[a], Lucía P^[a], Cortina V^[a], Hernández R^[a], Pérez R^[a], Batlle J^[a],

Balda B^[a], Parra R^[a], Abad L^[a], en representación de 51 hospitales participantes

^[a]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[b]Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ^[c]Hospital

Universitario La Paz. Madrid. ^[d]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ^[e]Hospital Juan Canalejo.

La Coruña. ^[f]Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ^[g]Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Barcelona

CO-151

Objetivo: Efectuar un estudio epidemiológico de la hemofilia A y B (HA y HB) en España, que incluya sus características clínicas, genéticas, sus modalidades de tratamiento y sus complicaciones.

Material y método: Estudio transversal, multicéntrico con participación de 51 hospitales. La población del estudio son pacientes con HA y HB, en seguimiento activo en cualquier centro hospitalario español en diciembre de 2006.

Resultados: Se han estudiado 2.469 hemofílicos, de los cuales 2.139 están afectados de HA (87%) y 328 de HB (13%). El 32% son graves, el 16% moderados y el 52% leves. El 23% son < de 14 años y el 77% mayores. Se realizaron estudios genéticos en el 37% de los pacientes y las alteraciones más frecuentemente detectadas en pacientes con HA fueron mutaciones *missense* (37%) e inversiones (30%), y en los HB las mutaciones *missense* (58%) y las mutaciones *nonsense* (11%). Durante el año 2006 el 61% de los pacientes recibieron tratamiento con concentrados de factor, de los que en HA el 41% fueron FVIII plasmático y el 59% recombinante, y en HB, el 64% plasmático y el 36% recombinante. El 48% de los pacientes graves están en profilaxis. La mediana de duración de la profilaxis, en el total de los pacientes, es de 12 meses (0-256), con una mediana de 3,0 infusiones por semana. La mediana del número de episodios hemorrágicos en los pacientes graves sin profilaxis fue de 6 (0-60), pero en los graves que sí recibían profilaxis fue de 1 (0-78) sangrados/año. En cuanto a la afectación articular, el 30% de los pacientes presentan artropatía hemofílica establecida en alguna articulación, siendo las más afectadas el tobillo, la rodilla y el codo (19%, 18% y 16%, respectivamente). Respecto a las complicaciones infecciosas, el 17% de los pacientes son VIH positivo, el 34% VHC positivo, en el 15% hay coinfección por ambos virus, y el 4% son HBsAg positivo. Se detectó la presencia de inhibidores en el 10,3% de pacientes con HA grave y en el 6,6% de HB grave, y se administró tratamiento de inducción de tolerancia inmune (ITI) a 34 pacientes (44% de los pacientes con inhibidor). El número medio de infusiones por semana de la ITI fue de 5,6, con una mediana de duración de la ITI de 180 días (9-7.665) y una dosis media de factor de 117,8 UI/kg/día. Se han detectado un 55% de complicaciones en los accesos venosos, siendo la causa principal las infecciones (47% de los catéteres).

Conclusiones: Este estudio nos ofrece, por primera vez, una visión global de la hemofilia en España que nos permite compararnos con otros países, especialmente los de nuestro entorno europeo, así como evaluar la calidad asistencial de la hemofilia en España y establecer una política de calidad para nivelar y mejorar la atención de los hemofílicos españoles.

Estudio patrocinado por Wyeth Fama.

UTILIDAD DEL FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE EN HEMORRAGIAS ADQUIRIDAS GRAVES**CO-152**Panizo E, Lecumberri R, Rifón J, Panizo C, Pérez-Calvo J, García-Muñoz R, Rodríguez-Otero P, Pegenante C, Páramo JA
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Introducción: El factor VII activado recombinante (rFVIIa) es un agente hemostático indicado en pacientes con inhibidores de los factores de la coagulación VIII o IX y en pacientes con déficit congénito de FVII o trombostenia de Glanzmann. Sin embargo, existe un uso extendido de rFVIIa en hemorragias severas refractarias a medidas terapéuticas convencionales, pero los datos acerca de su utilidad en estos procesos se limitan a casos aislados.

Material y métodos: Desde junio de 2000 hasta abril de 2007, 56 pacientes han recibido rFVIIa en nuestro centro, en el contexto de hemorragias graves incoercibles a pesar de tratamiento convencional (transfusión de hemoderivados, embolización arterial, ligadura quirúrgica, administración de antifibrinolíticos, desmopresina y vitamina K) y en ausencia de diátesis hemorrágica congénita e inhibidores de la coagulación. Se han recogido: datos sociodemográficos, tipo de episodio hemorrágico, requerimientos transfusionales y parámetros de la coagulación antes y después de la administración de rFVIIa. El análisis estadístico se ha realizado mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras emparejadas, estableciendo un nivel de significación estadística para valores de $p < 0,05$.

Resultados: La mediana de dosis de rFVIIa administradas fue de 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$. En 36 pacientes se logró controlar la hemorragia, con respuesta evidente en la 1.ª hora en 13 casos. La supervivencia global a los 30 días fue del 46,4%. El 40% de las muertes se produjeron en las 24 horas siguientes a la administración de rFVIIa, y como consecuencia de la hemorragia. De los pacientes que sobrevivieron a las primeras 24 horas, 8 (16,1%) presentaron complicaciones trombóticas en el mes de seguimiento, 7 en las primeras 72 horas: 1 ACV isquémico, 1 IAM, 2 isquemias intestinales, 2 trombosis arteriales en EEII, 1 fallo hepático de etiología isquémica y 1 TVP, ocurrida más tardíamente. La administración de rFVIIa se asoció con una significativa reducción de los requerimientos de hemoderivados, así como mejoría de la coagulopatía.

	Antes de rFVIIa [mediana (rango)]	24 h después de rFVIIa [mediana (rango)]	p	Z
Concentrado hematías (U)	13 (0-42)	2 (0-35)	0,0001	-4,70
Plasma fresco (U)	4,5 (0-20)	2 (0-21)	0,0001	-3,58
Plaquetas aféresis (U)	2 (0-9)	1 (0-12)	n.s.	-1,51
	Antes de rFVIIa [mediana (rango)]	24 h después de rFVIIa [mediana (rango)]	p	Z
T. protrombina (%)	43,8 (14,3-103,7)	70 (10-157)	0,0001	-5,61
TTPA (s)	62,1 (30,7-180)	50,3 (29,9-180)	0,004	-2,86
Fibrinógeno (mg/dL)	126 (51-547)	142 (29-552)	n.s.	-1,62

Conclusión: El rFVIIa puede ser eficaz en el manejo de hemorragias refractarias a tratamiento convencional, disminuyendo los requerimientos transfusionales y normalizando los tiempos de coagulación, si bien se precisan estudios controlados. No obstante, los efectos adversos observados obligan a un empleo cauteloso de este fármaco, ya que las complicaciones derivadas de su uso pueden ser graves e incluso letales.

MANEJO PERINATAL EN HEMOFILIA: RESULTADOS DE UN PROTOCOLO MULTIDISCIPLINAR**CO-154**Salvatierra C^[a], García MJ^[a], Rodrigo E^[a], Rivas I^[a], Kerguelen A^[a], Álvarez MT^[a], Martín Salces M^[a], Quintana M^[a], Jiménez Yuste V^[a], Omeñaca F^[b], Hernández Navarro F^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Unidad de Coagulopatías; ^[b]Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Las manifestaciones hemorrágicas en el período neonatal en pacientes con hemofilia se han descrito en un 15-33%, siendo la hemorragia intracranial la principal causa de morbilidad (1-4%). Las medidas encaminadas a su prevención requieren un adecuado manejo del neonato mediante un abordaje multidisciplinar protocolizado.

Objetivo: Describir los resultados tras la implantación de un protocolo conjunto entre las Unidades de Coagulopatías, Obstetricia y Neonatología en el manejo de neonatos con hemofilia.

Métodos: Se recoge la experiencia de los pacientes nacidos en nuestro centro desde la implantación del protocolo en 2005, y de los pacientes en seguimiento en nuestra Unidad y nacidos en otro centro desde 2005. Asimismo, se analiza de forma retrospectiva nuestra experiencia histórica de las complicaciones hemorrágicas en el período neonatal.

El protocolo incluye: Aunque no está contraindicada ninguna vía del parto, en lo posible se recomienda la cesárea. El uso de fórceps, ventosas y monitorización interna fetal está contraindicado. Ingreso en unidad de neonatología 24-48 horas. Las pruebas diagnósticas deben realizarse de sangre de cordón umbilical, o en su defecto mediante venopunción cuidadosa, con compresión local prolongada. Si se confirma la hemofilia, la vacunación en la región deltoidea vía subcutánea y las pruebas metabólicas del talón mediante venopunción. Se recomienda la administración de vitamina K vía i.v. a través de los vasos umbilicales. Realización sistemática de una ecografía transfontanelar en las primeras 24-48 h de vida y la administración de concentrados de factor no se realiza de forma profiláctica, quedando limitada para complicación hemorrágica grave.

Resultados: Un total de 34 pacientes nacidos desde 2005 están en seguimiento en el momento actual en nuestra Unidad. Los diagnósticos fueron los siguientes: 27 con hemofilia A (14 graves, 1 moderada y 12 leves) y 7 con hemofilia B (1 grave, 4 moderadas y 2 leves). Del total de pacientes 16 nacidos en nuestro centro (bajo protocolo y con antecedentes familiares) y 18 nacidos en otro centro (7 con antecedentes familiares). En los pacientes atendidos en nuestra Unidad bajo protocolo se observó un caso con complicación hemorrágica moderada (hematoma postpunción venosa en mano, que no requirió tratamiento sustitutivo). De los 7 pacientes con antecedentes familiares nacidos en otro centro, 2 presentaron complicación hemorrágica grave (hemorragia cerebral y laceración hepática con hemorragia grave intraabdominal, ambos tras parto instrumental). La experiencia histórica en pacientes nacidos y no nacidos en nuestro centro fue de un 17,5% de complicaciones hemorrágicas (4% hemorragias craneales) durante el período neonatal.

Conclusiones: La aplicación del protocolo de manejo perinatal multidisciplinar en pacientes con antecedentes de hemofilia permite reducir de forma considerable la incidencia de manifestaciones hemorrágicas en el recién nacido con hemofilia.

PAPEL DE LA TROMBOELASTOGRAFÍA ROTACIONAL (ROTEG) EN LA MONITORIZACIÓN DE PACIENTES HEMOFÍLICOS CON INHIBIDOR EN TRATAMIENTO CON rFVIIa (NOVOSEVEN®)**CO-153**García Rodríguez MJ, Rodrigo E, Salvatierra G, Kerguelen A, Miguez C, Huertas G, Sanz S, Álvarez MT, Martín Salces M, Quintana M, Jiménez Yuste V, Hernández Navarro F
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: El tratamiento con rFVIIa de pacientes con hemofilia e inhibidor está limitado por la ausencia de métodos de laboratorio que permitan monitorizar la respuesta *in vitro* y su correlación con la clínica. Describimos una modificación en la técnica estándar (Sorensen B *et al.* J Thromb Haemost 2003; 1: 551-3) que permite determinar cambios en roTEG tras la administración de dosis elevadas y repetidas de rFVIIa.

Objetivo: Describir la utilidad de una modificación técnica desarrollada en nuestro centro que permita la monitorización *in vitro* del tratamiento con rFVIIa y su correlación con la respuesta *in vivo*.

Material y métodos: Tromboelastógrafo (RoTem®; Biometra). Tromboplastina: Thromborel (Siemens) a distintas diluciones (1/1000, 1/10000 y 1/20000) en buffer Veronal y buffer Veronal sin tromboplastina. **Técnica:** Modificación de la programación de vía extrínseca (exTEM®) en sangre total y plasma en las 2 horas tras su extracción mediante diluciones seriadas del activador. **Pacientes:** 3 pacientes con hemofilia A e inhibidor en tratamiento con rFVIIa/2 h i.v. (rango dosis: 120-240 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Se realizaron determinaciones basales y seriadas a lo largo del tratamiento. **Experiencia *in vitro*:** Utilización de rFVIIa en sangre total y plasma de paciente hemofílico con inhibidor utilizando concentraciones de rFVIIa similares a dosis de 120 y 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Resultados. Pacientes: Tras la primera dosis observamos cambios en los parámetros analizados de roTEG utilizando Thromborel 1/1000 con respecto al basal (CT, CFT, MCF AUC, MAXV y MAXV-T). Sin embargo, para la determinación posterior (2.ª dosis cada 2 h) fue necesaria una dilución mayor (1/10000 y 1/20000) para objetivar cambios en roTEG. Las determinaciones a partir de 24 h (a partir de dosis 12.ª cada 2 h) necesitaban la utilización de buffer sin tromboplastina y diluciones 1/20000 para determinar un patrón de respuesta, por un fenómeno aditivo del efecto de rFVIIa en el tiempo. **Experimento *in vitro*:** Se confirmaron los resultados obtenidos *in vivo*, observando cambios en los parámetros de roTEG utilizando diluciones de Thromborel 1/10000 (dosis estándar) y diluciones de 1/20000 y buffer solo (dosis elevadas).

En los 3 pacientes se obtuvo una respuesta *in vitro* que se correlacionó con efectividad clínica, permitiendo definir un patrón individualizado y estableciendo los niveles necesarios de efectividad clínica en relación con el tiempo y la dosis utilizada.

Conclusiones: Esta nueva técnica permite observar cambios en los parámetros de roTEG utilizando diferentes concentraciones de tromboplastina en función de la dosis de factor rFVIIa. Al inicio del tratamiento diluciones 1/10000 permiten observar cambios, pero según se adiciona el efecto de rFVIIa, diluciones de tromboplastina de 1/20000 o buffer solo son necesarias. Nuestra modificación permite valorar la respuesta de roTEG independientemente de la dosis utilizada, pudiendo correlacionar estos hallazgos con la respuesta clínica.

TRIPLE TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR E IMPLANTACIÓN DE STENT RECUBIERTO VERSUS NO RECUBIERTO. IMPLICACIONES EN EL RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO**CO-155**Pérez Andreu V^[a], Ruiz Nodar JM^[a], Marín F^[b], Hurtado J^[b], Pastor F^[b], Manzano S^[b], Sánchez-Paya J^[c], Valdés M^[b], Vicente V^[a], Roldán F^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.
^[b]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ^[c]Hospital Universitario de Alicante

Se ha sugerido que el uso de *stents* recubiertos (SR) en el tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias ocasiona menor número de reestenosis, si bien es verdad que exige una doble antiagregación plaquetaria (acetilsalicílico + tienopiridina) al menos durante 6 meses. En el caso de estar indicado un *stent* en pacientes que necesitan anticoagulación oral (ACO), como en aquellos con fibrilación auricular (FA), surgen dudas al no estar evaluado el verdadero riesgo hemorrágico de la triple terapia antitrombótica. Por otra parte, la retirada de la ACO conlleva un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. El objetivo de nuestro trabajo es aportar información en este campo y, en especial, si implantar un SR aporta ventajas sobre los *stents* no recubiertos (SNR).

Métodos: Estudio retrospectivo de tres hospitales. Se reclutaron 604 pacientes con FA con o sin ACO a los que se les implantó un *stent* coronario. Se analizó el tratamiento antitrombótico al alta, los eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto o revascularización de la lesión diana (RLD)), así como hemorragias, trombosis y ACV. Para igualar riesgos, el análisis de resultados se realizó igualando edades (> 75 años) y la ACO al alta.

Resultados. De los pacientes reclutados reunían los criterios para su análisis 526 (SR: 263 vs. SNR: 263). El seguimiento fue del 95,3%, y la mediana, de 437 días. El 90% de los pacientes recibieron AAS 100 mg/día al alta, el 94% recibieron clopidogrel 75 mg/día, el 61% ACO, y el 44% triple terapia (acetocumarol + AAS + clopidogrel). No se encontraron diferencias significativas entre los SR y SNR en cuanto a la mortalidad o eventos cardiovasculares mayores. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de hemorragias mayores (13,2% vs. 10,9%, $p = 0,5$) ni en las trombosis (2,6% vs. 1,8%, $p = 0,4$). El análisis multivariante mostró como factores predictores de mal pronóstico la presencia FA crónica ($p = 0,01$, HR = 5,59) y la insuficiencia renal ($p < 0,01$, HR = 3,62).

Conclusiones: El uso de *stents* recubiertos no lleva aparejado un incremento en la tasa de hemorragias en pacientes con FA. No existen diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre los SR y SNR, manteniendo estos datos la controversia vigente acerca del mayor beneficio del uso de los SR. Nuestro estudio aporta valiosa información al identificar como un factor de mal pronóstico la presencia de FA crónica, posiblemente por la necesidad de mantener la anticoagulación oral.

POLIMORFISMO CALU a29809g EN LA CALCIFICACIÓN DE LAS PLACAS ATEROMATOSAS CORONARIAS

CO-156

E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA

Pérez Andreu V^[a], González-Conejero R^[a], Ruiz Nodar JM^[b], Marín F^[c], Tello-Montoliu A^[a], Antón Al^[d], Vicente V^[e], Roldán V^[f]

^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Servicio de Cardiología. ^[b]Hospital Universitario de Alicante. ^[c]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Es conocido que la vitamina K modula la calcificación ósea. En la fisiopatología de la placa aterosclerótica existe una activación plaquetaria con liberación de distintos mediadores entre los que se encuentra la calumenina (CALU), la cual se expresa en dichas placas y no en el endotelio sano. La CALU es un chaperón del retículo endoplásmico perteneciente a la familia de proteínas que unen Ca²⁺ e inhibe la actividad de la vitamina K epóxido reductasa 1 (VKORC1). Se ha postulado que el cambio a29809g de CALU inhibe menos eficazmente VKORC1, influenciando así la γ -carboxilación de proteínas vitamina K-dependientes, entre ellas, las proteínas de matriz extracelular con residuos Gla (PMG). Ratonos deficientes en PMG muestran una intensa osificación de la aorta.

Objetivo: Analizar el papel del polimorfismo a29809g de la CALU en la calcificación coronaria, teniendo en cuenta su papel funcional y su implicación pronóstica.

Métodos: Estudiamos 222 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST). En 165 se realizó una coronariografía y se puntuó el grado de calcificación de 0-3 en cada uno de los vasos principales (tronco, DA, CX y CD). El calcio total se estimó sumando los valores obtenidos en cada vaso. La presencia del polimorfismo CALU a29809g se determinó mediante sondas TaqMan. Se recogieron los factores de riesgo cardiovascular y se calculó la escala de riesgo TIMI. Se realizó seguimiento clínico durante 6 meses y se registró la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

Resultados: La frecuencia del alelo 29809g fue del 70% (94 ag y 22 gg). Desde el punto de vista funcional, entre los portadores del alelo 29809g había una mayor proporción de pacientes sin calcio en la coronariografía (puntuación global: 0-1), 80 vs. 62% (p = 0,028). Dicha diferencia se mantuvo de forma independiente tras ajustar por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (p = 0,018). Finalmente tras ajustar por escala TIMI la presencia del alelo 29809g, se asoció a un mejor pronóstico a los 6 meses (RR 0,46; p < 0,024), mientras que la puntuación TIMI se asoció a un peor pronóstico (RR 1,25; p = 0,008). La presencia de calcio no se relacionó con la escala TIMI ni con el pronóstico.

Conclusiones: Estos resultados preliminares confirman el papel de CALU en la patología del proceso aterotrombótico e indican que el cambio a29809g parece afectar a la actividad carboxilasa de VKORC1 sobre PGM. Ello se traduce en una diferente extensión de la calcificación coronaria en pacientes con SCASEST y parece jugar un papel protector independiente en el pronóstico. Es importante confirmar con series más grandes estos resultados y realizar un seguimiento a largo plazo.

PAPEL DEL POLIMORFISMO -4 C/T DEL F12 EN PRUEBAS HEMOSTÁTICAS

CO-158

Antón Al^[a], Quiroga T^[b], González-Conejero R^[a], Lozano ML^[a], Roldán V^[a], Miñano A^[a], Mezzano D^[b], Vicente V^[a], Corral J^[a]

^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia. ^[b]Universidad Católica de Chile

El polimorfismo -4 C>T del F12 es probablemente el que mayor efecto funcional tiene en factores de la coagulación. El alelo T genera un nuevo sitio ATG que reduce la eficiencia traduccional y se asocia con menores niveles de FXII plasmático. El papel fisiológico y patológico de este polimorfismo ha sido ampliamente estudiado, con resultados discrepantes. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado el papel de este polimorfismo en diferentes pruebas hemostáticas.

Métodos: Genotipamos el polimorfismo en 555 individuos en los que realizamos 51 pruebas funcionales que incluyen pruebas globales de hemostasia (TTPA, TP, TT, tiempo de sangría, y potencial de generación de trombina [ETP]); niveles de factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, pruebas de función plaquetaria y marcadores de hipercoagulabilidad, entre otros.

Resultados: El alelo T se asocia de forma significativa con los niveles de FXII (CC: 109 ± 21%; CT: 90 ± 21%; TT: 61 ± 16%; p < 0,01). Destacamos la asociación del polimorfismo con dos pruebas de coagulación globales: TTPA (mostrado como ratio): (CC: 1,02 ± 0,15; CT: 1,09 ± 0,16; TT: 1,16 ± 0,14; p < 0,01); y ETP (CC: 984 ± 231 nM; CT: 886 ± 231 nM; TT: 801 ± 292 nM; p < 0,01). En esta última prueba, el alelo T también se asocia con el menor pico de trombina y mayor tiempo para alcanzar dicho pico. Sin embargo, no observamos asociación del polimorfismo con el TP, TT, o tiempo de sangrado. Sorprendentemente, observamos una asociación significativa entre el polimorfismo y los niveles de FIXc: (CC: 91,8 ± 23,1%; CT: 86,6 ± 19,9%; TT: 79,5 ± 23,1%; p < 0,01) y FVIIc: (CC: 97,4 ± 29,7%; CT: 91,4 ± 23,1%; TT: 89,6 ± 21,2%; p < 0,01). Para este último parámetro, este polimorfismo junto al del promotor del F7 (10 pb ins/del) explican más del 70% de las variaciones interindividuales.

Conclusiones: Observamos una asociación significativa entre el polimorfismo -4 C>T del F12 con dos relevantes pruebas funcionales hemostáticas TTPA y ETP, así como su efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de FVIIc y FIXc. Debido a la escasa importancia fisiológica de este polimorfismo (incluso de la deficiencia completa de FXII), estos efectos pueden considerarse un artefacto experimental que se explican por las diferencias en los niveles circulantes de FXII asociadas al polimorfismo, y al papel que los niveles de FXII pueden tener *in vitro* en estas pruebas. Estos datos muestran la importancia de considerar las variaciones genéticas del F12 (o los niveles de FXII) a la hora de interpretar adecuadamente el significado de los resultados del TTPA, ETP, FVIIc y FIXc (SAF 2006-06212; RD06/0014/0004; 04515/GERM/06; PCIA/9351/07).

INFLUENCIA DEL LÍQUIDO PERITONEAL EN LA EXPRESIÓN ANTIGÉNICA Y TRANSCRIPCIONAL DE FACTORES ANGIOGÉNICOS Y PROTEOLÍTICOS EN CULTIVOS PRIMARIOS DE ENDOMETRIO DE MUJERES CON ENDOMETRIOSIS

CO-157

Cosín R^[a], Gilabert-Estellés J^[b], Ramón LA^[a], Gómez-Lechón M^[a], España F^[a], Gilabert J^[b], Chirivella M^[a], Estellés A^[a]

^[a]Centro de Investigación. ^[b]Hospital Maternal. ^[c]Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[d]Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas, siendo una de las enfermedades ginecológicas benignas más frecuentes y con mayor impacto en la calidad de vida de la mujer. Se ha postulado que tanto factores endometriales como peritoneales podrían estar implicados en esta enfermedad. Sin embargo, la implicación del líquido peritoneal (LP) en la expresión de los factores angiogénicos y proteolíticos no ha sido establecida.

Objetivo: Evaluar la influencia del líquido peritoneal en la expresión de factores angiogénicos y proteolíticos en cultivos primarios de endometrio procedentes de mujeres con endometriosis y controles.

Métodos: Las células endometriales fueron aisladas, cultivadas y tratadas con LP procedente de pacientes y de controles. Los niveles de mRNA de VEGF y uPA fueron determinados mediante RT-PCR cuantitativa, y los niveles antigénicos de VEGF y uPA mediante ELISA.

Resultados: La adición de LP a los cultivos primarios de endometrio provocó un aumento de los niveles antigénicos de VEGF y uPA en los sobrenadantes de los cultivos. También provocó el aumento de los niveles de mRNA de VEGF y uPA en las células de los cultivos procedentes de pacientes y controles. Los niveles más elevados se obtuvieron en cultivos de endometrio procedente de mujeres con endometriosis tratados con LP procedente de mujeres también con endometriosis.

		uPA (ng/mL)	VEGF (pg/mL)	uPA mRNA	VEGF mRNA
Controles	Sin LP	0,67 ± 0,28	34,53 ± 10,28	0,611 ± 0,134	1.179 ± 0,364
	+ LP controles	2,59 ± 1,27	54,30 ± 23,17	0,880 ± 0,123*	1.832 ± 0,394**
	+ LP pacientes	2,94 ± 0,94*	65,33 ± 27,32	1.189 ± 0,166**	2.353 ± 0,526**
Pacientes	Sin LP	1,03 ± 0,31	37,11 ± 17,96	1.084 ± 0,325	1.736 ± 0,263
	+ LP controles	3,70 ± 0,90**	128,71 ± 30,22**	1.463 ± 0,458*	2.549 ± 0,415**
	+ LP pacientes	4,70 ± 1,10**	148,14 ± 37,54**	1.742 ± 0,583*	2.948 ± 0,404**

Datos expresados como media ± EEM.; mRNA normalizado = 100 x (copias mRNA gen/copias mRNA actina);

**p < 0,01 *p < 0,05 vs. cultivo sin LP

Conclusión: El LP procedente de mujeres con endometriosis indujo mayores niveles de VEGF y uPA que el procedente de controles, tanto antigénico como mRNA. Este aumento podría contribuir a la estimulación de la angiogénesis y a la remodelación del tejido subyacente, colaborando ambos procesos al desarrollo de la enfermedad.

(FIS PI050799, PI050844, Red RECAVA RD06/0014/0004, Beca Fundación Salud 2000, Serono)

ERITROPATOLOGÍA Y TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y GRADO DE SEVERIDAD DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE DÍA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Antonio M^[a], Remacha A^[b], Sardà M^[b], Royo M^[b], Domingo M^[b], Noguero M^[c], Gastelurrutia P^[d], Ribas N^[e], Gich I^[f], Bayés-Genis A^[g]
Servicios de ^[a]Medicina Interna, ^[b]Hematología, ^[c]Cardiología, ^[d]Farmacología, ^[e]Bioestadística, Hospital de Sant Pau, Barcelona

Objetivos: Determinar de forma prospectiva la prevalencia de anemia en pacientes afectos de disfunción sistólica. Establecer de forma no invasiva la etiología y el grado de severidad de la anemia.

Metodología: Se incluyeron 165 pacientes consecutivos atendidos en un hospital de día de insuficiencia cardíaca que presentaban una fracción de eyección (FE) < 0 = 45%. Se recogieron variables demográficas, clínicas, ecocardiográficas y analíticas (hematológicas, creatinina, clearance de creatinina y NT-pro-BNP). La anemia se definió según los últimos criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En caso de anemia, se amplió el estudio hematológico incluyendo otros parámetros: morfología eritrocitaria, reticulocitos, variables férricas, vitamina B₁₂, folato y haptoglobina sérica; en algunos casos se añadió el receptor soluble de la transferrina (rsTRF) y el cociente rsTRF/log ferritina y los niveles de eritropoyetina sérica (Epo).

Resultados: El 79,5% de los pacientes eran hombres, con una edad media de 65,9+/-11,4 (34-88) años, y una FE de 29±8%. El 36,4% tenían anemia, que fue leve (Hb > 100g/l) en 51 (85%) de los casos, y moderada Hb > 0 = 80 < 0 = 100) en 9 (15%) de los casos; ninguno tuvo anemia severa (Hb < 80). El análisis multivariable mostró que mayor edad (p = 0,012), menor FE (p = 0,002), y mayores niveles de NT-pro-BNP (p = 0,001) fueron predictores de menores niveles de Hb. El diagnóstico de anemia ferropénica (AF) se estableció en 20 (33,3%) pacientes, 17 pacientes (28,3%) tenían anemia secundaria a deterioro de la función renal, 12 pacientes (20%) tenían una anemia por trastornos crónicos, 4 (6,7%) tenían un déficit de folato o vitamina B₁₂.

Conclusiones: La prevalencia de anemia en este grupo es alta. La anemia está relacionada con parámetros asociados a severidad: FE y NT-pro-BNP. Una simple evaluación de las causas subyacentes de la anemia nos puede permitir realizar una aproximación terapéutica específica para cada paciente, evitando el uso generalizado de tratamientos no exentos de riesgos y/o efectos secundarios.

P-001

CONTRIBUCIÓN DE LAS DELECCIONES -A3.7 Y -A4.2 AL ESTUDIO DE MICROCITOSIS

Rodríguez Recio MC^[a], Herrera Díaz-Aguado A^[a], García Lozano JR^[b], Pérez de Soto I^[a], De Blas Orlando JM^[a], Urbano Ispizua A^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia, ^[b]Servicio de Inmunología, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla

P-002

Introducción: Las α -talasemias son alteraciones hereditarias frecuentes en la síntesis de hemoglobina (Hb) y causantes de microcitosis. El diagnóstico se realiza mediante análisis directo del gen con técnicas de biología molecular. La delección - $\alpha^{3.7}$ (del- $\alpha^{3.7}$) es la más frecuente en nuestro medio, encontrando muy pocos casos de delección - $\alpha^{4.2}$ (del- $\alpha^{4.2}$). Las otras formas delecionesales más amplias como -MED, -SEA y -CAL y las formas no delecionesales tienen prevalencias más bajas.

Objetivo: Determinar la contribución de las delecciones - $\alpha^{3.7}$ y - $\alpha^{4.2}$ en la detección de α -talasemias en los estudios de microcitosis solicitados al laboratorio de anemias de HH. UU. Virgen del Rocío.

Material y métodos: Se realizó PCR en 44 adultos con VCM < 80 fL y 53 niños (< 14 años) con microcitosis valoradas según edad. Se descartaron alteraciones en el metabolismo del hierro (AMF), β -talasemia y $\delta\beta$ -talasemia. El diagnóstico de β -talasemia se estableció por cifras de HbA_{1c} > 3,6% y el de $\delta\beta$ -talasemia por cifras de HbA, normal y HbF > 4% (niños) y HbF > 2% (adultos), mediante estudio de HPLC. El resto de las muestras fueron enviadas al Servicio de Inmunología, donde se extrajo ADN y se realizó PCR con cebadores específicos para del- $\alpha^{3.7}$ y del- $\alpha^{4.2}$. Resultados: No hubo ningún caso de del- $\alpha^{4.2}$. La del- $\alpha^{3.7}$ fue encontrada en 25 adultos y 32 niños:

-Heterocigotos - $\alpha^{3.7}$ (- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$): 18 adultos, con Hb (mg/dL): 12,2 (10,1-14,6), VCM (fL): 75,4 (58,2-79,7), HbA_{1c} (%): 2,4 (1,5-3,1), HbF (%): 0,5 (0,1-3,2) y 24 niños, con Hb (mg/dL): 11,9 (10,2-14,2), VCM (fL): 69,1 (61,1-75), HbA_{1c} (%): 2,6 (2,3-3,0), HbF (%): 0,7 (0,1-3,8).

-Homocigotos - $\alpha^{3.7}$ (- $\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$): 7 adultos con Hb (mg/dL): 12,8 (9,5-16,3), VCM (fL): 68,7 (53,9-73,6), HbA_{1c} (%): 2,9 (2,4-4,3) (*Portador de rasgo drepanocítico asociado (A/S), HbF (%): 0,2 (0,1-0,8) y 8 niños, con Hb (mg/dL): 10,7 (9,9-11,6), VCM (fL): 63,4 (60,2-67,4), HbA_{1c} (%): 2,2 (1,1-2,8), HbF (%): 1,3 (0,1-4,0)

Entre los estudios familiares se encontraron 6 casos más de heterocigotos - $\alpha^{3.7}$ con VCM normales.

Conclusiones: 1. El estudio por PCR para del- $\alpha^{3.7}$ fue determinante en el diagnóstico de α -talasemias en un 62% de adultos y 60,3% de niños con microcitosis, en los que se descartaron AMF β -talasemia y $\delta\beta$ -talasemia. 2. Las del- $\alpha^{3.7}$ heterocigotas fueron mucho más frecuentes que las homocigotas, tanto en adultos como niños, con una frecuencia de 76,2% y 23,8% respectivamente. 3. La presencia de VCM normal no excluye el diagnóstico de α -talasemias. 4. El resto de microcitosis con estudio negativo para del- $\alpha^{3.7}$ y del- $\alpha^{4.2}$, requieren de técnicas de biología molecular más complejas para su identificación.

TRIPLE MUTACIÓN DEL GEN PK RL DE LA PIRUVATOCINASA DENTRO DE UNA MISMA FAMILIA

Martín Mateos ML^[a], Ribeiro L^[b], Manco L^[b], Bañas H^[a], García Blanco MJ^[a], Bergua J^[a]
Servicio de Hematología, ^[a]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, ^[b]Centro Hospitalar de Coimbra (Portugal)

P-003

Introducción: La piruvatoquinasa (PK) interviene en la glucólisis anaerobia y transforma el fosfoenolpiruvato en piruvato, generando ATP. La PK humana es codificada por dos genes (PK RL y PK M). El PK RL codifica dos enzimas: PK R (eritrocitos) y PK L (hígado). El déficit congénito de PK eritrocitaria se transmite con carácter autosómico recesivo. Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos mientras que los homocigotos o doble heterocigotos cursan con anemia hemolítica crónica de intensidad variable.

Pacientes y método: Propósito 1: Mujer de 24 años, remitida a hematología por ictericia. No AP ni AF de interés, a excepción de que su padre es primo de su abuelo materno. Durante una gestación presentó hemólisis severa que precisó transfusión de 18 CH. **Pruebas complementarias:** Hb 11,5 g/dl, VCM 100fl, RDW 14,6%, Retis 4%. Frotis: ovalocitos. Haptoglobina indetectable. Bilirrub. indirecta 2,5 mg/dl. Coombs directo y test de isopropanol negativos. Electroforesis de Hb, Hb A2 y Hb F, proteínas de membrana y G6PDH: normales. Delección 3,7 Kb de los genes alfa, negativo. Cuantificación de PK (T. cinética enzimática; mU/mil millones Hts.) normal. Cuantificación de PK (Beutler *et al.*): **1 UI/g Hb (control 8). Propósito 2:** Mujer de 17 años, prima de la anterior y remitida por ictericia. **Pruebas complementarias:** Hemograma, frotis y reticulocitos normales. Bilirrub. indirecta 1,5 mg/dl. Coombs directo y test de isopropanol, negativos. Haptoglobina, electroforesis de Hb, HbA2 y HbF, proteínas de membrana y G6PDH: normales. Delección 3,7 Kb de los genes alfa, negativo. **Glucosa fosfato isomerasa: 40 UI/gHb (control 47).** Cuantificación de PK: **6 UI/gHb (control 8). Estudio realizado:** Se realiza secuenciación del gen PKRL de ambos pacientes y sus progenitores.

Resultados: Propósito 1: Se detectan dos mutaciones: 1) **exón 11, mutación 1456 C > T (486 Arg > Trp);** 2) **exón 7, mutación 721 G > T (Glu241stop).** La madre era heterocigota para la 1.ª y el padre para la 2.ª. **Propósito 2:** Se detecta mutación en **exón 12, 1706 G > A (569 Arg > Gln)** en heterocigosis, en la paciente y su madre. Además, presenta mutación homocigota (TA7/TÁ7) del gen UGT1A1 (**S. de Gilbert**).

Discusión: El diagnóstico del déficit de PK requiere la medida de la **actividad enzimática** en el hemolizado. En nuestra experiencia, el método de Beutler *et al.* fue el más fiable. La **clonación del gen PK RL** ha permitido la obtención del ADNc, la secuenciación del gen PK RL y el hallazgo de más de 130 mutaciones, que presentan diferente expresividad clínica y analítica. La **prevalencia** de portadores heterocigotos en España es desconocida, pero, dado que en estos casos suele ser asintomática, puede que sea mayor de lo previsible (1% norte de Europa). Nuestro caso apoya esta hipótesis.

INTERFERENCIA DE LAS VARIANTES DE HEMOGLOBINA EN LA CUANTIFICACIÓN DE LA HbA1C

P-004

Relvas L, Rebelo U, Eduardo J, Capelo R, Janeiro C, Bento C, Ribeiro ML
 Servicio de Hematología. Servicio de Bioquímica. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

La hemoglobina (Hb) glucosilada es un parámetro importante en el control de los niveles de glucosa en personas diabéticas. La glucosilación se liga lentamente a la Hb A formando el subtipo HbA1c. La tecnología más utilizada para su cuantificación es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); los valores son expresos en porcentaje de la Hb A calculada según la fórmula ($100 \times \text{HbA1c} / (\text{HbA} + \text{HbA1c})$).

Con base en estos datos, es previsible que la Hb A1c de individuos con variantes de Hb no pueda ser cuantificada con esta metodología. Por otra parte, la cuantificación de Hb Hb F por técnicas de HPLC puede ser confundida en presencia de Hb A1c elevada. En estos cromatogramas se detectan productos metabólicos de la Hb A, picos P2 y P3, en que P2 suele corresponder a Hb A1c.

Objetivos: a) Evaluar la injerencia de las variantes de Hb más comunes en el cálculo de Hb A1c por HPLC; b) verificar el significado de la fracción P2 en el perfil de Hbs del HPLC β Tal Short Program[®], equipo Variant II[®] BioRad.

Metodología: Muestras de sangre periférica, cogidas en EDTA. Cuantificación de la Hb A1c por HPLC Hemoglobin A1c Program[®], Bio-Rad, en 44 muestras de: 6 portadores de Hb S, 5 portadores de Hb Lepore, 5 Hb SS, 1 Hb SC, 1 β^{thal} /HbN-Baltimore, 4 Hbs inestables (2 Hb Köln, 1 Hb Sabine, 1 Hb Génova), 20 individuos con Hb F elevada (2,2-13,7%). Cuantificación de las diferentes fracciones de Hb por HPLC β Tal Short Program[®] en 150 muestras con diferentes niveles de HbA1c.

Resultados: La presencia de HbS o Hb Lepore en heterocigota y la HbF elevada no interfiere en la determinación de la Hb A1c (normal: 3,9-6,1%). Los individuos SS y SC presentan valores de HbA_{1c} de 13 a 40%, el individuo β^{thal} /HbN-Baltimore presenta HbA_{1c} de 40%; los portadores de Hbs inestables presentan HbA1c más bajas (HbA_{1c}: 1,1%). El estudio comparativo entre los valores de HbA1c y la fracción P2 ha confirmado una correlación directa entre ellos. Un valor de P2 > 6,1% indica una determinación de HbA1c superior a lo normal.

Conclusiones: Este estudio demostró que la cuantificación de Hb A1c, por HPLC Hemoglobin A1c Program[®], no es posible en muestras sin Hb A o en presencia de HbA en asociación con Hbs inestables (Hb Köln, Hb Sabine o Hb Génova). En éstas la HbA1c está infravalorada. La determinación de HbA1c en muestras con HbA junto con Hb F, Hb S o Hb Lepore es confiable. Cuando, en la realización del estudio de Hbs por HPLC β Tal Short Program[®], la fracción P2 es elevada, debe ser investigada una diabetes.

ANEMIA HEMOLÍTICA SEVERA POR UNA HEMOGLOBINOPATÍA INESTABLE DE NOVO (HB PERTH)

P-006

Arrizabalaga B^[a], Erquiaga S^[a], Aragues P^[a], Hernández L^[a],
 Fernández-Teijeiro A^[b], Uranga MT^[c], Bento C^[d]
 Servicios de ^[a]Hematología, ^[b]Pediatría, Hospital de Cruces, Baracaldo.
 Servicio de Hematología, ^[c]Hospital Donostia, San Sebastián.
^[d]Centro Hospitalar de Coimbra (Portugal)

Introducción: Las Hb inestables presentan una estructura alterada que precipita en el hematíe formando cuerpos de Heinz. Su herencia es autosómica dominante y su expresividad clínica variable. Se presenta un paciente con una mutación *de novo* de Hb inestable.

Método: Varón de 3 años, sin antecedentes familiares que presenta una anemia hemolítica y esplenomegalia con requerimientos transfusionales. Hb 3,6 gr/dl, VCM 86fl, HCM 29pg, ret 23%. Anisocitosis, anisocromia, policromatofilia, esferocitos 1-2% y punteado basófilo frecuente.

En el *propositus* y padres se realizó: electroforesis Hb (pH 8,6), IEF, HPLC, Hb A2, Hb F, test de estabilidad (isopropanol, calor), cuerpos de inclusión tras incubación con azul cresil brillante, y análisis molecular por secuenciación de los productos de amplificación por PCR del gen β de la globina.

Resultados: No se objetivaron alteraciones en la electroforesis, IEF ni HPLC. C. de inclusión y test estabilidad (calor): Positivos. Estudio molecular: Se observó una sustitución T \rightarrow C en la segunda base del codón 32 del exón 1 del gen. Esta mutación determina un cambio de leucina por prolina en la cadena β . El estudio molecular en ambos padres fue normal.

Conclusión: 1. Se trata de un paciente heterocigoto para Hb Perth (también conocida como Abraham Lincoln y Kobe) β 32 (B14) Leu \rightarrow Pro. 2. Técnicas básicas en el estudio de Hb (C. de inclusión, pruebas de estabilidad) son esenciales para aproximar el diagnóstico. 3. Este caso representa el primero descrito en España de Hb Perth.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN ESPAÑA. DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA

P-005

Ropero P^[a], González FA^[a], Hernández A^[a], Sánchez H^[a], Cela E^[b],
 Villegas A^[a]

^[a]Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

^[b]Servicio de Onco-Hematología Pediátrica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Las enfermedades hereditarias relacionadas con la hemoglobina son las alteraciones monogénicas más comunes y la causa del mayor y principal problema de salud pública en muchas partes del mundo (Sudeste Asiático, Oriente Medio, Mediterráneo, subcontinente indio, África y el Caribe). Aproximadamente 250 millones de personas, más del 4,5% de la población mundial, son potencialmente portadores de una hemoglobina patológica.

Los programas de prevención de nuevos nacimientos con estos tipos de síndromes severos se basan principalmente en un cribado poblacional, en la educación y asesoramiento de las parejas portadoras seguido de un diagnóstico prenatal e interrupción del embarazo cuando el feto se vea afectado (homocigoto).

En este trabajo recogemos la experiencia desde el año 1996 del Grupo Español de eritropatología relacionada con el diagnóstico prenatal de hemoglobinopatías estructurales y talasemias en España.

Desde ese año, 36 parejas no relacionadas entre sí, portadoras de β -talasemia o Hb S nos han solicitado asesoramiento genético y un posterior diagnóstico prenatal. Se produjeron 3 abortos espontáneos (8,3%), 6 interrupciones de embarazo por homocigocidad o doble heterocigocidad (16,7%) y un caso de contaminación materna (2,8%).

En todos los casos las mutaciones de ambos progenitores fueron identificadas y el diagnóstico prenatal pudo ser completado en el 97,2% de los casos (35).

En nuestra experiencia, en relación con las hemoglobinopatías (talasemias y anemia falciforme) lo ideal para poder dar un buen consejo genético es identificar la alteración molecular en los progenitores antes del primer embarazo. Esto permitirá un diagnóstico prenatal precoz durante el primer trimestre y en caso de un resultado positivo realizar la interrupción temprana del embarazo sin riesgos, al mismo tiempo si hubiera sospecha de contaminación materna, problemas con la obtención del ADN fetal o con las técnicas de biología molecular se podría repetir la BVC o realizar una amniocentesis.

Estos resultados vienen a confirmar que el asesoramiento genético es uno de los programas de prevención que presenta mayor éxito en la reducción de la frecuencia de enfermos con talasemia mayor y anemia falciforme, presentando a su vez una relación coste-efectividad mejor que el tratamiento clínico de pacientes con enfermedad severa.

HEMOGLOBINA MOZAMBIQUE ALFA1CD77 PRO-HIS (CCC-CAC): UNA NUEVA VARIANTE DE LAS CADENAS ALFAGLOBÍNICAS

P-007

Bento C, Capelo R, Rebelo U, Relvas L, Alves Pereira A, Ribeiro ML
 Servicio de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

Las hemoglobinopatías más frecuentes en las poblaciones africanas son la variante HbS y la talasemia por delección de uno de los genes alfa ($\alpha^{-3,7}$). En resultado de existencia de cuatro genes α en cada individuo, las variantes de Hb resultantes de mutaciones puntuales en uno de los genes α suelen ser detectadas más frecuentemente en programas de rastreo o cuando aparecen asociadas a otra hemoglobinopatía.

Caso clínico: Mujer de 29 años, originaria de Mozambique, estudiada en un rastreo de hemoglobinopatías dirigido a mujeres embarazadas y jóvenes de la región central de Portugal. En el estudio de hemoglobinas por HPLC se observó una Hb anómala eluyendo con la Hb A₂ (26%) y en isoelectrofoque (IEF) se detectó una banda anormal localizada entre las bandas de Hb A y de HbF.

Métodos: Muestras de sangre en EDTA; Hb A₂ y Hb F cuantificadas por HPLC en el β Tal Short Program, Variant II BioRad. Confirmación de la variante por IEF. Delecciones más comunes en los genes de las cadenas α por GAP-PCR; identificación de variante de Hb por secuenciación de los genes alfa- y β -globínicos.

Resultados: Parámetros hematológicos y bioquímicos en tabla. Los estudios de Hb y la secuenciación del gen $\alpha 1$ reveló una variante de Hb debida a la mutación CD77 CCC-CAC (Pro-His). Se encontró la delección α -alfa^{3,7} en heterocigota en el *propositus* y su hermano y en homocigota en la madre. El estudio de los genes alfa2 y β fue normal.

	Propositus	Madre	Padre	Hermano
Hb (g/dL)	12,3	9,7	12,5	13
RBC (10 ⁹ /L)	4,72	4,41	4,79	5,16
VCM (fl)	80	70,5	79	77
HCM (pg)	26	22	26	25
Hb A ₂ (%)	A ₂ + X = 27	2,8	A ₂ + X = 21	A ₂ + X = 27
Hb F (%)	0,4	0,3	0,5	0,4
IEF	AXA ₂	AA ₂	AXA ₂	AXA ₂

Comentarios: Ésta es la primera descripción de la mutación CD77 CCC-CAC en el gen $\alpha 1$, que fue denominada Hb Mozambique por el origen de esta familia. Los datos no son suficientes para evaluar la influencia de esta variante en el fenotipo: los parámetros del *propositus* y hermano corresponden al esperado para la heterocigota $\alpha^{-3,7}$, todavía, el padre, con parámetros semejantes, no tiene alteraciones en los otros genes α . Una mutación Pro-Arg descrita en el CD77 del gen alfa no cursa con alteración de los parámetros hematológicos.

ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE TALASEMIAS DISTRIBUIDA POR ZONAS DE SALUD EN UN ÁREA DE MURCIA**P-008**

Berenguer M^[a], Salido E^[a], Ortega N^[b], G.ª-Hernández AM^[a], Antolino M^[a], Monserrat J^[a], Majado M, Moraleda JM^[a], Morales A^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología, ^[b]Medicina Interna.
 Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Las talasemias son patologías de elevada prevalencia en la región de Murcia, siendo la más frecuente la β -talasemia, seguida de la $\delta\beta$ -talasemia.

Objetivos: Analizar la incidencia de β y $\delta\beta$ talasemia en el área de salud que engloba nuestro centro dentro de la región de Murcia, así como evaluar si existe mayor frecuencia de aparición de alguna de las patologías en una determinada zona, agrupándolas por zonas de salud.

Material y métodos: Hemos recogido los nuevos casos de β y $\delta\beta$ talasemias diagnosticadas desde atención primaria durante 6 años (desde 2002 a 2007) en el área I de la Región, agrupadas por zonas básicas de salud (un total de 14) y, del total, hemos calculado el porcentaje con respecto a la población de cada zona básica de salud. Esto nos orienta acerca de la prevalencia de dichas patologías en cada zona.

Resultados y conclusión: Los resultados se observan en la siguiente tabla:

	β -tal (%)	$\delta\beta$ -tal (%)
Algezares	0,161	0,182
El Palmar	0,177	0,006
Campo de Cartagena	0,476	0,077
Alhama	0,064	0,044
La Nora	0,107	0,027
Alcant. Casco	0,116	0,036
Alcant-Sang	0,077	0,0298
Mu-san Andrés	0,126	0,050
Mula	0,135	0,014
Nonduermas	0,156	0,009
Aljucer	0,093	0,0399
Espinardo	0,320	0,054
La Alberca	0,129	0,053
Sang La Verde	0,102	0,182
Total	0,148	0,048

Podemos ver que la distribución no es homogénea y que existen zonas con una prevalencia muy superior a la media de nuestra área.

TALASEMIA DEBIDA A GRANDES DELECCIONES EN LOS CLUSTERS DE LOS GENES ALFA- O BETAGLOBÍNICOS. CARACTERIZACIÓN DE CUATRO CASOS PORTUGUESES POR TÉCNICAS DE MLPA**P-010**

Bento C, Rebelo U, Relvas L, Branco A, Cevadinha G, Ribeiro ML
 Servicio de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

La identificación de mutaciones en los genes globínicos está indicada para establecer el pronóstico en pacientes con formas graves o intermedias de talasemia, en cápsulas de portadores para consejo genético y diagnóstico prenatal y para caracterización genética de poblaciones. El estudio de las grandes deleciones en los clúster de los genes alfa y beta globínicos por MLPA (*multiple ligation-dependent probe amplification*) ha permitido el diagnóstico en muchos de los casos de talasemias no filiadas.

Presentamos cuatro casos clínicos de talasemia en los cuales la metodología de MLPA fue fundamental para aclarar el diagnóstico.

Caso 1: Niña de 4 años con enfermedad de la HbH-esplenomegalia, anemia con acentuada hipocromía y microcitosis desde el nacimiento, reticulocitosis, inclusiones de HbH. Su padre presentaba parámetros hematológicos normales y su madre ligera hipocromía y microcitosis debida a heterocigotía para la deleción alfa 3,7.

Caso 2: Recién nacido con anemia hemolítica grave, dependiente de transfusiones a partir del primer mes de vida. Sin variantes de Hb detectadas por HPLC o IEF, descartadas las causas más frecuentes de anemia hemolítica congénita. Madre con anemia, hipocromía y microcitosis (Hb10,4 g/dL, MCV 65 fL; MCH 23 pg) y HbA₂ y HbF normales, padre con parámetros normales.

Caso 3: Niña de 3 años con anemia ligera, hipocromía y microcítica desde los 4 meses de edad (Hb 10,7g/dL, MCV 58 fL; MCH 20pg); HbA₂ y HbF normales. Los parámetros hematológicos del padre eran semejantes y los de la madre eran normales.

Caso 4: Joven de 15 años con anemia, hipocromía y microcitosis (Hb 10,5g/dL, MCV 68 fL; MCH 21pg). Madre y hermano con parámetros semejantes. Cuantificación de HbA₂ 3,4% y HbF 13%. No presentaba las deleciones alfa o delta beta más comunes.

Metodología: Cuantificación de Hbs y pesquisa de variantes por HPLC. GAP-PCR y secuenciación de los genes globínicos. MLPA (MRC-Holland).

Resultados: La metodología usada permitió la identificación de heterocigotía compuesta $-\alpha^{3,7}$ y una grande deleción englobando todo el clúster alfa resultando en enfermedad de HbH en el caso 1. En los casos 2 y 3 se identificó una misma grande deleción de todo el clúster de los genes beta, desde el LCR hasta la región 3' del gen beta. La deleción detectada en el caso 4 engloba los genes gama A, delta y beta.

Conclusiones: Los casos no filiados de microcitosis con HbA₂ normalmente pueden ser debidas a grandes deleciones en los clústers globínicos alfa o beta. La metodología de MLPA es simple y permite un diagnóstico rápido de estos casos. (Agradecimientos: Dr. Giordano PC., Leiden University, Holland).

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE DOS NUEVAS MUTACIONES DE ALFATALASEMIA**P-009**

Villegas A, Anguita E, González FA, Ropero P, Hernández A, Sánchez H, Paúl R, Benavente C
 Grupo Español de Eritropatología. Servicio de Hematología.
 Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La pérdida de dos genes alfa en un mismo alelo produce el cuadro clínico de alfa⁰ talasemia.

Alrededor de 50 mutaciones de alfa⁰ talasemia se han descrito en la literatura, algunas afectan a miles de individuos y otras son específicas de una determinada familia.

Objetivo: La caracterización de 2 nuevas mutaciones de alfa⁰ talasemia en dos diferentes familias. El propositus de una de ellas, presenta enfermedad de la Hb H.

Métodos: En ambas familias existe moderada anemia con microcitosis e hipocromía y cuerpos de inclusión de Hb H.

Para el estudio molecular se emplearon la PCR y las técnicas de Southern Blot con varias enzimas y las sondas alfa, zeta, 3'HVR y 5'HVR.

La caracterización de los puntos de ruptura se realizó por Southern, PCR e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), en una línea celular híbrida humana/murina.

Resultados y discusión: En la 1.ª familia, 3 miembros de 3 generaciones están afectadas: abuelo, padre y nieto con alfa⁰ talasemia heterocigótica. En la 2.ª, la madre presenta alfa⁰ y el padre -alfa^{3,7}/alfaalfa. El propositus enfermedad de la Hb H.

Caracterización molecular: en la 1.ª familia el estudio por PCR en el extremo telomérico mostró un área para la deleción de aproximadamente 3 kb. La combinación de Southern Blot y PCR permitió acotar la deleción en el extremo centromérico 3'HVR, dejando una incertidumbre de ~1.5 kb. La deleción ($-\alpha^{EP}$) es de aproximadamente 80 kb con el punto de ruptura 5' en la coordenada +100 (± 3 kb), mientras que el extremo 3'HVR se sitúa en la coordenada 178 ± 750 bp.

La 2.ª deleción ($-\alpha^{CP}$) es más extensa, con pérdida de 145 kb, situándose la deleción en el extremo 5' entre las coordenadas 34 y 37, respetando por lo tanto el telómero. En la región centromérica el punto de ruptura se sitúa como la anterior en la coordenada 178 $\pm 0,75$ kb. Tanto la paciente como su madre, no presentan dismorfas y su inteligencia es normal.

Ambas mutaciones fueron estudiadas con sondas MLPA sin que se puedan determinar con precisión los extremos 5'HVR y 3'HVR. En ambas mutaciones se deleccionaron ambos genes alfa, en el gen α y la región HS40.

La identificación exacta de estas deleciones es esencial para determinar la función de los genes alfa con vistas a un posible diagnóstico genético.

PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA DIAGNOSED BY FLOW CYTOMETRY. A REVIEW FROM 2003 TO 2007 IN HOSPITAL SÃO JOÃO**P-011**

Marques C^[a], Botelho-Moniz E^[a], Cardoso MJ^[a], Guimarães JT^[a,b], Magalhães C^[a], Reis C^[a], Silva S^[a]

^[a]Servicio de Patología Clínica. Hospital de São João. Porto (Portugal). ^[b]Servicio de Bioquímica (U-38). Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Portugal

Objective: A statistical study of the number of cases of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) diagnosed by Flow Cytometry (FC) during a period of five years.

Introduction: PNH is a rare, acquired clonal disorder in which patients have complement-mediated hemolytic anemia. A propensity toward venous thromboses and cytopenias due to bone marrow failure complete the triad of clinical symptoms. PNH is the result of a somatic mutation arising in the pig-a gene of the hematopoietic stem cell. This causes a change in the biosynthetic pathway of glycosyl phosphatidylinositol (GPI) moieties, which anchor various proteins on the cell surface following posttranslational modification. FC is considered the gold standard for the detection of GPI-deficient blood cells.

Material and methods: We evaluated 229 peripheral blood samples of patients with suspected PNH. We studied three lineages of cells: erythrocytes (CD55, CD59), neutrophils (CD16, CD24, CD87) and monocytes (CD14, CD48, CD87). These samples were treated according to a standard protocol, acquired in the flow cytometer Facs Calibur® with the 'Cell Quest' program and analysed with the 'Paint-a Gate' PRO software.

Results: We analysed 229 samples, 87 (38%) male and 142 (62%) female; 14 (6.11%) were positive for PNH clone research and 215 (93.89%) were negative. We found 5 (2.18%) male and 9 (3.93%) female positive results for PNH diagnosis. The positive rate was 5.75% in the male group and 6.34% in the female group. The average age for a positive result was 47.8 in male and 40 in female.

Conclusion: The study of erythrocytes, neutrophils and monocytes cell markers by FC is a useful technique for the detection and quantification of the PNH clone.

DARBEPOETÍN-ALFA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA: UN ESTUDIO EN PRÁCTICA CLÍNICA**P-012**

Martin de Segovia JM^[a], Fernández de Sevilla A^[b], Bello JL^[c], Mayans JM^[d], Real E^[e], Romero E^[f], Lorenzo I^[g], Gasquet JA^[h], Alegre A^[i]
 Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Montecelo. Pontevedra. ^[b]Institut Català d' Oncologia. Barcelona. ^[c]Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. ^[d]Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ^[e]Hospital de Xativa. Valencia. ^[f]Hospital Arquitecto Marqués. A Coruña. ^[g]Departamento Médico. Amgen. Barcelona. ^[h]Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: Las Guías de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recomiendan el uso de los agentes eritropoyéticos en pacientes con anemia inducida por quimioterapia (AIQ) con el objetivo de mejorar la calidad de vida y disminuir los requerimientos transfusionales. El presente estudio tiene como objetivo describir el patrón de uso de darbepoetina alfa (DA) en pacientes (ptes.) con neoplasias no mieloides y AIQ, dentro del contexto de la práctica clínica habitual.

Metodología: Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo, realizado en 58 centros en España. Ptes.: ≥ 18 años, diagnosticados de neoplasia no mieloides y tratados con quimioterapia y DA entre octubre del 2005 y octubre del 2006. Se recogieron datos demográficos y características clínicas, quimioterapia y radioterapia, administración de DA, transfusiones y niveles de hemoglobina (Hb) desde el inicio del tratamiento con DA hasta un máximo de 16 semanas o la interrupción del tratamiento. Se analizaron los datos de los primeros 78 ptes. con enfermedad linfoproliferativa incluidos en el estudio.

Resultados: La edad mediana fue de 73,3 años (rango: 30,6-88,1), el 60,3% eran mujeres, ECOG 0-1 el 58,9% y ECOG 2 el 26,9%, un 38,5% con antecedentes previos de enfermedad cardíaca y/o vascular periférica. Un 70,5% presentaba estadios III/IV en el momento de la inclusión. En relación al tumor primario, el 50% correspondía a linfoma no Hodgkin, el 39,7% mieloma múltiple, el 6,4% leucemia linfática crónica y el 2,6% enfermedad de Hodgkin. El 55,1% de los pacientes no había recibido tratamiento previo para su enfermedad. Al inicio del tratamiento con DA la Hb media fue de 9,67 g/dl (DE 1,17). El 68,0% de los pacientes tenían niveles basales de Hb entre 9-11 g/dl; con un 10,3% con Hb < 8 g/dl. DA se administró una mediana de 12,6 semanas (rango: 0,1-16), siendo la pauta semanal de 150 microgramos la más utilizada (60,0%). El 76,0% de los pacientes alcanzaron respuesta hematopoyética (definida como un incremento de Hb ≥ 2 g/dl o niveles de Hb ≥ 12 g/dl en ausencia de transfusiones en los 28 días previos). Un total de 16 pacientes (20,5%) requirieron recibir transfusiones de hematíes desde la semana 5 al final del periodo de observación. La terapia con DA fue bien tolerada en general. En tres pacientes (3,84%) se objetivó un acontecimiento adverso que podría relacionarse con el fármaco (eventos tromboembólicos).

Conclusiones: Según los resultados preliminares obtenidos en este estudio, el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia con DA en diferentes neoplasias hematológicas resultó efectivo y bien tolerado en su uso en el marco de la práctica clínica habitual.

PAPEL DE LA HEPCIDINA Y LA HEMOJUVELINA EN LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA**P-014**

González FA^[a], Ropero P^[a], Peña A^[a], Pérez C^[a], Arroyo-Pardo E^[b], Baeza Richer C^[b], Villegas A^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ^[b]Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria. Facultad de Medicina (UCM). Madrid

Introducción: La hemocromatosis hereditaria (HH) es una de las alteraciones genéticas (enfermedades autosómicas recesivas) más frecuentes en Europa. Se caracteriza por una sobrecarga de hierro que determina diferentes complicaciones a nivel hepático, cardíaco y endocrino. Más del 80% de los casos son debidos a la mutación C282Y del gen HFE en estado homocigoto y una proporción menor son causados por la asociación de esta mutación con otras en el gen HFE como la H63D, etc. No obstante, sólo una pequeña proporción de los sujetos con estas alteraciones genéticas terminan desarrollando una sobrecarga de hierro significativa por lo que otros factores genéticos y ambientales participan en el desarrollo de la enfermedad. Recientemente se ha demostrado que la mayoría de los pacientes presentan niveles disminuidos de la hepcidina (HAMP), describiéndose algunos casos de HH juvenil por mutaciones en el gen de la hepcidina y hemojuvelina.

Objetivo: Valorar la existencia de alteraciones en los genes de la hepcidina y la hemojuvelina en pacientes remitidos a nuestro laboratorio por sobrecarga de hierro con alteraciones en el gen HFE y si éstas pueden influir en el grado de la sobrecarga.

Materiales: Se han estudiado 101 pacientes que presentaban un patrón del metabolismo del hierro de sobrecarga: 25 eran C282Y homocigotos; 31 eran dobles heterocigotos C282Y/H63D; 31 H63D homocigotos; y 35 casos no presentaban las mutaciones C282Y y H63D.

Métodos: Se analizó el gen HAMP en busca de mutaciones mediante SSCP (Single Stranded Conformation Polymorphism) en un secuenciador ALF (Pharmacia). Los cuatro exones de la hemojuvelina fueron estudiados en un secuenciador 310 ABI PRISM Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

Resultados y comentarios: No hemos encontrado ningún caso con alteraciones en los genes de la hepcidina y la hemojuvelina por lo que pese a que la hepcidina juega un papel central en el metabolismo del hierro y en la mayoría de los casos con HH está disminuida, no parece que esta disminución esté determinada por mutaciones en las regiones exónicas en dichos genes.

OPTIMIZACIÓN DEL USO DE AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYETINA (ARE) EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS Y ANEMIA EN TRATAMIENTO ACTIVO CON QUIMIOTERAPIA BASADO EN VALOR BASAL DE LA ERITROPOYETINA Y HEMOGLOBINA RETICULOCITARIA (RET-HE)**P-013**

Armellini A, Fonseca E, Adansa JC, Gómez Bernal A, Del Barco E, García R, López Castro R, Martín T, Cruz Hernández JJ
 Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Introducción: Los ARE están indicados en la anemia de tumores sólidos (TS) siempre que estén en tratamiento activo con quimioterapia o radioterapia. La respuesta al tratamiento es muy variable debido a factores como el déficit funcional del hierro (DFF), siendo responsable de un número importante de fracasos. Como es un problema tratable, su detección temprana permitiría optimizar el uso de ARE en la práctica clínica. El nivel de la Ret-he no sólo es útil para el diagnóstico de DFF, sino que podría ser utilizado como un parámetro de predicción de respuesta.

Objetivos: Evaluar qué pacientes tratados con ARE presentan DFF y anticipar su manejo terapéutico. Determinar si el nivel de Epo basal y la Ret-he predicen la respuesta hemoglobinica en pacientes con TS tratados con ARE.

Métodos: Se utilizaron dos contadores automáticos [Sysmex XE-2100 (Roche) y AD-VIA® 2120 Hematology System (Bayer Diagnostic)]. El DFF fue definido usando el algoritmo de Thomas Plot. La evaluación se realizó antes del tratamiento y a la 1.^a, 3.^a, 6.^a y 12.^a semana de su comienzo. La respuesta fue definida como incremento de Hb mayor a 2 g/dl con respecto al valor basal en ausencia de transfusión. También se definió como respuesta muy temprana (3.^a semana), temprana (6.^a semana) y global (12.^a semana). Pacientes: Pacientes diagnosticados de Hb con anemia (sintomática o $\leq 10,5$ g/dl) con enfermedad metastásica y en tratamiento activo con quimioterapia. Recibieron darbepoetina alfa o epoetina beta en dosis estándar.

Materiales: 30 pacientes (15 mujeres y 15 hombres) con 63 ± 12 años de edad media y diagnóstico: cán. microcítico de pulmón (n = 5), cán. epidermoide de pulmón (n = 5), cán. de mama (n = 7), ADC de ovario (n = 5), ADC colon (n = 5), ADC próstata (n = 3). Dieciséis recibieron epoetina beta y catorce darbepoetina.

Resultados: Aunque hasta el momento de los pacientes incluidos aún no han finalizado el estudio, la respuesta al tratamiento con ARE fue del 50 y 56,7% a la 3.^a y 6.^a semana de su inicio. Siendo los datos preliminares, se observó que los pacientes con respuesta muy precoz favorable mostraron una Ret-he inicial mayor que los no respondedores. Así, el 63,21% de los pacientes respondedores tenían una Ret-he > 32 pg, mientras que este porcentaje fue el 36,8% en los no respondedores (p = 0,06). Esto se correlacionó con el DFF ya que hasta un 57,7% de los pacientes sin DFF ya habían respondido a la 3.^a semana, frente a un 42,4% de los que sí presentaron DFF que no respondieron. El nivel de Epo basal se correlacionó con el grado de respuesta, los pacientes con niveles de Epo basal (< 40 mU/ml) presentaron un mayor porcentaje de respuesta (78,6%), p = 0,028.

Conclusiones: La Ret-he es un método sensible y preciso para detectar DFF en pacientes con TS bajo tratamiento con ARE. La respuesta de una Ret-he elevada en el momento de iniciar el tratamiento con ARE parece ser un predictor de respuesta favorable al tratamiento.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: MUTACIONES DEL GEN HFE EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA**P-015**

Esteso M^[a], Simarro E^[a], Valdés MJ^[a], Marín A^[a], Ontañón J^[b], Rada R^[b], Santiago J^[a], Ruiz F^[a], Navarro L^[a], Gómez JC^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología, ^[b]Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Introducción: La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad con una herencia autosómica recesiva ligada al gen HFE (cromosoma 6) y se caracteriza por un aumento de la absorción intestinal de hierro. Dos mutaciones puntuales se han identificado y relacionado con la mayor parte de los casos: C282Y y H63D. Una tercera, S65C, se asocia con una leve a moderada acumulación de hierro.

Objetivos: Determinar la incidencia de las mutaciones genéticas del gen HFE en una población de pacientes de la provincia de Albacete que presentan sobrecarga de Fe y evaluar la relación entre las distintas mutaciones del gen HFE con los parámetros bioquímicos de sobrecarga férrica.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de 932 pacientes con sospecha de HH a los que se les realizó análisis genotípico: detección de las mutaciones mediante un método de extensión de un único nucleótido y fenotípico: determinaciones bioquímicas de Fe por colorimetría, ferritina y transferrina por inmunoturbidimetría.

Resultados: 242 pacientes (190 hombres y 52 mujeres) presentaban IST $\geq 45\%$ y ferritina ≥ 400 $\mu\text{g/l}$, de los que 62 (25%) no presentaron ninguna mutación, 12 (5%) fueron homocigotos (homo) para la mutación C282Y y 29 pacientes (12%) eran heterocigotos (hetero) dobles (C282Y/H63D). Por lo tanto, el 17% (41 de 242 pacientes) presentaba las mutaciones genéticas diagnósticas de HH. Para el resto de mutaciones, 32% fueron hetero para la H63D y un 14% homo para la misma mutación. Genotipos genHFE y medias IST, Fe, ferritina y transferrina en los 932 pacientes:

	N.º pacientes	IST (%)	Fe ($\mu\text{g/dl}$)	Ferritina (ng/dl)	Transferrina (mg/dl)
Normal	330	39,4	117	634,3	246,4
C282Y/C282Y	19	68,8	162,4	1031,6	211
C282Y/H63D	58	49,8	144	539,6	227,9
H63D/H63D	74	41,8	126,5	494,3	238,1
S65C heter	30	39	123	424,2	250

Los índices ferrocéntricos son significativamente mayores en pacientes homo y dobles heter para las mutaciones C282Y y H63D.

En relación con la mutación C282Y encontramos diferencias significativas en el nivel de Fe y el IST (p < 0,01) entre los homo y el resto. También en el nivel de ferritina entre homo y heter y el nivel de transferrina entre homo y normales. En la mutación C282Y/H63D las diferencias son significativas con respecto a los normales en todas las determinaciones excepto en la transferrina. En la S65C heter la transferrina tiene valores más altos que los normales.

Conclusiones: En nuestro estudio observamos mayor prevalencia de la forma heterocigota doble (C282Y/H63D) sobre la homocigota C282Y.

El análisis genético debe proponerse únicamente a sujetos que presentan sobrecarga de hierro bioquímica o en el contexto de estudios familiares. La mutación H63D en homocigosis no lleva asociada un aumento significativo en el IST ni en ningún otro parámetro bioquímico de sobrecarga férrica en nuestra población. De la mutación S65C encontramos muy pocos casos, todos en heterocigosis.

IMPLICACIÓN DE LA MUTACIONES C282Y Y H63D DEL GEN HFE EN EL ESTUDIO DE LA HIPERFERRITINEMIA **P-016**

García-Fernández S^[a], Pozas Mañas MA^[a], Del Moreno Castillo P^[a], Alonso Fernández A^[b], García García-Lescun C^[b], Ramírez Mendoza E^[b], ElKnaichi F^[b]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Análisis Clínicos.
 Hospital Infancia Elena. Valdemoro (Madrid)

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno en relación al metabolismo del hierro, con aumento en la absorción a nivel intestinal y progresivo acumulo a nivel de tejidos. La mayor parte de los casos se deben sobre todo a mutaciones localizadas en el gen HFE del brazo corto del cromosoma 6, relacionadas con 2 tipos de mutaciones: C282Y y H63D, aunque hay descritas algunas más. La prevalencia de la mutación C282Y es más elevada en pacientes del norte de Europa, y está claramente implicada en la hemocromatosis hereditaria en su forma homocigota o como doble heterocigoto junto a H63D (C282Y/H63D), siendo en estos últimos casos una presentación más moderada de enfermedad. En nuestro medio la mutación H63D es la más frecuente, con una estimación de frecuencia alélica del 22%.

Material y métodos: Se estudiaron las mutaciones C282Y e H63D del gen HFE en pacientes que presentaban hiperferritinemia (nivel de ferritina superior a 350 ng/ml o alteración a otro nivel del perfil férrico). Se analizó el valor de la hemoglobina, el área de distribución eritrocitaria, el índice de saturación de transferrina y las cifras de transaminasas.

Resultados: Se estudiaron 20 pacientes desde el inicio del hospital (3 meses) que presentaban los siguientes resultados: 7 pacientes resultaron portadores heterocigotos para la mutación H63D del gen HFE, 3 fueron portadores homocigotos, 1 paciente resultó portador heterocigoto para la mutación C282Y del gen HFE, 1 paciente era portador doble heterocigoto para las mutaciones C282Y/H63D y 8 pacientes no presentaban mutación alguna. La media de ferritina en los pacientes negativos para la mutación era de 902 ng/ml (rango 343-1294), en los portadores heterocigotos H63D era de 594 ng/ml (rango 33-1075), y en los portadores homocigotos H63D era de 965 (rango 738-1081). En los pacientes heterocigotos para la mutación C282Y el nivel de ferritina era de 1294 ng/ml y en el paciente doble heterocigoto para C282Y/H63D el nivel de ferritina era de 1075 ng/ml.

Conclusión: La frecuencia de la mutación H63D del gen HFE en los enfermos con hiperferritinemia fue concordante con la población normal. El manejo de estos pacientes supone control del nivel de ferritina para evitar daño hepático a medio plazo. El manejo consiste en flebotomías continuas, según la tolerancia del paciente a este procedimiento, con el fin de reducir el nivel de ferritina.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTI-CD20 PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA REFRACTARIA O EN RECAÍDA **P-018**

De la Rubia J^[a], Moscardó F^[a], Gómez MJ^[b], Guardia R^[c], Rodríguez P^[d], Zamora C^[e], Debén C^[f], Goterri R^[g], López R^[h], Peña F^[i], Pujol M^[j], Del Río J^[k]
^[a]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[b]Hospital de Móstoles. Madrid. ^[c]ICO. Gerona. ^[d]Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^[e]Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ^[f]Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. ^[g]Hospital Clínico. Valencia. ^[h]Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ^[i]Hospital do Meixoeiro. Vigo. ^[j]Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^[k]Hospital de Lugo

Introducción: A pesar del tratamiento recambios plasmáticos terapéuticos (RPT), cerca de un tercio de los pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) recaen y una proporción similar acaban presentando una enfermedad refractaria, no existiendo un tratamiento uniforme para estos pacientes. Datos preliminares sugieren que el tratamiento con anti-CD20 puede ser útil en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Presentamos los resultados de un estudio retrospectivo, multicéntrico, de tratamiento con anti-CD20 en 18 pacientes (13 M/5H; edad mediana, 44 años, extremos, 24-72) con PTT idiopática refractaria o en recaída procedentes de 11 hospitales. Todos los pacientes llevaron tratamiento con RPT diarios y corticoides para el episodio agudo, 8 habían recibido vincristina y dos habían sido esplenectomizados. La dosis empleada de anti-CD20 fue de 375 mg/m²/semana durante una mediana de 4 semanas (extremos, 1-8).

Resultados: En el 61% de los casos se trataba del primer episodio de PTT. Al diagnóstico, la mediana de plaquetas, hemoglobina y LDH fue de 16 x 10⁹/L, 10,2 g/dL y 1651 UI/L, respectivamente. Cinco pacientes (28%) presentaron alteraciones neurológicas, tres (17%) fracaso renal y dos (11%) fiebre. El anti-CD20 se inició con una mediana de 16 días (extremos, 7-53) desde el inicio de los RPT y el tratamiento se administró de forma combinada con los RPT en el 85% de los casos. Dieciséis pacientes (90%) respondieron al anti-CD20 alcanzando remisión completa. Los dos pacientes que no respondieron fallecieron como causa de la PTT y uno de ellos sólo recibió una dosis de tratamiento dos días antes del fallecimiento. La mediana a la respuesta desde el inicio del tratamiento con anti-CD20 fue de 21 días (extremos, 2-35). Cinco (31%) de los 16 pacientes que respondieron han recidivado y dos pacientes (11%) han fallecido al momento de la última visita. El tratamiento fue bien tolerado y sólo tres pacientes (17%) experimentaron reacciones leves relacionadas con la infusión.

Conclusión: En pacientes con PTT idiopática refractaria o en recaída la administración de anti-CD20 parece un tratamiento bien tolerado y acompañado de una elevada tasa de respuestas.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE ANTI-CD20 EN PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA Y ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE REFRACTARIAS A TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE PRIMERA LÍNEA **P-017**

Cardesa R, Ríos E, Alonso D, Urbano A, Espigado I
 Servicio de Hematología.
 Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: el tratamiento clásico de la PTI y AHAI resistentes a 1.ª línea de tratamiento es la esplenectomía. Datos recientes sugieren que rituximab (R) es también efectivo y que por su escasa toxicidad podría ser más seguro que la esplenectomía.

Objetivo: evaluar eficacia y toxicidad de R como tratamiento de 2.ª línea en pacientes con PTI y AHAI resistentes a 1.ª línea.

Pacientes y métodos: se analizaron 10 pacientes de entre 30-80 años, 7 PTI y 3 AHAI. Todos recibieron al menos 2 líneas de tratamiento previa administración de R.

Resultados: ver tabla.

Conclusiones: R puede ser eficaz en PTI y AHAI resistentes a 2 líneas de tratamiento, con toxicidad aceptable. Es necesario un estudio aleatorizado comparativo con esplenectomía para establecer la 2.ª línea de tratamiento idónea.

	AHAI 1	AHAI 2	AHAI 3	PTI 1	PTI 2	PTI 3	PTI 4	PTI 5	PTI 6	PTI 7
Ttos previos	Cortic, Ig Ciclofosf Esplenect	Cortic, Ig Hemotera	Cortic, Ig Hemotera Esplenect	Cortic, Ig	Cortic, Ig Clo-ramb	Cortic, Ig	Cortic, Ig	Cortic, Ig Anti Hp Esplenect	Cortic, Ig Anti Hp	Cortic, Ig Anti Hp Esplenect
Hb (g/dL)/Plaqa (x10 ⁹ /L) al inicio de R	9,64	3,5	5,2	5	32	33	6 (1ª) 10 (2ª)	5	23	9 (1ª) 31 (2ª)
Tipo respuesta*	P	C	C	C	C	C	C (1ª) NR (2ª)	C	C	NR (1ª y 2ª)
Toxicidad**	Cutánea gr III	N	Pulm gr III, IV	N	N	N	Hema gr III	Hema gr I	Pulm gr I, Hema gr II	Hema gr I

*P (parcial), C (completa), NR (no respuesta). **Escala Toxicidad OMS. N (ninguna).

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA **P-019**

Montes Gaisán C^[a], Yáñez L^[a], Núñez J^[a], Bermúdez A^[a], Ruiz M^[b], Olalla I^[b], Moret A^[b], López Duarte M^[b], Muruzabal M^[b], Iriondo A^[a]
 Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. ^[b]Hospital de Sierallana. Cantabria

Introducción: En los últimos años se ha observado un aumento en el uso de anticuerpos anti CD20 como tratamiento de enfermedades con un perfil autoinmune.

Objetivos: Determinar la eficacia del rituximab como tratamiento de rescate en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) refractaria y analizar si existen factores asociados con la ausencia de respuesta al mismo.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 19 pacientes diagnosticados de PTI refractaria entre 1996 y 2007 tratados con rituximab. La mediana de edad fue de 48 años (5-82) y el 77% eran mujeres. Al diagnóstico, las plaquetas eran de 5.500/ul (1.000-60.000), un 68% presentaron hematomas y/o petequias y un 72% manifestaron alguna hemorragia externa. El estudio de autoanticuerpos (factor reumatoide, ANA, síndrome antifosfolípido) fue negativo en 14 pacientes (74%) y la presencia de anticuerpos antiplaquetas por ELISA fue positiva en 7 (39%). No se encontró causa en 11 de ellos (58%).

Todos los pacientes recibieron corticoides y/o gammaglobulina de primera línea, siendo ineficaz en 5. El 32% de los pacientes fueron esplenectomizados. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el comienzo del rituximab fue de 13 meses (0-314) y en el 52% de los pacientes se utilizó como tratamiento de segunda línea. La dosis administrada fue de 375 mg/m²/semana. La respuesta se consideró como completa (RC) si plaquetas > 100.000/mm³ y parcial (RP) si > 50.000/mm³.

Resultados: En 2 pacientes el tratamiento se suspendió por reacción cutánea inespecífica. No aparecieron efectos secundarios tardíos ni infecciones atribuibles al tratamiento. El 74% de los pacientes recibieron un total de 4 dosis. Catorce pacientes (82,3%) respondieron al tratamiento (RC = 12; RP = 2). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 4 semanas (1-8). Seis pacientes (42,8%) respondieron precozmente (≤2 semanas), 5 pacientes (35,7%) respondieron entre la segunda semana y la sexta, y 3 pacientes (21,4%) lo hicieron tardíamente (>6 semanas). Con una mediana de seguimiento de 4,5 meses (2-31), 10 pacientes (71,4%) permanecen en remisión. Los 3 pacientes refractarios al rituximab no obtuvieron respuesta con otros tratamientos, y presentaban una media de edad significativamente menor que el grupo de respondedores (11 vs. 52 años, p = 0,001). No encontramos diferencias significativas respecto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con rituximab, el haberse realizado esplenectomía previa o la presencia de autoanticuerpos.

Conclusión: El rituximab se utilizó como tratamiento de segunda línea en la mitad de los pacientes, recibiendo la mayoría 4 ciclos semanales, con muy buena tolerancia y un 82% de respuestas globales. La ausencia de respuesta estaba relacionada con edades pediátricas, pero no así con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, la realización de una esplenectomía previa o la presencia de anticuerpos autoinmunes.

REVISIÓN DE LOS CASOS DE NEUTROPENIA AUTOINMUNE INFANTIL EN NUESTRO CENTRO

Rodríguez Recio MC, Pérez Alejandro JM, Pérez de Soto I, Pérez Hurtado de Mendoza JM, Urbano Ispizua A
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

P-020

Introducción: Neutropenia autoinmune (NA) crónica es un desorden benigno sin carácter familiar causado por autoanticuerpos. La NA primaria es típica de lactantes entre 5-15 meses, aunque puede darse a cualquier edad. Suele remitir espontáneamente. Los anticuerpos suelen ser IgG y van dirigidos frente a gran variedad de antígenos específicos del neutrófilo. No precisan tratamiento y en casos especiales como infecciones severas, de repetición o necesidad de cirugía, la administración de G-CSF es de gran utilidad.

Objetivo: Realizar estudio descriptivo de las neutropenias autoinmunes encontradas en los últimos 3 años en la consulta de hematología pediátrica, valorando complicaciones infecciosas, evolución, tratamiento realizado y respuesta al mismo.

Materiales y métodos: A los casos de neutropenia derivados a nuestras consultas se les realizó historia clínica detallada (valorando edad, sexo, antecedentes de procesos infecciosos, exposiciones tóxico-medicamentosas), exploración física y realización de pruebas complementarias como hemogramas seriados, bioquímica básica, proteinograma, estudio de autoinmunidad, determinación de anticuerpos antineutrófilos (AAN) seriados por citometría de flujo y estudio de médula ósea.

Resultados: En 13 niños (6 ♂ y 7 ♀), se encontraron AAN IgG positivos, aunque algunos requirieron determinaciones seriadas para confirmarlos. Mediana de edad al diagnóstico: 12 meses (1 mes-10 años). Diez niños eran menores de 2 años. Solo un caso tenía antecedentes familiares de neutropenia e infecciones. Un neonato presentó isoimmunización anti-A, otra anemia hemolítica por anticuerpos fríos y una niña de 10 años trombopenia autoinmune. El estudio de médula ósea fue normal en todos. El promedio de neutrófilos al inicio fue de $0,55 \times 10^9/L$ ($0,1-1,6 \times 10^9/L$), encontrando 8 casos de neutropenia severa, 2 moderadas y 3 leves. Seis de las neutropenias moderadas-severas y 1 neutropenia leve presentaron cuadros infecciosos de repetición (todos lactantes), de origen respiratorio y gastro-intestinal, encontrando un caso con sepsis meningocócica grave (lactante de 13 meses con neutropenia severa); estos niños con infecciones fueron tratados con G-CSF temporalmente, con buena respuesta. Se han recuperado 8 niños menores de 2 años y 1 de los mayores de 2 años.

Conclusiones: 1. La presencia de AAN confirma el diagnóstico de NA; no siempre están presentes en suero, requiriendo determinaciones seriadas para demostrarlos cuando no encontramos otras causas de neutropenia. 2. No todas las NA se acompañan de cuadros infecciosos. Cuando aparecen no suelen ser graves, aunque ocasionalmente pueden comprometer la vida del niño. 3. El tratamiento con G-CSF en estos niños es útil, pues incrementa la cifra de neutrófilos y ayuda a la erradicación del cuadro infeccioso. 4. La mayoría de los niños menores de 2 años se recuperan espontáneamente, tendiendo a la cronicidad los niños mayores.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y TERAPIA CELULAR

INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES ¿SON SIEMPRE PATOGENÉTICOS Y ASOCIADOS A AUTOINMUNIDAD?

García-Muñoz R^[a], Inogés S^[a], Rivero P^[b], Lecumberri R^[a], Rodríguez-Otero P^[a], Panizo E^[a], Varea S^[a], Martínez-Climent JA^[b], Panizo C^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra.
 Universidad de Navarra. Pamplona.
^[b]Área de Oncología. Centro de Investigación Médica Aplicada

P-021

Introducción: Los inmunocomplejos circulantes (C1q CIC) se asocian con autoinmunidad. Sin embargo, también se han detectado en pacientes con linfomas, leucemias y en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Objetivo: determinar si los pacientes con afectaciones hematológicas con C1q CIC presentan fenómenos autoinmunes y si existe alguna diferencia en la determinación de C1q CIC en MO y sangre periférica (SP).

Pacientes y métodos: Se procedió a determinar la presencia de C1q CIC mediante el método de ELISA en muestras obtenidas de médula ósea (n = 14) y sangre periférica (n = 10). Se revisó retrospectivamente la historia clínica para determinar si había manifestaciones o enfermedades autoinmunes.

Resultados: Se detectaron C1q CIC en 5 muestras de MO y 4 en SP. No se objetivaron diferencias significativas en los niveles de C1q CIC en la MO (85,91 µg Eq/ml) y SP (101,9 µg Eq/ml). Los pacientes con autoinmunidad y niveles elevados de C1q CIC corresponden a un paciente con diagnóstico de LES y otro con linfoma T angioinmunoblástico y Coombs directo positivo. Otros tres pacientes con enfermedad de Hodgkin en remisión completa, leucemia de células plasmáticas en RC un mes postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (niveles disminuidos de IgM) y un paciente con LLC (hipogammaglobulinemia) presentaron niveles elevados de inmunocomplejos sin fenómenos de autoinmunidad.

Conclusiones: Los inmunocomplejos circulantes no siempre se asocian con autoinmunidad y podrían tener efectos inmunoreguladores en la tolerancia de MO y la red idiotipo anti-idiotipo. La tendencia a detectar menos C1q CIC en MO podría ser debida a la retención de C1q CIC en las células dendríticas y macrófagos de la MO.

EN BUSCA DE UN MÍNIMO SUFICIENTE PARA AUTOTRASPLANTE

Román A^[a], Subirá D^[a], Callejas M^[a], Askari E^[a], Prieto E^[a], Paniagua C^[a], Castañón S^[a], González E^[a], Elez C^[a], Gonzalo R^[a], Serrano C^[a], Lobo F^[b], Llamas P^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y Hemoterapia, ^[b]Oncología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

P-022

Introducción: El mínimo de células CD34⁺ que se acepta para garantizar un correcto prendimiento en autotrasplante (auto-TPH) es $2 \times 10^6/kg$.

Objetivo: Analizar el número de CD34/kg determinante de la estabilidad del injerto tras auto-TPH en nuestro centro.

Pacientes: 31 (19 varones y 12 mujeres) sometidos a auto-TPH entre enero/06 y marzo/08. La mediana de edad fue 53 años. Los diagnósticos fueron 14 mielomas múltiples (MM), 9 LNH-B de alto grado, 5 leucemias agudas mieloides (LAM) (4/5 CD34⁺), 2 E. Hodgkin (EH) y 1 seminoma. Los regímenes de acondicionamiento fueron: 14 melfalán 200, 7 BEAC, 2 BEAM, 2 CBV, 5 BEA y carboplatino-etoposido.

Métodos: Cuantificación mediante citometría de flujo del número absoluto de CD34⁺ en una muestra del producto de aféresis. Se utilizó un kit comercial tipo lisis sin lavado posterior que mediante una plataforma directa realiza recuento absoluto del número de células CD34⁺ viables (negativas para el marcador 7-AAD).

Resultados: La mediana de CD34 en el global de la serie fue $2,48 \times 10^6/kg$. Se alcanzaron 20.000 plaquetas y 500 neutrófilos/mm³, en el día +13 y +11 de mediana respectivamente. El 75% (21/28) consiguió estabilidad del injerto en el día +100 (neutrófilos > 1.000 y plaquetas > 100.000) y no fueron valorables 3 (2 muertes en procedimiento y 1 recaída precoz). Los 5 pacientes con LAM no lograron injerto estable en el día +100, aunque uno cumplió criterios en el 4.º mes y lo mantiene al año. Por patologías, la mediana de CD34/kg en MM fue $2,56 \times 10^6$, presentando medianas de injerto similar a la serie completa (+11 y +12 días). Los 9 pacientes con LNH consiguieron $3,26 \times 10^6$ CD34/kg de mediana e injerto en 15 y 11 días respectivamente. Siete pacientes (5 MM y 2 LNH) fueron trasplantados con $< 2 \times 10^6$ CD34/kg (1,3-1,9), con mediana de injerto de 11 días para plaquetas y neutrófilos y estabilidad a los 100 días en 6/7.

Conclusiones: 1) Estos datos apoyan la posibilidad de realizar un auto-TPH a dosis plenas en pacientes con MM y LNH con escasa movilización ($< 2 \times 10^6$ CD34/kg). En nuestra experiencia cifras entre $1,3-1,5 \times 10^6/kg$ garantizan injerto estable a corto y largo plazo. 2) Valorando estos datos, aquellos pacientes con mal pronóstico y alta probabilidad de recaída (fundamentalmente MM), en los que se consigue movilizar un número $> 2,5-3 \times 10^6$ CD34/kg se podrían reservar progenitores para un 2.º auto-TPH. 3) En el caso de LAM si parece razonable intentar recogidas $> 3 \times 10^6$ CD34/kg para conseguir injerto estable. Sin embargo es posible que no sólo el número sino la calidad de los progenitores influya en la estabilidad del injerto.

FRACASO DE MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON LAM O SMD Y RESULTADOS DE LA MOVILIZACIÓN DE RESCATE CON CITARABINA Y G-CSF: EXPERIENCIA EN DOS CENTROS**P-023**

Rodríguez J^[a], Sancho JM^[a], Morgades M^[a], García O^[a], Guardia R^[a], Juncá J^[a], Batlle M^[a], Ferrá C^[a], Xicoy B^[a], Vives S^[a], Flores A^[a], Gallardo D^[a], Moreno M^[a], López L^[a], Sancho E^[a], Serrano A^[a], Vall-Llovera F^[a], Moreno B^[a], Milla F^[a], Feliu E^[a], Ribera JM^[a]
^[a]Servicio de Hematología Clínica. ^[b]ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).
^[c]ICO-Hospital Josep Trueta, Girona. ^[d]Universitat Autònoma de Barcelona.

Fundamento y objetivo: La pauta más utilizada para la movilización de PHSP consiste en la administración de G-CSF. El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de fracaso de movilización en pacientes con LAM o SMD y analizar los resultados y la toxicidad del esquema de movilización de rescate con citarabina y G-CSF.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LAM o SMD en dos centros hospitalarios que fueron remitidos para movilización de PHSP a una unidad de TPH entre febrero de 2000 y abril de 2008. El esquema de movilización inicial consistió en G-CSF a dosis de 10 µg/kg/12 h en régimen ambulatorio, mientras que el esquema de movilización de rescate consistió en arabinósido de citosina a dosis de 800 mg/m²/día durante tres días y G-CSF (5 µg/kg/24 h) a partir del cuarto día, administrado en régimen de ingreso hospitalario.

Resultados: De los 48 pacientes estudiados, 40 (83,4%) se movilizaron correctamente con G-CSF y fueron remitidos para un TPH autogénico, con una media de edad de 46,6 años (DE 11,77) y un 53% de varones, mientras que 8 (16,6%) fracasaron al primer intento de movilización, con una edad media de 56,13 años (DE 5,10) y un 75% de varones. Los 8 pacientes que fracasaron a la movilización tenían una LAM, estaban en RC, 7 habían recibido previamente 2 ciclos de quimioterapia y un paciente había recibido 3 ciclos. A 2 de los 8 pacientes no movilizados se les administró quimioterapia de consolidación y se les excluyó del programa de TAPH, mientras que los 6 restantes recibieron la pauta de movilización de rescate con citarabina y G-CSF. Sólo uno (16,6%) de los 6 pacientes movilizó correctamente, con una celularidad obtenida de 2,3 x 10⁶ células CD34/kg en 2 procedimientos de aféresis. La duración media de la plaquetopenia (< 20 x 10⁹/L) fue de 10,6 días (DE 5,25), mientras que la de la neutropenia (< 0,5 x 10⁹/L) fue de 9,2 días (DE 5,11). Un 67% de pacientes presentaron neutropenia febril. Otro paciente recayó coincidiendo con la recuperación hemoperiférica, mientras que a los 4 pacientes restantes se les administró posteriormente una segunda consolidación.

Conclusiones: La prevalencia de fracaso en la movilización de PHSP en pacientes con LAM o SMD es baja, aunque no desdeñable. El esquema de movilización de rescate con citarabina y factores de crecimiento obtiene un escaso porcentaje de éxitos y la toxicidad secundaria es alta.

Financiado en parte con la beca P-EF/07 de la FIJC.

MOVILIZACIÓN SECUNDARIA EXITOSA EN PACIENTES EN PROTOCOLO DE AUTO-TPH TRAS UNA PRIMERA MOVILIZACIÓN FALLIDA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO, ENERO 2006-MAYO 2008**P-025**

Noriega V, García L, Mirás F, Alborns M, Ramírez C, González R, Batlle J
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña

Introducción: El fallo en una 1ª movilización de *stem-cell* (<5 CD34/µL, día 1 de aféresis) ocurre en el 25% de los pacientes en los que se intenta una movilización. Este fallo se relaciona con los métodos utilizados de movilización, con el paciente, con su edad, el diagnóstico del mismo, con el número de tratamientos recibidos y drogas utilizadas, el estado de la enfermedad en el momento de la recogida, el tiempo desde el primer tratamiento y la movilización. Así, en determinadas ocasiones es necesario recurrir a una segunda movilización de *stem-cell*, utilizando otros métodos de movilización (quimioterapia, mayor dosis de G-CSF, pegfilgrastim, suma de ambos...) para obtener una celularidad suficiente para 1 o 2 TPH según esté indicado.

Objetivo: Analizar las características de los pacientes que desde enero de 2006 a abril de 2008, tras una 1.ª movilización fallida, y con la aplicación de diferentes métodos de movilización, han obtenido en un segundo intento una celularidad suficiente para 1 o 2 TASPE, según estuviese indicado.

Material, método y resultado: Se incluyeron un total de 13 pacientes, con una relación H/M de 6/7, edad media de 55,9 años (42-70), diagnosticados de mieloma múltiple 5/13 (39%), linfoma no Hodgkin de célula grande B 3/13 (23%), linfoma folicular 2/13 (15%), enfermedad de Hodgkin 1/13 (8%), micosis fungoide 1/13(8%), amiloidosis 1/13(8%). Dos de ellos tenían un antecedente de neoplasia hematológica curada. La mediana de tratamientos previos fue de 2 (1-4) y el tiempo medio desde el primer tratamiento hasta el día 1 de la primera movilización fue de 22,3 meses (4-72). La primera movilización se realizó con G-CSF a dosis 10 µg/kg/12 horas x 4 días. El día 1 la media de fue 12,25 CD 34/µL. La media de CD34 recogida fue de 1,11 x 10⁶ CD34.

La 2.ª movilización se realizó con quimioterapia + pegfilgrastim en 4/13, ciclofosfamida + G-CSF 8/13, G-CSF 1/13, obteniéndose el día 1 una media de de 24,97 CD 34/µL, con una media total recogida de 2,63 x 10⁶ CD34. El total medio de ambas movilizaciones fue 3,74 x 10⁶ CD34, una mediana de 6 bolsas (2-9) y una mediana de DMSO de 38 (12-128), con un volumen total medio de 753,6 cc (285-1295).

Conclusiones: A raíz de los datos obtenidos en nuestro centro, podemos sugerir que el éxito o fracaso de una movilización de *stem-cell* está relacionada con pacientes de edad avanzada, con varias líneas de tratamiento, con determinados tipos de drogas, con el grado de actividad de la enfermedad. El total de celularidad obtenido es adecuado, se observa como problema un elevado número de procesos requeridos, volumen total elevado y gran cantidad de DMSO. Los datos se encuentran en concordancia con lo publicado en la literatura hasta la actualidad.

FRACASOS DE MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS A SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CANDIDATOS A UN TRASPLANTE AUTOLOGO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**P-024**

Marcó A^[a], Sureda A^[a], Madoz P^[a], Martín-Henoa GA^[a], Brunet S^[a], Martino R^[a], Briones J^[a], Valcárcel D^[a], Delgado J^[a], Piñana JL^[a], Sierra J^[a]
^[a]Servei d' Hematologia Clínica, ^[b]Banc de Sang, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
^[c]Banc de Sang i Teixits, Barcelona

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es el tratamiento de elección de determinadas patologías onco-hematológicas y la sangre periférica se ha convertido en la fuente mayoritariamente utilizada para su obtención. Sin embargo, algunos pacientes fracasan a los tratamientos de movilización de primera línea y en ellos es necesario buscar nuevas estrategias.

Objetivo: Este estudio analiza el porcentaje de pacientes malos movilizados en la experiencia de nuestro centro, así como sus características clínico-biológicas y la efectividad de los esquemas de movilización de segunda y tercera línea utilizados.

Pacientes y métodos: Se analizaron todos los pacientes tratados con diferentes esquemas de movilización desde 1/2000 a 1/2008. La movilización inadecuada se definió como aquel proceso en que no consiguió recoger un mínimo de 2,0 x 10⁶ células CD34/kg. El tratamiento de movilización de primera línea incluyó la administración de G-CSF o la combinación de quimioterapia (QT) + G-CSF (ciclofosfamida 1,5 o 3,0 g/m² ev, mini-ICE, ESHAP/DHAP, EPOCH, IAPVP-16, HyperCVAD y mega-CHOP-ESHAP).

Resultados: Desde 1/2000 a 1/2008, se han identificado 126 pacientes malos movilizados (70 hombres, mediana de edad de 53 años) de un total de 450 pacientes candidatos a TASPE en nuestro centro (28% (28 LA mieloides y linfoides, 16 LH y 48 LNH, 29 pacientes con MM y 4 con amiloidosis primaria). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico y la primera movilización fue de 19 meses (3-120 meses) y el número de líneas de QT previas a movilización fue de 2 (0-5). El tratamiento de movilización de primera línea incluyó la administración de G-CSF (72%) o la combinación de QT + G-CSF en 22 pacientes (ciclofosfamida 1,5-3,0 g/m² ev, mini-ICE, ESHAP/DHAP, EPOCH, IAPVP-16, HyperCVAD y mega-CHOP-ESHAP (28%). Se realizó una segunda movilización en el 90% de los pacientes, 71% con G-CSF a altas dosis, 23% con QT y G-CSF y 6% con G-CSF y *stem cell factor* (SCF). En el 51% de los pacientes se consiguió un número adecuado de células para un posterior TASPE. En un 8% de pacientes se intentó una tercera movilización (17% con QT y factores de crecimiento y en un 83% con factores sólo). Finalmente, en 69 pacientes pudo realizarse el procedimiento autólogo. Se infundieron una mediana de 2,15 x 10⁶ células CD34/kg de peso. La mediana de recuperación de una cifra de neutrófilos > 0,5 x 10⁹/L fue de 11 (4-20) días.

Comentarios: La insuficiente movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica en pacientes considerados candidatos a un trasplante autólogo por su patología de base constituyen un problema de relevancia clínica. En ocasiones, no se consigue un número suficiente de progenitores ni tras varios intentos. Es necesario identificar de antemano aquellos pacientes que no movilizarán adecuadamente e intentar desarrollar otros protocolos o emplear nuevos fármacos.

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN DONANTES SANOS MAYORES DE 60 AÑOS**P-026**

Sancho E^[a], Sancho JM^[a], Grifols JR^[a], Morgades M^[a], Ester A^[a], Juncá J^[a], López L^[a], Moreno M^[a], Rodríguez I^[a], Moreno B^[a], Vall-Llovera F^[a], Serrano A^[a], Milla F^[a], Feliu E^[a], Ribera JM^[a]
^[a]Servicio de Hematología Clínica. ^[b]Banc de Sang i Teixits. Institut Català d' Oncologia. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

Fundamento y objetivo: La edad del donante es uno de los factores descritos con influencia en los resultados de la movilización de PHSP. El objetivo fue realizar un análisis comparativo de los resultados de la movilización y aféresis de PHSP en donantes sanos < 60 años frente a los mayores de 60 años.

Sujetos y método: Análisis retrospectivo de las características de movilización y aféresis de PHSP de los donantes sanos remitidos a una unidad de trasplante entre marzo de 2001 y septiembre de 2007.

Resultados: Se incluyeron 73 donantes, con una mediana de edad de 47 años (extremos 4-75), 12 (16,4%) tenían ≥ 60 años y 39 (53,4%) eran varones. El esquema de movilización consistió en G-CSF subcutáneo (10µg/kg/12 h si peso donante < peso receptor [19 casos] o 5µg/kg/12 h [resto de casos]) durante 5 días antes de la recolección de PHSP. La mediana de leucocitos pre-aféresis fue de 51,8 x 10⁹/L (extremos 9,40-98,3 x 10⁹/L), con una mediana de células CD34⁺/µL preaféresis de 83 (27,7-240) y células CD34⁺ totales recogidas en el producto de aféresis de 135 x 10⁶ (135-1.557 x 10⁶). Se observaron diferencias significativas en la cantidad de células CD34⁺/µL preaféresis en ambos grupos, con una media (DE) de 98,93 (46,14) células CD34/µL en el grupo de < 60 años respecto a 63,86 (27,49) células CD34/µL en el grupo ≥ 60 años (p = 0,01), aunque sin diferencias en la cantidad total de células CD34⁺ recolectadas. En 5 casos (6,85%) se realizaron 2 procesos de aféresis, 1 (8,33%) en el grupo de ≥ 60 años y 4 (6,55%) en < 60 años. El objetivo de células CD34⁺ (≥ 4 x 10⁶ CD34⁺/kg peso receptor) se alcanzó con un único procedimiento de aféresis en 65 sujetos (95,59%), 10 (90,91%) en el grupo de ≥ 60 años y 55 (96,49%) en < 60 años. En ningún sujeto se registró fracaso de movilización (≤ 2 x 10⁶ CD34⁺/kg peso receptor). La media de volumen procesado fue de 18.606 mL en los donantes ≥ 60 años y de 17.663 mL en el grupo de < 60 años (p = ns). En 11 donantes (15,07%) se colocó una vía central por malos accesos periféricos, 2 (16,67%) en el grupo de ≥ 60 años y 9 (14,75%) en < 60 años. Se observaron efectos secundarios de la aféresis en 28 sujetos (38,36%), 2 (16,67%) en el grupo de ≥ 60 años y 26 (42,62%) en < 60 años. Las incidencias se dividieron en: a) parestias: 23 (82,14%), b) tetania grave: 2 (7,14%), c) problemas de retorno venoso: 2 (7,14%) y d) náuseas: 1 (3,57%). La mediana de plaquetas postaféresis fue de 116,5 x 10⁹/L (60-302) y se detectó trombocitopenia (<100 x 10⁹/L) postaféresis en 24 donantes (32,87%), 6 (50%) en el grupo de ≥ 60 años y 18 (29,50%) en < 60 años.

Conclusiones: El proceso de movilización y aféresis en donantes sanos de edad ≥ 60 años es tan eficaz como en los donantes jóvenes. Los datos de este estudio sugieren que la recolección de PHSP en este grupo de donantes de edad avanzada tiene un perfil de tolerancia muy aceptable y pocos acontecimientos adversos.

Financiado en parte con la beca P-EF/07 de la FIJC.

ANÁLISIS DE LA VIABILIDAD Y EL NÚMERO DE CÉLULAS CD34⁺ EN MUESTRAS DE CORDÓN UMBILICAL CRIOPRESERVADAS EN FUNCIÓN DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA RECOGIDA Y EL TRANSPORTE DEL CORDÓN

P-027

Ponce I^[a], Barrios M^[a], Hernández MC^[b], García G^[b], Prat I^[b], Heiniger A^[a]
^[a]Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.
^[b]Centro Regional de Transfusión Sanguínea. Málaga

Introducción: La sangre de cordón umbilical (SCU) representa una fuente de progenitores hematopoyéticos cada vez más empleada en los procedimientos de trasplante. Sin embargo, la calidad de los cordones considerados aptos para ser criopreservados es altamente variable. Algunas circunstancias relacionadas con la recogida de la muestra y su transporte al Banco de Cordón (BCU), donde será procesado, pueden influir en sus características finales. En Andalucía, diversos hospitales envían las donaciones de cordón a un centro único, por lo que es posible analizar, junto a las variables propias del donante, información sobre diferentes periodos de transporte.

Objetivo: Analizar la influencia de variables derivadas del embarazo y el parto, o del tiempo de demora hasta la criopreservación, en la viabilidad y el número de células CD34⁺ de las muestras de SCU.

Material y métodos: Del total de 2134 muestras de SCU que llegaron al BCU desde enero a junio de 2007, no se llegaron a procesar 772 (36,2%) por no reunir los criterios de validación: baja celularidad, excesiva demora en la llegada al centro, bajo volumen, fallo de procesamiento, etc. Destacaron las provincias más distantes (Cádiz y Huelva) por el bajo número de muestras válidas que llegaron al Centro, lo que obligó a descartarlas del análisis. De entre los cordones válidos, se seleccionó un grupo representativo de 154 unidades de SCU procedentes de diferentes hospitales. Se registraron: los días de gestación, el tipo de parto y duración del mismo, la hora de extracción, la de salida del hospital, la de llegada al BCU, el día y hora de la criopreservación, así como la viabilidad y el número de CD34⁺ de cada muestra.

Resultados: La viabilidad media de las muestras de SCU fue del 92,5% (rango: 59-99). La cifra de CD34⁺ se mostró más variable, oscilando entre 15 y 25 x 10⁵ CD34⁺ totales. No se observaron diferencias en la calidad de los cordones en cuanto al tipo de parto (cesárea o vaginal), a la duración de éste, o a la semana de gestación. Sin embargo, si se observó una relación entre la demora de llegada al BCU y la viabilidad de las muestras (no así con las CD34⁺). En este sentido, el número de muestras inicialmente descartadas se relacionó con la distancia del hospital de origen. El tiempo medio desde la extracción a la criopreservación fue de 28 horas (5,3-48,7). Al descomponerlo, desde la recogida de la muestra hasta la salida del hospital de origen se registraron 12,6 horas (0,1-45), en tanto que la duración del transporte fue de 2,7 horas (0,1-20,6). Estos tiempos correlacionaron con la distancia existente desde el hospital de origen.

Conclusiones: 1. Factores como el tiempo de embarazo, la duración del parto o la realización de cesárea no repercuten en la calidad de la muestra de SCU. 2. La demora en la llegada al BCU constituye la variable más relevante en la viabilidad de los cordones. 3. El número de células CD34⁺ no parece verse influenciado por ninguna de las variables analizadas.

EFFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA IVE EN LA MOVILIZACIÓN Y COLECCIÓN DE CÉLULAS STEM DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON LINFOMA CANDIDATOS A TRASPLANTE

P-029

Bañas Llanos MH, Bergua Burgués JM, Pardal de la Mano E, Martín Mateos ML, Arcos MJ, Cabrera C, Bernejo N, Prieto J, García MJ, Carnicero F
 Servicio de Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Introducción: Altas dosis de quimioterapia (ADQT) seguido de trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE) es un tratamiento (tto.) potencialmente curativo para aquellos pacientes (ptes.) con linfoma no Hodgkin (LNH) o enfermedad de Hodgkin (EH) en recaída o con enfermedad refractaria. Existen varias terapias de rescate con potencial movilizador de SCSP. IVE (ifosfamida 9 g/m², etoposido 600 mg/m² y epirubicina 50 mg/m²) es uno de los más eficaces (McQuaker *et al.*, 1997, C. P. Fox *et al.*, 2007), ofreciendo además una elevada tasa de respuestas (Proctor *et al.*, 2001). Presentamos nuestra experiencia con IVE en una serie de ptes. con linfoma elegibles para TASPE.

Pacientes y métodos: Analizamos retrospectivamente 15 ptes. (6 varones y 9 mujeres, mediana de edad 30a, rango: 20-56a) con linfoma en recaída (7 ptes.), resistente (5) o en 1.ª respuesta parcial (3), que recibieron IVE entre los años 2002-2008. Los diagnósticos fueron: 10 ptes., EH, 1, LNH folicular, 1, LNH manto, 2, LNH-BDCC y 1 LNH T-NK tipo nasal. La mediana de ciclos de ttos. previos fue de 8 (r: 4-12), habiendo recibido la mayoría (13 ptes.) sólo 1 línea de tto. Los ptes. se movilizaron tras 1 o 2 ciclos de IVE; sólo 1 pte. recibió 3 ciclos por persistencia de masa tumoral importante. El G-CSF se administró a dosis fijas de 300 mg/d sc desde el día +5 de la QT hasta finalizar las aféresis (AF). Éstas se realizaron en una Cobe Spectra y se iniciaron cuando el recuento de SCSP fue > 0,01 x 10⁹/L. Se intentó recolectar un mínimo de 2 x 10⁶/kg céls. CD34⁺ para proceder al TASPE. Las colectas de SCSP se criopreservaron en DMSO al 10% y se congelaron de forma no programada mediante inmersión en baño con metanol, tras lo cual se almacenaron en N2 líquido. El recuento de céls. CD34⁺ se hizo en un FACScalibur (Becton Dickinson), de acuerdo a las recomendaciones actuales de la ISHAGE (Society for Hematotherapy and Graft Engineering).

Resultados: Aunque no fue objetivo de este estudio, pudimos observar una elevada tasa de respuestas al IVE. Catorce ptes. (93,3%) movilizaron > 2 x 10⁶/kg de céls. CD34⁺, 10 (66,6%) > 5 x 10⁶/kg y 8 (53,3%) > 10 x 10⁶/kg. Doce ptes. movilizaron > 2 x 10⁶/kg (80%) y 9 (60%) > de 5 x 10⁶/kg, después de una única AF. La mediana del total de céls. CD34⁺ obtenidas fue de 9,99 x 10⁶/kg (r: 1,86-18,88) y de 9,19 x 10⁶/kg (r: 0,55-16,4, tras la 1.ª AF. Ningún pte. se había intentado movilizar previamente. La mediana de tiempo desde el inicio de la QT a la 1.ª AF fue de 14 d (r: 11-17). El único pte. que obtuvo < 2 x 10⁶/kg tenía un LNH-BDCC refractario. En la actualidad, se han trasplantado todos los ptes. menos uno.

Conclusiones: Nuestros datos, de acuerdo con los publicados, muestran que en ptes. con distintos subtipos de linfoma, el protocolo de QT tipo IVE es muy efectivo como terapia de rescate y un excelente régimen de movilización.

REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA EN LA INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS AUTÓLOGOS CONGELADOS CON DMSO 5%

P-028

Guerra JM^[a], Bargay J^[a], Gámez J^[b], Faciola M^[a], Canet MC^[a], Moral Y^[a], Mascaró M^[a], Cladera A^[a], Del Campo R^[a], González E^[a], Gómez D^[a], Requena M^[a], Alcover AM^[a]
 Servicios de ^[a]Hematología y Hemoterapia y ^[b]Cardiología.
 Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca

Introducción y objetivos: En el proceso de autotrasplante de progenitores hemopoyéticos obtenidos de sangre periférica, se hace un especial énfasis en la monitorización hemodinámica debida a la toxicidad conocida del DMSO a nivel cardiovascular. En este estudio intentamos valorar la incidencia de dichas alteraciones cuando se usa DMSO a una concentración de 5% para la congelación de los progenitores.

Material y métodos: Se evaluaron 44 infusiones de progenitores realizadas en 43 pacientes sometidos a autotrasplante. Los progenitores se obtuvieron de sangre periférica por sistemas de aféresis Kób Spectra, congelándose con DMSO al 5% como crioprotector. La criopreservación se realizó en congelador mecánico a -80 °C en 38 casos y en los 5 restantes se almacenó durante 5 meses a -80 °C y posteriormente en nitrógeno líquido a -196 °C. Las infusiones se realizaron en una sesión salvo en un paciente que precisó dos sesiones debido al alto volumen a infundir. Se registró en cada infusión la tensión arterial (TA) previa y posterior a la misma. Asimismo se registró el uso de medicación hipotensiva durante la infusión. La frecuencia cardiaca (FC) pre y postinfusión también se valoró. Se ha realizado un electrocardiograma (ECG) pre y postinfusión. Un especialista en cardiología valoró alteraciones significativas previas y detectó los cambios entre los ECG pre y postinfusión.

Resultados: El volumen infundido osciló entre 130 y 1.445 mL (mediana 549 mL). No hubo prácticamente variaciones en la TA pre y postinfusión: mediana preinfusión de 120/76,5 mmHg, y postinfusión 126/79,5 mmHg, con una variación mediana 8 mmHg. En 2 casos se precisó el uso de diuréticos por hiper-TA durante la infusión: en uno de 4 dosis de 20 mg de furosemida (volumen infundido 1210 cc); en el segundo una dosis de 20 mg de furosemida (volumen 960 cc). La FC tampoco presentó variaciones significativas (mediana de variación de -2,5 lpm con un máximo de -19 lpm).

En la revisión del ECG inicial se objetivó en 4 casos bloqueo incompleto de rama derecha, en 1 extrasístoles previos, en 1 bloqueo completo de rama derecha y en 1 paciente hemibloqueo anterior. Un paciente presentaba signos de IAM anterior antiguo en DIII y aVF. Comparando entre el ECG pre y postinfusión se objetivaron variaciones significativas en dos casos. Ambos presentaban un bloqueo incompleto de rama derecha previo. En ambos se objetivaron mínimos cambios de repolarización con inversión de T de baja amplitud y T invertida en V4, V5 y V6. El volumen infundido en el primer caso fue de 282 cc y en el otro fue de 1.210 cc. Asimismo se objetivaron cambios ligeros de frecuencia cardiaca en los ECG en 3 casos: en 2 bradicardización y en uno taquicardización.

Conclusión: En nuestra experiencia, la infusión de progenitores hemopoyéticos criopreservados con DMSO al 5% tiene una muy escasa repercusión hemodinámica, en los 3 parámetros evaluados (frecuencia cardiaca, tensión arterial, electrocardiograma).

USO DE IBRITUMOMAB-TIUXETÁN COMO PARTE DEL ACONDICIONAMIENTO PRETRASPLANTE AUTOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN

P-030

Martín-Santos T, Hernández MT, González-Ponsjoan S, Morabito L, González BJ, Rodríguez RF, González-Brito G, Rodríguez-Salazar MJ, Hernández-Nieto I
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Objetivo: Valorar la respuesta del zevalín asociado a rituximab y BEAM como acondicionamiento pretrasplante autogénico de progenitores hemopoyéticos (TAPH) en pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin (LNH).

Pacientes y método: Se estudian seis pacientes (5 varones y 1 mujer) diagnosticados de LNH-B, recibiendo todos ellos acondicionamiento con zevalín (día -14), rituximab y BEAM. Los resultados se expresan como media ± error estándar de la media.

Resultados: De los seis pacientes estudiados, cinco eran hombres y uno mujer, con una edad media de 57,5 ± 5,37 (67-31) años en el momento de recibir el tratamiento. En cuanto a la enfermedad de base, dos eran foliculares grados 1-2, dos de células del manto y dos de células grandes. Al diagnóstico tres casos eran estadio IV-A y tres IV-B. Todos los casos tenían adenopatías, con una media de 5,33 ± 0,76 regiones ganglionares afectas y un tamaño medio de 7,40 ± 2,01 cm. Cuatro casos tenían esplenomegalia y todos tenían afectación de la médula ósea. La media de líneas de quimioterapia fue de 4,17 ± 0,79, recibiendo todos rituximab en algún momento de la misma. En el momento de recibir el zevalín 2 casos estaban en remisión completa (RC), 2 remisión parcial, 1 en no respuesta y 1 en progresión. El G-CSF se administró en el día +5, excepto en un caso que por protocolo empezó el +7. El implante de neutrófilos (≥500 Ne/mm³) fue en el día 10,6 ± 0,24 (10-11) y de plaquetas (≥20.000) fue en el día 11,8 ± 0,2 (11-12). Sin embargo, se obtuvo ≥ 50.000 plt/mm³ en el día 57,8 ± 30,6 (12-174) (mediana 31 días), siendo los requerimientos de plaquetas elevados, con una mediana de 9 transfusiones (5-12). Cinco enfermos presentaron una infección bacteriana durante el periodo del TAPH y uno de ellos tuvo una infección pulmonar a los 6 meses de etiología desconocida. Todos los enfermos están vivos y la respuesta se ha podido evaluar en cinco de ellos, lo cuales están en remisión completa. Las complicaciones tardías no son valorables por el corto seguimiento, pero un enfermo que había recibido anteriormente 7 líneas de QT y un TAPH previo, presentó un síndrome mielodisplásico con posterior evolución a leucemia aguda mieloide.

Conclusiones: El acondicionamiento con zevalín + BEAM es un tratamiento factible y seguro, al menos a corto plazo. En el presente estudio, un inconveniente manejable es el retraso en alcanzar más de 50.000 plt/mm³, con el consecuente incremento de los requerimientos transfusionales.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA MOVILIZACIÓN CON PEGFILGRASTIM PREVIO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON LINFOMA

P-031

García Iglesias L, Noriega V, Alborn M, Mirás F, González R, Ramírez C, Debén G, Batlle J
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

Introducción: Evaluamos eficacia y seguridad de administración en dosis única de Peg-Filgrastim, 6 mg (Peg-F) tras quimioterapia (QT), para movilización de progenitores hematopoyéticos (PH) de sangre periférica (SP), en pacientes con linfoma, dada la limitada experiencia hasta el momento.

Pacientes y métodos: 15 pacientes (13 linfoma no Hodgkin y 2 Hodgkin), marzo-07 a mayo-08, 10 varones y 5 mujeres. Mediana edad: 60 años. Tratados con 1-3 líneas de QT: R-CHOP 14 y 21, HYPER-CVAD, R-ICE, R-ESHAP y ABVD. Seis recibieron radioterapia. Administramos Peg-F 1-4 días tras finalizar QT, monitorizando CD34/ μ L en SP por citometría, días +8 a +16. Si CD34/ μ L > 5 se inicia aféresis de PH. Si < 5 CD34/ μ L se añaden 10 μ g/kg filgrastim, 4 días y se monitoriza, iniciando aféresis si CD34/ μ L > 5. Fracaso de movilización cuando no se alcanza esta cifra.

Resultados: Eficacia: Dosis media Peg-F administrada: 83,7 μ g/kg. **Se consiguió movilización sólo con Peg-F en 6 pacientes (40%).** La aféresis se realizó 10-16 días tras Peg-F. 4 pacientes presentan recuento celular en SP > 10 CD34/ μ L, mediana 65,03 en primera aféresis (rango 149-61,56), recuento celular suficiente en 1-2 procesos, mediana de leucocitos en SP 10.075 x 10⁹, (rango 5.990-13.710), CMN 44,25%, (rango 40,8-58,5). Obteniendo una mediana de 4,43 CD34/kg/10⁶, (rango 2,02-5,22) en primera aféresis y un total de 5.165 (rango 3,09-7,61) tras finalizar recogida. 2 pacientes presentaron entre 5-10 CD34/ μ L, siendo la mediana 5,43 en primera aféresis (rango 5,38-5,48) realizando 4 y 5 aféresis para obtener una mediana de 0,50 CD34/kg/10⁶, tras 1.ª aféresis, (rango 0,35-0,66) y total de 1,62 CD34/kg/10⁶, (rango 1,45-1,83). La mediana de leucocitos tras primera aféresis fue de 7.760, (rango 7.690-7.830) x 10⁹, CMN 30,05%, (rango 28,3-31,8). **Un paciente con fracaso de movilización con Peg-F fue desestimado para trasplante. Ocho pacientes realizaron movilización con G-CSF (53,3%),** de ellos: Seis pacientes obtuvieron adecuada movilización, la mediana de CD34/ μ L fue de 42,69 tras 1.ª aféresis (rango 6,48-64,16). La primera aféresis se realizó entre 11-20 días tras administración de Peg-F. La mediana de leucocitos en SP en primera aféresis fue 47.260 (rango 2.160-71.700), siendo la mediana de CMN 24,1%, (rango 14,7-44%). La mediana de CD34/kg/10⁶ recogidos en primera aféresis fue de 1,52, (rango 0,58-2,01), siendo el total tras recogida 3,69, (rango 3,02-17,21), mediana 2 procesos (rango 2-6). Dos pacientes no movilizaron y se desestimaron para TPH.

Seguridad: Dos presentaron dolor óseo, otro náuseas y cefalea.
Conclusiones: La movilización con Peg-F produce menor leucocitosis en SP, un porcentaje mayor de CMN, con menor número de aféresis. Efecto secundario más frecuente dolor óseo. El 40% de los pacientes han conseguido buena movilización con Peg-F en monoterapia, cifra inferior a la presentada en los estudios realizados hasta ahora.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO

P-032

Lavilla E, Arias J, Díaz Varela N, De Andrés A, Varela M, González MA
 Servicio de Hematología. Hospital Xeral. Lugo

Introducción: El tratamiento de referencia del LNH agresivo es el R-CHOP, con una supervivencia (SPV) a 5 años que varía entre el 85 y 30% (índice pronóstico internacional -IPI- bajo y alto respectivamente). El TAPH está indicado tras la 1.ª recaída y en pacientes de alto riesgo. Comunicamos los resultados obtenidos en nuestro Centro con TAPH acondicionado con BEAC en pacientes con LNH agresivo con IPI intermedio-alto o alto en 1.ª remisión completa (RC), en resistencia a 1.ª línea de quimioterapia (QT) y tras 1.ª recaída. **Pacientes (p):** Se analizan 27p (16 V/9 M) con mediana de edad 53 años (16-69) (7p > 60a) y diagnosticados de LNH agresivo; 16 célula grande B difuso (LCCGBD), 8 del manto y 3 otros. **Factores pronósticos:** estadios III-IV, 74,1%; síntomas B, 51,8%; enf. masiva, 29,6%; LDH elevada, 62,9%; beta-2-microglobulina elevada, 62,9%; IPI intermedio-alto, 37%, y alto, 14,8%. **Status pre-TAPH:** 1.ª RC, 18p (66,7%); 2.ª RC, 3p (11,1%); R parcial, 2p (7,4%); resistencia, 4p (14,8%). Además 17p habían recibido > 1 línea de QT. **CD34 infundidas:** 2,6 (0,93-5,63) x 10⁶/kg.

Resultados: Injerto: PMN > 0,5 x 10⁹/L el día +11 (9-14) y > 1 x 10⁹/L el día +12 (10-16). Plaquetas > 20 x 10⁹/L el día +14 (11-30) y > 50 x 10⁹/L el día +19 (11-33). **Toxicidad:** Fiebre en todos los pacientes, con septicemia 77,8% y neumonía 18,5%. Toxicidad grado 3-4: mucositis, 29,6%; cardiaca, 18,5%; hepática, 7,4%; gastrointestinal, 11,1%, renal, 14,8%; pulmonar, 14,8%. **Mortalidad tóxica:** 5/27p (18,5%), pero 3/4p (75%) con enf. resistente y 2/23p (8,7%) con enf. quimiosensible. **Recaída:** 7/22p (31,8%), a 1-39 meses (85,7% en el 1.º año); 5/7p con LNH del manto y 1/16p con LCCGBD. Probabilidad de recaída a 5 años: 36,8%. **SPV:** Con una mediana de seguimiento de 59 meses (7-141), 16/27p (59,2%) viven. **SPV global:** 59,9% a 5 años. Excluidos los pacientes con enf. resistente, la SPV global y libre de enfermedad (SLE) a 5 años es de 70,5% y 60,4%, respectivamente. Considerando sólo el LCCGBD en RC, la SLE a 5 años es del 85,7%.

Conclusión: El TAPH proporciona muy buenos resultados en LNH agresivo con factores de riesgo asociado, con toxicidad aceptable incluso en pacientes mayores. En nuestra experiencia la SLE a 5 años es del 60%, llegando al 86% en LCCGBD en RC. Creemos que el TAPH debe desestimarse en enf. resistente, y dada la alta tasa de recaídas, plantearse su utilidad en LNH del manto.

INFLUENCIA DEL RECuento LINFOCITARIO PREVIO A LA RECOLECCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SP EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN Y ENFERMEDAD DE HODGKIN SOMETIDOSA A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

P-033

Salido E, Majado MJ, Macizo MI, Berenguer M, García-Hernández A, Monserrat J, García-Candel F, Moraleda JM, Morales A
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

El objetivo es averiguar si en nuestros pacientes, el recuento absoluto linfocitario en el momento de realizar la recolección de progenitores hematopoyéticos (RAR-R), se correlaciona con la cantidad de linfocitos recolectados y posteriormente criopreservados, así como con la recuperación linfocitaria tras el auto-TPH en pacientes con LNH y EH. El contenido de linfocitos del autoinjerto (RAL-R) $\geq 500 \times 10^6$ /kg ha demostrado ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos.

Material y métodos: Se estudiaron 55 pacientes con LNH(43) y EH(12), con una edad media de 43 años (rango 13-71), 35 hombres y 20 mujeres. Se analizaron de forma retrospectiva el RAL-R y el RAL-I y comprobamos la correlación entre ambos. Asimismo, comprobamos la correlación entre el RAL-R y la recuperación linfocitaria a lo largo del año siguiente de del auto-TPH (RAL-15, RAL-30, RAL-3.º mes, RAL-6.º mes y RAL-1.º año), así como con otras variables del injerto: células CD34, CMN y CFU-GM infundidos.

Resultados: Los resultados se exponen en las siguientes tablas:

Medias (arriba) y desviación estándar (abajo)

Pre-aféresis	Injerto					Recuperación linfocitaria (x10 ⁶ /L)				
	RAL-R x10 ⁹ /L	RAL-I x10 ⁹ /kg	CD34 x10 ⁹ /kg	CFU-GM x10 ⁶ /kg	CMN x10 ⁶ /kg	RAL día-15	RAL día-30	RAL 3.º mes	RAL 6.º mes	RAL 1.º año
1368,36	297,43	7,72	9,25	21,28	695	1410	1600	1480	1630	
1724,58	239,36	3,86	10,12	29,5	422,26	701,46	1044,38	922,15	661,83	

Índices de correlación (Spearman)

Rho p	RAL-I	CD34	CMN	CFU-GM	RAL día-15	RAL día-30	RAL 3.º mes	RAL 6.º mes	RAL 1.º año
RAL-R	0,3 0,04	NC	NC	NC	0,4 0,005	NCS	NCS	0,35 0,04	0,5 0,006

Rho de Spearman y el grado de significación (p); NCS: no correlación significativa. NC: no correlación.

Encontramos una correlación significativa entre el RAL-R y el RAL-I, y con la recuperación linfocitaria precoz (RAL-15); existe también correlación entre el RAL-R y la recuperación linfocitaria durante el primer año post-TPH aunque no significativa (excepto en el 6.º mes y al final). No existe correlación con los CD34, las células monocleares ni con las CFU-GM infundidos.

Discusión: La correlación significativa entre los linfocitos que posee el paciente en el momento de la aféresis de PHSH y la cantidad de linfocitos que se recolectan para su criopreservación y posterior infusión para reconstitución linfocitaria tras intensificación con auto-TPH es un hecho hasta ahora no estudiado. Sería interesante estudiar este parámetro como factor pronóstico independiente (al igual que se ha demostrado con el RAL-I y el RAL-R día 15), las distintas subpoblaciones linfocitarias que contiene el injerto para averiguar que linfocitos se relacionan con el efecto injerto versus tumor del autoinjerto, así como distintos esquemas de movilización y procedimientos de recolección que permitan obtener mejor rendimiento de progenitores linfopoyéticos, no sólo de CD34.

FACTORES RELACIONADOS CON LA RECUPERACIÓN LINFOCITARIA PRECOZ EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN SOMETIDOS A AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

P-034

Salido E, Majado MJ, Macizo MI, Berenguer M, García-Hernández A, Monserrat J, García-Candel F, Moraleda JM, Morales A
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

La recuperación linfocitaria precoz, en el día 15 del auto-TPH (recuento absoluto de linfocitos en el día 15 o RAL-15) es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con LNH y EH. Esta se correlaciona con el recuento absoluto de linfocitos en el injerto (RAL-I); los pacientes cuyo injerto contiene $\geq 500 \times 10^6$ linfocitos/kg tienen un RAL-15 $\geq 500 \times 10^6$ /L y una SG y SLP significativamente mayor; ambas han demostrado ser variables pronósticas independientes. Analizamos de forma retrospectiva la correlación entre la RAL-I con RAL-15 y la recuperación linfocitaria tardía (durante un año) en nuestros pacientes. También se estudian otras variables del injerto: células CD34, CMN y CFU-GM.

Material y métodos: Se analizaron 55 pacientes con LNH(43) y EH(12), con una edad media de 43 años (rango 13-71), 35 hombres y 20 mujeres. Los datos analizados fueron RAL-I, RAL-15, recuperación linfocitaria durante el primer año post-TPH (RAL-30, RAL-3.º mes, RAL-6.º mes y RAL-1.º año) y células CD34, CMN y CFU-GM infundidos.

Resultados: Los resultados se exponen en las siguientes tablas:

Medias (arriba) y desviación estándar (abajo)

RAL-I x10 ⁹ /kg	Injerto				Recuperación linfocitaria (x10 ⁶ /L)				
	CD34 x10 ⁹ /kg	CFU-GM x10 ⁶ /kg	CMN x10 ⁶ /kg	CMN x10 ⁶ /kg	RAL día-15	RAL día-30	RAL 3.º mes	RAL 6.º mes	RAL 1.º año
297,43	7,72	9,25	21,28	695	1410	1600	1480	1630	
239,36	3,86	10,12	29,5	422,26	701,46	1044,38	922,15	661,83	

Índices de correlación (Spearman)

Rho p	CD34	CMN	CFU-GM	RAL día-15	RAL día-30	RAL 3.º mes	RAL 6.º mes	RAL 1.º año
RAL-I	0,3 0,04	0,67 < 0,0001	NCS	0,38 0,007	NCS	NCS	NCS	NCS
CD34		0,4 0,004	0,45 0,001	NCS	NCS	NCS	NCS	NCS
CMN			0,4 0,004	NCS	NCS	NCS	NCS	NCS
CFU-GM				NCS	NCS	NCS	NCS	NCS

Rho de Spearman y el grado de significación (p); NCS: no correlación significativa.

Encontramos correlación significativa entre RAL-I y el RAL-15 así como entre CD34 y el RAL-I pero no entre CD34 y el RAL-15. Otras correlaciones encontradas se muestran en la tabla anterior. Aunque la dosis media infundida de linfocitos es baja (297,43 x 10⁹/kg), se produce una recuperación linfocitaria precoz buena (>500 x 10⁶/L); al mes la cifra de linfocitos es normal y permanece estable durante el primer año.

Discusión: Como está descrito, existe una correlación significativa entre RAL-I y el RAL-15 y entre el RAL-I y los CD34 infundidos, pero no entre los CD34 y el RAL-15, lo que indica que en el injerto los CD34 y linfocitos se correlacionan, pero el RAL-15 y, por tanto, la SG y SLP dependen de los linfocitos infundidos y no de la cantidad de CD34. Este hecho pone de manifiesto el efecto injerto versus tumor que posee el injerto autólogo gracias a la inmunidad antitumoral de sus linfocitos. La media de RAL-15 es mayor de 500 x 10⁶/L y se mantiene estable durante el primer año del TPH, lo que ayuda a mantener el efecto injerto versus tumor durante este tiempo.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO
P-035

Breña J, Ríos P, Pérez G, Trujillo M, Jover S, Mesa C, Hernanz N, Marrero C, Cabello A, Bello T, Pecos P, León A, Herrera M, Oliva A, Ríos M, Sánchez A, García-Talavera J
Servicio Hematología. Hospital Universitario N.º S.ª de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Introducción: El TAPH sigue siendo un tratamiento muy eficaz en el mieloma múltiple (MM) al ofrecer una mejor calidad de vida, y probablemente un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global. En los últimos años emergen nuevas terapias que, aunque actualmente utilizadas como tratamientos de rescate en progresión de la enfermedad, podrían llegar a ocupar un lugar destacado en el manejo del MM.

Objetivo: Analizar retrospectivamente la respuesta obtenida en los pacientes diagnosticados de discrasia de Células Plasmáticas sometidos a TAPH en el HU N.º S.ª de Candelaria mediante análisis de los siguientes parámetros: estado de la enfermedad antes del trasplante, tipo de respuesta posttrasplante (+100), tiempo hasta el siguiente tratamiento y supervivencia global, supervivencia media, mortalidad relacionada con el procedimiento, así como tratamientos aplicados en caso de progresión de la enfermedad.

Material y métodos: Desde julio de 1999 hasta junio de 2008, 45 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, 2 de amiloidosis AL, 2 de leucemia de células plasmáticas y uno de enfermedad por depósito de cadenas ligeras han sido sometidos a TAPH de sangre periférica. Acondicionamiento MEL-200. Se ha realizado control evolutivo a los 100 días posttrasplante, y posteriormente cada tres meses. En caso de progresión de la enfermedad se valoró trasplante alogénico, talidomida con o sin dexametasona mensual, bortezomib y lenalidomida.

Resultados: Después de 9 años de seguimiento post-TAPH (2-101 meses), 30 están vivos y 16 muertos (1 en el posttrasplante). La supervivencia global es del 53%. La mediana de supervivencia global es de 42,3 meses y tiempo hasta siguiente tratamiento de 21,5 meses. La MRT es del 2%. La talidomida es el tratamiento más utilizado en las progresiones post-TAPH.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en nuestro centro son comparables a los publicados en la literatura en cuanto a mortalidad relacionada con el procedimiento, tiempo hasta el siguiente tratamiento y supervivencia global. La talidomida sola o asociada a dexametasona obtiene muy buenas respuestas en pacientes con progresión de la enfermedad después del TAPH, lo que se demuestra en la diferencia entre la progresión post-TAPH y la fecha de fallecimiento.

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO
P-037

Olazábal I^a, Mateos J^b, Amutio E^b, Puente M^b, Dueñas M^b, Hernández L^a, Uresandi A^b, Arambarri S^a, Guinea J^b, Beltrán de Heredia JM^c, García-Ruiz JC^d
^aHospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).
^bHospital de Txagorritxu. Vitoria. ^cHospital de Basurto. Bilbao

Introducción: Es objeto de controversia el papel del TAPH como tratamiento posremisión de las LAM. En los pacientes en los que el trasplante alogénico (TALPH) no es factible, el TAPH está siendo utilizado generalmente como tratamiento de elección. Su baja tasa de mortalidad y asumible toxicidad hacen de éste un procedimiento atractivo que puede realizarse hasta edades tardías. Presentamos la experiencia de nuestro Hospital en este procedimiento.

Pacientes y método: Entre nov-99 y ab-08, se han realizado en nuestro centro 24 TAPH en pacientes con LAM en 1.ª remisión completa. Las LAM presentaban citogenética de riesgo intermedio o desfavorable según los criterios del Medical Research Council y/o factores clínicos o biológicos desfavorables. El tratamiento pretrasplante consistió en 1 o 2 inducciones, 2 consolidaciones y 1 movilización con citarabina. El acondicionamiento empleado en todos ellos ha sido BUCY2. La mediana de edad al TAPH ha sido de 47 años (27-67) y la mediana de células CD34⁺ infundidas ha sido de 3,75 x 106/kg (2,63-8,23).

Resultados: En todos los pacientes se produjeron los rendimientos granulocitario y plaquetario con una mediana de 10 días (9-17) y de 21 días (8-193) respectivamente. Se produjo 1 fallecimiento por hemorragia cerebral y refractariedad a plaquetas (4%). Con una mediana de seguimiento de 17 meses (6-98), la supervivencia global (SG) a los 60 meses es de un 56% y la supervivencia libre de enfermedad del 63%. Dos pacientes (8%) fallecieron por segundas neoplasias. Los pacientes considerados de pronóstico desfavorable (12) presentaron una SG del 41% a los 60 meses, frente a un 73% en el grupo de pacientes de pronóstico no desfavorable (p = 0,18).

Conclusiones: En nuestra experiencia el TAPH es útil, especialmente en pacientes con citogenética de riesgo intermedio y sin factores clínicos o biológicos desfavorables. En el resto, debería intentarse un TALPH, incluso no familiar, habida cuenta de la mejora continua de sus resultados y de la mayor disponibilidad de donantes (trasplante de cordón umbilical). No obstante, pensamos que el TAPH debe seguir considerándose siempre en aquellos pacientes en los que el riesgo de un TALPH no sea asumible.

DOBLE AUTOTRASPLANTE EN MIELOMA MÚLTIPLE CON MOVILIZACIÓN SECUENCIAL DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
P-036

Sampol A, Ballester C, Bautista A, Gutiérrez A, Canaro M, Novo A, Durán MA, Galmés B, Morey M, Galmés A, Díaz M, Forteza A, Bargas J, Besalduch J
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Hemos analizado retrospectivamente 67 pacientes con mieloma múltiple en los que se ha realizado trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica (TAPH) desde enero 1994 y abril 2008.

Material y métodos: En 15 pacientes se ha realizado un doble TAPH en una mediana de 11 meses (6-22) utilizando PH obtenidos en una nueva movilización tras el primer TAPH. Hemos analizado comparativamente la recolección de PH y la recuperación hematológica entre los pacientes que han realizado doble o único TAPH, así como la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP), utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Las características de los pacientes y tratamiento previo se describen en la Tabla I. En la Tabla II detallamos el estado de la enfermedad al TAPH, protocolo de movilización en 1.º TAPH (ciclofosfamida + G-CSF: 11 pacientes, G-CSF 10 µg/kg/d 5 días: 4), 2.º movilización (G-CSF 10 µg/kg/d 5 días: todos), protocolo de acondicionamiento para el 1.º TPH (melfalán 200 mg/m² los 15 pacientes de doble TAPH y para los de único TAPH: 45 MF-200, 1 MF + CFM, 2 MF + TBI, 4 BUMEL) y 2.º TAPH (10 CBV, 5 MF-200).

Resultados: Tan sólo en 2 pacientes en los que se intentó un segundo TAPH no se consiguió recolección de PH adecuada en la 2.ª movilización. En la Tabla III se describen las características de los PH recolectados e infundidos en el 1.º y 2.º TAPH. El n.º de células CD34⁺ recolectadas ha sido inferior para el 2.º TAPH (1,6 vs. 2,7, p = 0,013) pero no hemos hallado diferencias en el n.º CMN, CFU-GM. El n.º de afeéresis promedio fue de 3 (1-5) para ambos TPH. En cuanto a la recuperación hematológica, no hemos encontrado diferencias significativas en los días de neutropenia > 500 /mm³ (11 días), trombopenia > 10.000 mm³ (12 vs. 13 días) y hospitalización entre el 1.º y 2.º TAPH, ni fallo de procedimiento. Todos recibieron G-CSF desde el día +5. En el grupo global, 5 (7%) pacientes se hallaban en remisión completa (RC) antes del primer TAPH, 35% antes del 2.º TAPH y 53% tras doble-TAPH. La mediana de seguimiento desde el primer TAPH ha sido de 26 meses (1,4-103,7) siendo la supervivencia global a 2 años de 57% vs. 90% en los pacientes que alcanzan la RC de único versus doble TAPH, respectivamente; la supervivencia libre de progresión es del 70% vs. 82% entre ambos grupos. No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre un único o doble TAPH, aunque se observa una tendencia hacia una mayor SG y SLP en los pacientes en los que se ha realizado doble-TAPH, con un "plateau" de supervivencia a los 2 años, probablemente condicionado por el limitado n.º de pacientes en el grupo de doble TAPH. La principal causa de muerte ha sido la progresión de la enfermedad (97%).

Conclusiones: En nuestra experiencia, es posible recolectar PH para un 2.º TAPH tras un primer TAPH en el 86% casos, con buena recuperación hematológica. Observamos una tendencia a mayor SG y SLP en los pacientes que realizaron un 2.º TAPH, con una mediana de SG de 90% vs. 57% a 2 años.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN TUMORES SÓLIDOS INFANTILES. RESULTADOS EN 34 PACIENTES CONSECUTIVOS
P-038

Pérez Hurtado JM, Pérez de Soto C, Gil E, De la Cruz F, Carmona M, Parody R, Urbano A
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Objetivo: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) es parte del tratamiento de determinados tumores sólidos infantiles. Después de 30 años de experiencia aún carecemos de suficientes estudios que demuestren una clara ventaja del TPH frente al tratamiento convencional en dichos pacientes. Sólo el neuroblastoma diseminado en niños mayores de un año, sobre todo con amplificación del N-MYC, tiene una indicación de TPH bien establecida. Analizamos retrospectivamente los resultados obtenidos en nuestro Centro utilizando dicha modalidad de tratamiento en 34 pacientes consecutivos durante los últimos 10 años.

Material y método: Desde 1998 se han realizado en nuestro Centro 34 TPH autólogos en niños con tumores sólidos no hematológicos. Edad media 9 años (1-16). 17 niños con neuroblastoma (5 con amplificación de N-MYC), 16 niños con Sarcoma de Ewing y 1 paciente con tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). En 29 niños el TPH fue de de sangre periférica y en los 5 restantes fue de médula ósea. No se realizó purgado *in vitro* de los progenitores infundidos. El acondicionamiento en el neuroblastoma fue busulfán, melfalán, tiotepa en 10 niños y busulfán y melfalán en 7. En el sarcoma de Ewing fue busulfán y melfalán en todos. En el PNET fué busulfán y tiotepa. Los pacientes con neuroblastoma se trataron post-TPH con 13-cis-retinóico durante seis meses. El seguimiento medio fue 57 meses (4-104).

Resultados: 11 de 17 pacientes trasplantados por neuroblastoma (65%) persisten en remisión completa continuada (RCC), seguimiento medio de 50,5 meses. Diez de 16 pacientes (62%) trasplantados por sarcoma de Ewing continúan en RCC con seguimiento medio de 63,5 meses. El paciente trasplantado por PNET recayó. La mortalidad relacionada con el procedimiento en los 34 pacientes fue nula.

Conclusiones: 1. En nuestra experiencia, el TPH autólogo es una terapia eficaz para el neuroblastoma (SLE 65%) y el sarcoma de Ewing (SLE 62%), aumentando la tasa de curaciones y el periodo libre de enfermedad con una escasa mortalidad peritrasplante (0% en nuestra casuística). 2. En nuestros pacientes, el purgado *in vitro* del inóculo no fue necesario para obtener unos resultados satisfactorios. 3. Aunque aún se requieren más estudios para establecer la idoneidad del TPH autólogo en niños con tumores sólidos, los resultados obtenidos en nuestro Centro son alentadores.

PEGFILGRASTIM EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

P-039

Estévez M, Oña R, Iglesias R, De la Fuente A, Díaz-Pinés E, Bermejo B, Tomás JF
Hospital MD Anderson Internacional España. Madrid

Objetivo: Pegfilgrastim ha demostrado ser igual de eficaz que el filgrastim en las indicaciones para las que éste está aprobado, pero su uso en el contexto del trasplante autólogo de sangre periférica ha sido menos explorado. Presentamos nuestra experiencia.

Pacientes y métodos: Entre abril de 2006 y mayo de 2008 se realizaron 25 trasplantes autólogos consecutivos en 25 pacientes. La media de edad fue de 53 años (22-70). Las patologías fueron: mieloma múltiple 11, LNH 8, LH 2, LMA 3 y tumor sólido (tumores germinales) 3. Todos los pacientes recibieron una dosis única de 6 mg s.c. de pegfilgrastim entre el día +1 y +4 posttrasplante, 1 paciente el día +5, dependiendo de los recuentos hematológicos.

Resultados: La media de duración de la neutropenia grado 4 fue de 7,6 días (4-15). El tiempo medio de injerto leucocitario (neutrófilos > 500/mm³) fue de 10,6 días (entre el día +8 y +15). Presentaron neutropenia febril 20 de 25 pacientes, con una duración media de 3,9 días (1-12). Se obtuvo documentación microbiológica en 5 de los 20 episodios febriles. No se observaron efectos adversos atribuibles al pegfilgrastim, y sólo 3 pacientes refirieron discreto dolor óseo.

Conclusiones: Aunque carecemos de un grupo control para poder comparar estos resultados con los obtenidos históricamente con las dosis diarias de filgrastim, nuestros datos son comparables a los ya publicados por algunos grupos donde el uso de una dosis única de 6 mg de pegfilgrastim ha salido favorecido por acortar los días de neutropenia y de neutropenia febril, siendo equiparable en términos de coste-eficacia y seguridad.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN EL HOSPITAL DE ALBACETE

P-041

Santiago J, Ibáñez A, Romero JR, Manso F, Varo MJ, Ruiz F, Algarra L, Breña S, Martínez A, Rubio M, Rubio A, Gómez JC
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Introducción: Exponemos la experiencia adquirida sobre el trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en nuestro centro y describimos los primeros datos por grupos de patologías tras los primeros 6 años de realización del proceso.

Pacientes y métodos: Entre enero/2002 y marzo/2008 se han realizado 60 TASPES: 25 mielomas múltiples (MM), 20 linfomas no Hodgkin (LNH), 3 linfomas de Hodgkin (LH) y 12 leucemias agudas mieloides (LMA). La mediana de edad de la serie completa fue de 58 años (16-73) y la relación sexo M/F 34/26. Los regímenes de movilización utilizados han sido en 32 ocasiones G-CSF y en otras 28 QT+G-CSF (IF+VP16+G-CSF+rituximab, ESHAP+G-CSF+rituximab, ciclofosfamida+G-CSF, ARA-C DI+G-CSF, DCEP e intensificación Pethema LMA). El número de líneas de tratamiento pre-TASPE administradas fueron: una en el 56% de los pacientes, dos en el 26% y más de dos en el 18% de los casos.

Resultados: La mediana de aféresis por paciente fue de 2 (1-6). Los MM se acondicionaron con MEL200, MEL140 (un caso de l. renal) y CBV (2.º TASPES); los linfomas con BEAM y BEAM + rituximab y las leucemias agudas con BEA y BUCY2 (en una ocasión). Se infundieron una mediana de 3 bolsas (1-8) con buena tolerancia, conteniendo 2,67 x 10⁶ CD34/kg peso (1,45-14,39), 6,11 x 10⁶ CMN/kg peso (1,45-30,7) y 4,54 x 10⁴ CFU-GM/kg de peso (0,12-21,5). La mediana de recuperación fue: neutrófilos (>0,5 x 10⁹/L): 10 días (8-25) y plaquetas (>20 x 10⁹/L): 12 días (9-48). La mediana de necesidades transfusionales ha sido: concentrados de hematies 2 (0-21) y plaquetas 2 (0-20). Las complicaciones inmediatas post-TASPE más frecuentes fueron: mucositis oral en el 94,9% (52,6% grados 3-4 OMS), Sd. febril 84,7% (50,8% hemocultivos negativos, 16,9% grampositivos, 15,3% gramnegativos y 1,7% fungemia) y en un 10,2% neumonía. El porcentaje de muerte relacionado con el proceso fue del 5%. La mediana de estancia por procedimiento es de 24 días (17-59). Los resultados en cuanto a supervivencia con una mediana de seguimiento de 34 meses fueron: SLE (supervivencia libre de enfermedad) actuarial de la serie linfoma 57,7 ± 11%, SLE. Actuarial de la serie LAM 20,2 ± 12,7%, la mediana en meses de SLP (supervivencia libre de progresión) de la serie MM fue 28 meses (desde el TASPE), la mediana en meses de SG (supervivencia global) de la serie MM es de 50 meses (desde el TASPE) y la SG actuarial de la serie completa fue del 47,1 ± 9%.

Conclusiones: Los pacientes en programa de TASPE han tolerado bien el tratamiento, con una estancia media hospitalaria relativamente corta. Los resultados de supervivencia tanto de la serie linfoma como mieloma se asemejan a los estándares publicados, mientras que nuestra serie de LAM es pequeña para extraer conclusiones e incluía casos de mal pronóstico.

IMPACTO DEL TIPO DE ACONDICIONAMIENTO EN EL TRASPLANTE AUTOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN RÉGIMEN DOMICILIARIO EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

P-040

Ghita G, Fernández-Avilés F, Rovira M, Martínez C, Gaya A, Gallego C, Hernando A, Segura S, Moreno C, Güell J, Valverde M, Carreras E, Montserrat E
Servicio de Hematología Clínica. Instituto de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas.
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Objetivo: Analizar el impacto de los regímenes de acondicionamiento más comúnmente utilizados en el trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) respecto al implante, toxicidad y necesidad de ingreso hospitalario dentro de un programa de atención domiciliaria.

Pacientes y métodos: A todos los pacientes con ECOG 0-2 y que dispusieran de un acompañante responsable las 24 h del día, una buena comprensión de las normas del procedimiento y una residencia cercana al hospital, se les ofreció llevar a cabo el TAPH en el domicilio a partir del día +1. En todos los casos el acondicionamiento fue administrado en el hospital. Los pacientes con linfoma recibieron BEAC o BEAM (mg/m²) (BCNU 300, etoposido 1.600, citarabina 800, y ciclofosfamida (CY) 6.000 o melfalán 140), los afectos de mieloma múltiple fueron tratados con melfalán 200 mg/m² y aquellos con leucemia aguda con irradiación corporal total (ICT) 12 Gy y CY 120 mg/kg. En todos los pacientes se utilizaron las mismas medidas de soporte y profilaxis antimicrobiana, incluyendo ceftriaxona 1g/día i.v a partir del día +1.

Resultados: Se incluyeron 75 pacientes de los cuales 45 (grupo A) recibieron BEAC (n = 10) o BEAM (n = 35), 19 (grupo B) recibieron melfalán y 11 (grupo C) ICT-CY. La recuperación granulocitaria (días) superior a 0,5 x 10⁹/L [grupo A: 11 (9-22), B: 12 (10-26) y C: 12 (10-22)] fue significativamente más rápida en los pacientes del grupo A (A vs. B, p = 0,02; A vs. C, p = 0,05). El 87%, 47% y 73% de los pacientes de los grupos A, B y C, respectivamente, desarrollaron fiebre (A vs. B, p = 0,003) y su duración (días) fue de 2 (1-11), 1 (1-4) y 1 (1-5) (A vs. B, p = 0,01; A vs. C, p = 0,05). Observamos mucositis de grado 3 2 de la OMS en el 40%, 5% y 27% de los pacientes en los grupos A, B y C, respectivamente (A vs. B, p = 0,006). Nueve (20%) de los pacientes del grupo A necesitaron de ingreso hospitalario por neumonía (n = 4) y fiebre persistente sin foco clínico evidente (n = 5), mientras que en sólo uno (3,3%) del resto de pacientes, afecto de mieloma múltiple, fue preciso el ingreso debido a fiebre persistente (p = 0,04).

Conclusiones: A pesar de una recuperación granulocitaria más rápida, los pacientes tratados en régimen domiciliario tras BEAC-BEAM presentaron una mayor incidencia y duración de la fiebre, una mucositis más intensa y una mayor necesidad de ingreso hospitalario, en especial respecto a los que recibieron melfalán. En base a esta información hemos establecido en nuestra UHD un seguimiento más frecuente y estricto en los pacientes que reciben BEAC o BEAM como régimen de acondicionamiento.

UTILIDAD DE UN ÍNDICE SIMPLIFICADO PARA PREDECIR LA MORTALIDAD PRECOZ POS-TPH NO RELACIONADA CON LA RECAÍDA

P-042

Balsalobre P¹, Muñoz C², Serrano D¹, Gayoso J¹, Rodríguez C¹, Buño I¹, Martínez Y¹, Collantes L¹, Gómez-Pineda A¹, Díez-Martín JL¹
Servicio de ¹Hematología, ²Neumología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Diferentes índices de evaluación pretrasplante hemopoyético (TPH) han demostrado su utilidad para predecir el riesgo de mortalidad tóxica post-TPH. Basu *et al.* (BMT Tandem Meetings, San Diego CA, 13-17 feb 2008) han comunicado preliminarmente la validez de un score simplificado predictor de mortalidad no relacionada con la recaída (NRM). Hemos analizado la utilidad de dicho índice en nuestra casuística.

Metodología: Se analizaron de forma retrospectiva los TPH realizados de forma consecutiva en nuestra institución entre jun-04 y dic-07, excluyendo los casos con trasplante previo. Como variables independientes se recogieron las incluidas en la Tabla 1. A partir del sumatorio de los valores asignados a las variables anteriores, se clasificó a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo (puntuación 0-1), moderado (puntuación 2) y alto (puntuación > 2). Finalmente se analizó la incidencia acumulada (CI) de NRM, definida como muerte por cualquier causa salvo como consecuencia, directa o indirecta, de la recaída de la enfermedad de base. El seguimiento fue censurado en el momento de la muerte por recaída, último seguimiento vivo o 2.º TPH.

Resultados: Se incluyeron 123 casos, de los que 98 (52% mujeres, edad 44 (19-68) años) fueron analizables. Diagnósticos: linfoma (44), leucemia/SMD (32), mieloma (13), otro (9). Tipo TPH: auto (69)/Alo (29), incluyendo 17 de donante no emparentado (76% con progenitores de SCU). Riesgo pre-TPH: bajo (72), moderado (11), alto (15). La CI global de NRM al día +100 fue 9,4 (IC 95%: 3,52-15,28). Cuando analizamos en función del riesgo pre-TPH (bajo vs. moderado/alto riesgo) la CI de NRM es 1,4% (IC 95%: 0-7,28) vs. 33% (IC 95%: 23,3-42,7); p < 0,001. Las diferencias observadas en la CI de NRM al día +100 entre los grupos con moderado y alto riesgo fueron estadísticamente no significativas.

Conclusiones: El índice simplificado propuesto por Basu *et al.* parece útil para discriminar entre pacientes con bajo vs. moderado-alto riesgo de NRM en nuestra casuística. Dicha herramienta podría ser de utilidad en el proceso de toma de decisiones clínicas con el paciente candidato a TPH.

Tabla 1. Variables necesarias para el cálculo del índice de riesgo de NRM

	Valor	Puntuación
DLCOc* (mmol/min/kPa)	<65	1
	>64	0
AST (IU/L)	>40	1
	<41	0
Albumina (g/dL)	<3,5	1
	>3,4	0
Fuente de progenitores	MO	1
	PB	0
Origen del injerto	No emparentado	2
	Familiar	1
	Autólogo	0

*Ajustado a Hb.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA. NUESTRA EXPERIENCIA EN 20 CASOS CONSECUTIVOS

P-044

Ferreiro JJ^[a], Vidal MJ^[a], García R^[a], Alkorta A^[a], Trassorras M^[a], Uresandi N^[a], Lizuain M^[a], Artola MT^[a], Antigüedad R^[a], Bengoetxea E^[a], Egurbide J^[a], Etxebeate A^[a], Lasa R^[a], Martínez D^[a], Sarasqueta C^[a], Marín J^[a]
 Servicios de ^[a]Hematología, ^[a]Epidemiología Clínica. Hospital Donostia. San Sebastián

Objetivo: Revisar el resultado de los 20 trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos con acondicionamiento de intensidad reducida (Alo-TIR) realizados de forma consecutiva en nuestro hospital entre mayo de 1999 y enero de 2008.

Metodología: Sexo: 14 varones y 6 mujeres. Edad: 53 años (18-65). Diagnóstico y situación pre Alo-TIR: linfoma no Hodgkin (LNH), 8 casos (célula grande B 3, manto 3, folicular 1 y T periférico 1) 3 en remisión completa (RC), 3 quimiosensibles y 2 en progresión, enfermedad de Hodgkin (EH) 5 casos (4 en RC y 1 en progresión), leucemia aguda mieloide (LAM) 3 casos (todos en RC), leucemia linfática crónica 3 casos con quimiosensibilidad y un caso de macroglobulinemia de Waldenström en respuesta parcial. Habían recibido un auto-TPH previo 12 pacientes (6 LNH, 1 LAM y los 5 EH). El acondicionamiento se realizó con fludarabina asociada a ciclofosfamida en 13 casos, a melfalán en 5 casos y a busulfán en 2 casos. Los progenitores se obtuvieron de sangre periférica movilizados con G-CSF a partir de donante familiar HLA idéntico. Se utilizó ciclosporina y metotrexato como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Resultados: Hubo 3 muertes tóxicas (15%), todas ellas en los primeros 100 días. Se evaluó la respuesta en 17 casos, observándose RC en 12, estabilidad en 4 y progresión en uno. El seguimiento de los pacientes vivos es de 10 meses (1-93). No hubo casos de síndrome de obstrucción sinusoidal hepática. Desarrollaron EICH 7 pacientes, 3 en su forma aguda y 4 la forma crónica (extensa 3). Se realizó infusión de linfocitos del donante en 2 casos, por progresión de la enfermedad y sin respuesta. Hemos contabilizado 6 recaídas y 9 pacientes han fallecido. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 18 meses fueron del 65% y 53% respectivamente.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE INTENSIDAD REDUCIDA CON ACONDICIONAMIENTO BASADO EN GLOBULINA ANTITUMORAL EN LINFOMAS NO HODGKIN. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

P-046

Palomo P, Navarro B, Fores R, Cartier J, Vicuña I, De la Iglesia A, Sebrango A, Ruiz E, Regidor C, Sanjuán I, Cabrera R, Fernández M, García-Marco JA
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Introducción: El trasplante alogénico de intensidad reducida (Alo-TIR) es una estrategia potencialmente curativa en linfomas no-Hodgkin (LNH). Sin embargo, todavía se desconoce el momento idóneo en el que llevarlo a cabo y el régimen de acondicionamiento óptimo. El objetivo de este estudio fue evaluar las respuestas clínicas y moleculares a largo plazo en 32 pacientes consecutivos afectados de LNH refractarios o en recaída sometidos a Alo-TIR entre marzo/99 y noviembre/07.

Material y métodos: El régimen de acondicionamiento consistió en ATG combinada con: 2 Gy irradiación corporal total y fludarabina (n = 15), fludarabina y busulfán (n = 9), 8 Gy irradiación nodal total (n = 6), fludarabina y melfalán (n = 1) y tiotepa/fludarabina (n = 1). Las fuentes de células stem fueron: progenitores de sangre periférica (n = 29) y médula ósea (n = 3), siendo 28 de donante familiar y 4 de donante no emparentado. La edad media fue 52,5 años (rango: 31-63); 25 pacientes (ptes.) eran hombres y 7 mujeres y los diagnósticos fueron: leucemia linfática crónica (n = 14), linfoma folicular (n = 7), linfoma del manto (n = 5), linfoma difuso de célula grande (n = 5) y micosis fungoide (n = 1). La mediana de tratamientos previos fue 2 (rango 1-10) con 13 ptes. en RC, 7 en RC incierta, 9 en RP y 3 refractarios en el momento del trasplante. La enfermedad mínima residual fue valorada por PCR IgH y citometría de flujo multiparamétrica (CFM).

Resultados: Todos los pacientes injertaron y el 91% alcanzaron quimerismo completo estable del donante. Cuatro pacientes recibieron infusión de linfocitos del donante por quimerismo mixto (n = 3) o recaída (n = 1). La mortalidad relacionada con el trasplante fue 3%. Tras una mediana de seguimiento de 40 meses (rango: 6-112), 27 (84%)/32 ptes. están vivos con una supervivencia libre de progresión a los 5 años del 75%. La incidencia de EICH aguda grado I/II y grado III/IV fue del 43,3% y 10% respectivamente. La EICH crónica limitada y extensa se presentó en 4 (13,3%)/30 ptes. y 7 (23,3%)/30 ptes. respectivamente. Dicha enfermedad se resolvió en 4/6 ptes. y uno desarrolló un síndrome linfoproliferativo posttrasplante resuelto con rituximab. De 27 pacientes evaluables, 23 (85%) alcanzaron y permanecen en remisión clínica completa y CMF/moleculares negativas.

Conclusión: Nuestros resultados confirman que los pacientes con LNH quimiosensible y consolidados con Alo-TIR y acondicionamiento basado en ATG alcanzan remisión clínica y molecular en un porcentaje elevado de casos, asociando una baja incidencia de mortalidad secundaria al desarrollo de EICH y/o recaída clínica.

ESTUDIO COMPARATIVO DE TOXICIDAD Y DE RESULTADOS ENTRE DIFERENTES RÉGIMENES DE INTENSIDAD REDUCIDA. FLUDARABINA/MELFALÁN VERSUS FLUDARABINA/BUSULFÁN

P-045

Facchini L^[a], Piñana JL^[a], Valcárcel D^[a], Martino R^[a], Barba P^[a], Vega M^[a], Sureda A^[a], Delgado J^[a], Briones J^[a], Brunet S^[a], Sierra J^[a], Piñana JL^[a]
^[a]Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
^[a]Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Introducción y objetivos: Existe una gran variedad de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida para alotrasplante (Alo-TIR), aplicables en pacientes no candidatos a acondicionamientos mieloablativos. Para este tipo de trasplantes, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau se administra la combinación de fludarabina y melfalán (FluMel) en caso de neoplasia linfóide y fludarabina más busulfán (FluBu) en los pacientes con neoplasias mieloides. El objetivo del presente estudio fue comparar la toxicidad hematológica y extrahematológica de ambas modalidades de acondicionamiento, así como establecer su impacto en la EICH, la mortalidad relacionada con el procedimiento (TRM), la recaída de la enfermedad de base y la supervivencia global (SG).

Pacientes y métodos: Se incluyeron en el estudio todos los receptores de un Alo-TIR acondicionados con FluMel o FluBu entre enero de 1999 y enero de 2007. Se administró Flu 150 mg/m², junto con Mel 140 mg/m² o Bu 8-10 mg/kg. La profilaxis de la EICH consistió en ciclosporina A (CsA) junto con metotrexato o micofenolato de mofetilo. 24 pacientes habían recibido también ATG o Campath como parte del acondicionamiento. Para medir la toxicidad observada se utilizaron los criterios de la OMS.

Resultados: De un total de 183 pacientes, 120 recibieron FluMel y 63 FluBu. La mediana de edad fue de 53 años (extremos, 18-70) y 59 años (extremos, 18-71), respectivamente (p = 0,005). La mediana de seguimiento de 587 (12-2.947) días en el primer grupo y de 486 (8-2507) días en el segundo (p = 0,6). El 93% de los pacientes acondicionados con FluMel y el 53% de los pacientes que recibieron FluBu se trasplantaron con enfermedad avanzada (p = 0,001). La toxicidad gastrointestinal (GI) fue mayor en el grupo de FluMel (26% vs. 13%, p = 0,05). La incidencia de EICH aguda fue similar en ambos grupos [Bu: 53% (CI 95% 42-67) vs. Mel: 52% (CI 95% 44-62), p = 0,6]. Por el contrario, la incidencia de EICH crónica fue mayor en el grupo de FluBu [Bu: 86% (CI 95% 76-97) vs. Mel: 62% (CI 95% 53-73), p = 0,001]. No se observaron diferencias significativas en la MRT, incidencia de recaídas, o SG entre ambos grupos; con referencia a esta última, fue del 63% al año tras FluBu y del 67% después de FluMel, p = 0,6.

Conclusiones: Se observó mayor toxicidad extrahematológica con FluMel. La incidencia de EICH crónica fue mayor en el grupo de FluBu. Estas observaciones deben confirmarse en estudios prospectivos.

COMPARACIÓN DE FLUDARABINA Y BUSULFÁN ENDOVENOSO VERSUS CICLOFOSFAMIDA Y BUSULFÁN ENDOVENOSO COMO RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES

P-047

González de Villambrosia A, Moretó A, Bermúdez A, Yáñez L, López-Duarte M, Insunza A, Colorado M, Conde E, Baro J, Romón I, Iriando A
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Objetivos: Valorar la eficacia y toxicidad del busulfán endovenoso asociado a fludarabina (FLUBU) respecto a busulfán y ciclofosfamida (BUCY) como régimen de acondicionamiento mieloablativo en TPH.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 45 pacientes a los que se realizó TPH entre mayo de 2005 y mayo de 2008. 22 pacientes recibieron busulfán iv (3,2 mg/kg x 4 días; días -5 a -2) y fludarabina iv (40 mg/m² x 4 días; días -5 a -2) y 23 recibieron busulfán iv (3,2 mg/kg x 4 días; días -7 a -4) y ciclofosfamida iv (60 mg/kg x 2 días; días -3 y -2). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre FLUBU y BUCY en edad al TPH, sexo, comorbilidad, estado de la enfermedad, grado de histocompatibilidad, tipo de donante (no relacionado 50% en FLUBU vs. 43% en BUCY) y uso de G-CSF. Hay diferencias en fuente de progenitores hematopoyéticos (médula ósea 95% vs 74%), patología (91% leucemias agudas vs. 65%) y > 2 de líneas de tratamiento (36% vs. 52%).

Resultados: No hay diferencias significativas entre los grupos FLUBU y BUCY en media de días de recuperación de 100 (13,68 vs. 13,65) y 500 neutrófilos (16 vs. 17,96) respectivamente. Sin embargo, encontramos diferencias significativas favorables al FLUBU en número de días con neutropenia < 100 (4,5 vs. 9,5 p < 0,0001) y 500 neutrófilos (9,2 vs. 14,6 p < 0,0001), media de recuperación de 20.000 (17,45 vs. 18,78) y 50.000 plaquetas (24,9 vs. 36,5), y menores requerimientos transfusionales de hemátidas y plaquetas (2 vs. 4 p = 0,009 y 5 vs. 14 p = 0,030 respectivamente). El día +30 presentaron quimera completa del donante 69% (9/22) de los pacientes con FLUBU y 95% (22/23) de los pacientes con BUCY (p < 0,0001). Ningún paciente presentó toxicidad neurológica. Tampoco hubo diferencias en toxicidad digestiva, hepática (OMS), mucositis o incidencia de enfermedad venoclusiva (4,5% FLUBU vs. 4,37% BUCY) entre ambos grupos. Tanto la incidencia de EICH agudo ≥ 2 (23% vs. 52%, p = 0,041) como la de EICH crónico extenso (5,5% vs. 31,8% p = 0,03) fue menor con FLUBU.

La mortalidad antes del día 100 fue del 18,2% (4/22) en el grupo FLUBU (3 recaídas y 1 infección fúngica) y 4,3% (1/23) en el grupo BUCY (EICH agudo refractario). Sin embargo, en el grupo BUCY 4 pacientes más fallecieron tardíamente (1 EICH crónico, 3 recaídas). Con una mediana de seguimiento de 240 días en el grupo FLUBU y de 425 días en el BUCY no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (81% vs. 78%) y tasa de recaída (22% vs. 18%).

Conclusiones: En nuestra experiencia el régimen de acondicionamiento mieloablativo FLUBU se asocia con menor duración de la neutropenia, recuperación plaquetaria más precoz, menor requerimiento transfusional y menor incidencia de EICH agudo grave y crónico extenso en comparación con el BUCY. Es necesario un seguimiento más prolongado para evaluar la supervivencia y tasas de recaída.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS EN PACIENTES VIH POSITIVOS CON NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS DE ALTO RIESGO

P-048

Serrano D^[a], Carrión R^[b], Miralles P^[b], Rodríguez-Macias G^[a], Gayoso J^[a], Berenguer J^[b], Kwon M^[a], Balsalobre P^[a], Anguita J^[a], Gómez-Pineda A^[a], Buño I^[a], Díez-Martín JL^[a]

^[a]Servicio de Hematología, ^[b]Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hemopoéticos en pacientes (ptes.) con linfoma asociado a VIH y terapia antirretroviral (TARGA) ha mostrado resultados similares a los observados en ptes. VIH negativos. Sin embargo, se han descrito pocos casos de trasplante alogénico (TPH) en pte. con neoplasias hematológicas de alto riesgo (NHAR). El mayor riesgo infeccioso y el adecuado manejo farmacológico son las dificultades asociadas con este procedimiento. Presentamos tres ptes. VIH+, con NHAR en los que realizamos TPH.

Pacientes: 1.º: Hombre de 37 años, diagnosticado de sida en 1988, y en TARGA desde 1996. Presentó linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) IV-B, en 1998. Tras CHOP (x6) alcanzó remisión completa (RC). Recibió un mes más tarde con respuesta parcial (RP) con ESHAP. En 1999 se realiza TPH de hermano idéntico (HI) con ICT + ciclofosfamida (Cy) como acondicionamiento (RA). Recibió ciclosporina (CSPA) como profilaxis de EICH. Se mantuvo TARGA durante el trasplante. Falleció en el día +6 por distrés respiratorio, sin prendimiento medular. La autopsia mostró aspergilosis pulmonar sin evidencia de toxicidad y/o presencia de linfoma.

2.º: Mujer de 45 años. Sida en 1994. TARGA desde 1996. Diagnosticada en 2005 de leucemia linfocítica aguda común de alto riesgo. Alcanzó RC tras esquema R-HiperCVAD. Consolidación con R-HiperCVAD y TPH de HI, RA con ICT + Cy, CSPA + Mtx como profilaxis de EICH. TARGA mantenido durante el trasplante. Prendimiento día +17, quimerismo completo (QC) +26. Durante el trasplante presentó H. Zoster día -7, neutropenia febril, infección por CMV. EICH agudo grado III (+30) RC con esteroides, CSPA y MMF. Desarrolló EICH crónico extenso, 4.º mes, con respuesta a esteroides y CSPA. Complicaciones infecciosas: neumonía lobar 9.º mes, encefalitis de etiología desconocida 12.º mes, cuadro de sepsis y neumonía lobar 20.º mes. Seguimiento: 26 meses, RC, carga viral (CV) negativa, sin EICH crónico.

3.º: Hombre de 44 años. Sida y TARGA en 2000. LBDCG-IVA en 2004. Tras RCHOP (x6) alcanzó RC. Recidiva en 2006, con 2.º RC tras ESHAP (x 5). Recidiva en lesión única en piel al ingreso para trasplante autólogo, RA con BEAM, alcanzó 3.º RC. Recidiva a los 8 meses con RP quimiosensible con R-MINE (x3) y R-GIFOX (x1). TPH de HI con RA (Y)lritumomab-tixetán, rituximab, fludarabina, melfalán. CSPA + Mtx como profilaxis de EICH. TARGA mantenido durante el trasplante, con suspensión durante 7 días por mucositis. Prendimiento día +13, QC +32. Durante el trasplante presentó neutropenia febril, infección por CMV. Tras retirada de CSPA, +70, presentó EICH agudo grado II que respondió al tratamiento con esteroides y CSPA. EICH crónico extenso en el 5.º mes con respuesta a tacrolimus. Seguimiento: 6 meses, RC, CV negativa. Estos ptes. muestran que el TPH es factible en ptes. VIH+ con NHAR. El diagnóstico precoz de las infecciones y la evaluación de las interferencias entre inmunosupresores y TARGA son críticos en este grupo de pacientes.

APLICACIÓN DEL CUESTIONARIO EORTC QLQ-C30 PARA EL ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO

P-049

Martínez C, Nieto J, López E, González E, Fernández A, Cascales A, De Arriba F, Heras I, Vicente V
Servicio de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Universitario Morales Meseguer Murcia

Introducción: La calidad de vida de los pacientes sometidos a alo-TPH se ve a menudo comprometida por los efectos tanto del propio trasplante como de sus complicaciones (EICH, infecciones, etc). La EORTC desarrolló a finales de los años 80 una herramienta para evaluar la calidad de vida de los pacientes oncológicos que participaban en ensayos clínicos. El cuestionario EORTC QLQ-C30 se perfila como una escala útil.

Objetivos: 1. Analizar la calidad de vida percibida en la cohorte de pacientes receptores de trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos de nuestro centro. 2. Identificar los principales factores que influyen en la calidad de vida de estos pacientes.

Material y método: A lo largo de cuatro meses, en la consulta de trasplante de nuestro centro se ha pasado el cuestionario EORTC QLQ-C30 (versión 3.0) de forma prospectiva a los pacientes sometidos a trasplante alogénico. Se han revisado las historias clínicas de dichos pacientes recogiendo variables como tipo de TPH (mieloablativo/no mieloablativo, donante emparentado/no emparentado), tiempo desde el trasplante al momento de rellenar el cuestionario, presencia de EICH y comorbilidad no relacionada. El manejo de la puntuación en las diferentes escalas se ha hecho siguiendo las recomendaciones de la EORTC (Fayers et al. EORTC Bruselas 2001).

Resultados: Han rellenado el cuestionario un total de 80 pacientes. 50 de ellos son hombres y 30 son mujeres, con una edad media global de 44 ± 14 años. Respecto al tipo de TPH, 56 (70%) eran mieloablativos, 24 (30%) eran con acondicionamiento de intensidad reducida, 72 (81%) eran de donante emparentado y 8 (19%) eran de donante no emparentado; 57 pacientes (71,3%) presentaban EICH crónica y 23 (28,8%) no la presentaban. La media de tiempo tras el trasplante es de 57 ± 47 meses. La puntuación media en la escala global de calidad de vida es de 71 ± 19 puntos de un máximo de 100. Utilizando herramientas de regresión y análisis multivariante, se observa que los pacientes con más edad y comorbilidad asociada puntúan más bajo en la escala global, mientras que las puntuaciones más altas se asocian a mayor tiempo después del trasplante. La presencia de EICH se relaciona con puntuaciones más bajas en las escalas de funcionalidad emocional y cognitiva.

Conclusiones: 1. En general, la calidad de vida global de nuestros pacientes es buena, y se relaciona positivamente con el tiempo transcurrido desde el trasplante. 2. Algunos factores como la presencia de EICH, de comorbilidad y la edad influyen negativamente en la calidad de vida de estos pacientes.

VALOR PREDICTIVO DE LA REEVALUACIÓN DEL DÍA +100 EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED CRÓNICA TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

P-050

Silva F, Pérez-Simón JA, Encinas C, Arcos MJ, Martín J, Díez-Campelo M, Colado E, Olazábal J, Vázquez L, Sánchez-Guijo F, Cañizo C, Caballero MD, San Miguel JF
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Introducción: La EICHc es la complicación tardía más frecuente tras trasplante alogénico de progenitores hematopoéticos de sangre periférica (TPHSP) y se asocia a una morbilidad importante. La identificación precoz de marcadores biológicos que permiten predecir el desarrollo y extensión de la EICHc sería útil para adaptar el tratamiento inmunosupresor al riesgo del paciente.

Objetivo: En este estudio pretendemos evaluar el valor predictivo de la reevaluación del día + 100 postrasplante para el desarrollo de EICHc global y extensa en pacientes sometidos a TPHSP de donante emparentado.

Material y métodos: Fueron analizados 171 pacientes sometidos a TPHSP de donante emparentado. Todos los pacientes recibieron ciclosporina A y metotrexato como profilaxis de la EICH. El seguimiento mínimo en los pacientes vivos fue de 1 año. Las variables estudiadas fueron: el tipo de acondicionamiento, EICH agudo previo, biopsia cutánea y mucosa en el día +100, pruebas de función hepática (PFH) día +100, y cifras de linfocitos, eosinófilos y plaquetas en el día +100.

Resultados: La incidencia de EICHa grados II-IV y III-IV fue del 40% y 10%, respectivamente. La incidencia de EICHc fue de 70% entre los pacientes a riesgo (n = 150) de los cuales 60% presentaban EICHc extensa. La incidencia de EICHc leve, moderada y severa fue 29%, 42% y 28%, respectivamente. La mortalidad relacionada con EICHc fue del 10%. En el análisis univariante las biopsias cutánea (p < 0,0001) y de mucosa (p = 0,004), las PFH [fosfatasa alcalina y GGT > 2 x normal con o sin alteración de transaminasas] (p = 0,002), y cifra de linfocitos < al percentil 25 [750/mm³] (p = 0,025) influyeron de manera significativa en la aparición de EICHc global. Las mismas variables influyeron de manera significativa en el desarrollo de EICHc extenso.

En el análisis multivariante la alteración de las PFH fue la única variable que influyó de manera significativa en el desarrollo de EICHc global [HR = 3,17 (95% IC = 1,21-8,28), p = 0,018] y extensa [HR = 3,71 (95% IC = 1,72-8), p = 0,001]. Con el fin de descartar el efecto de confusión que pudiera suponer en las biopsias cutánea y mucosa y la cifra de linfocitos la presencia de EICHa se realizó el mismo análisis excluyendo los pacientes con EICHa confirmando los mismos resultados en análisis uni- y multivariante.

Conclusión: El presente estudio confirma el valor predictivo de los estudios de reevaluación de la EICHc en el día +100 tras TPHSP. Los pacientes con alteración de las PFH en el día +100 tienen un riesgo 3 veces superior de desarrollar EICHc que aquellos que no presentan dichas alteraciones.

PROGNOSTIC FACTORS AND OUTCOMES OF SEVERE GASTROINTESTINAL GVHD AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

P-051

Castilla-Llorenzo C^[a,b], Nash RA^[a], McDonald GB^[a], Martin PJ^[a]

^[a]Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington School of Medicine, Seattle (USA). ^[b]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Introducción: Treatment of severe graft-versus-host disease (GVHD) of the gastrointestinal (GI) tract after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) poses one of the most challenging problems for transplant physicians if initial treatment with systemic corticosteroids does not produce adequate control. Little progress has been made in developing better treatments for steroid-refractory GVHD and survival remains poor. We analyzed outcomes among patients with severe GVHD of the GI tract in order to identify prognostic factors that could be used to inform the design of clinical trials for patients with GI GVHD.

Patients and methods: A retrospective analysis was performed of 116 consecutive patients who developed severe gut GVHD (stages 3 or 4) after allogeneic HCT between 2000 and 2005. Data were collected for more than 20 parameters, including stool volume, presence or absence of abdominal pain, melena, and upper GI symptoms, serum albumin concentration, number of GVHD treatments, visual findings by endoscopy and histopathologic grade of GI biopsies. Clinical parameters were measured as the peak value during each 14 day period starting from 2 weeks before the diagnosis of GI GVHD to the resolution of symptoms, loss of follow-up or patient death. Patients received myeloablative or reduced intensity conditioning regimens, and either a marrow or growth factor-mobilized blood cells from related or unrelated HLA-matched donors. Pharmacologic immunosuppression was used for GVHD prophylaxis in all of the patients.

Results: The median onset of symptoms was 28 day after transplant (range 4–113), and 11 (9.6%) patients presented after day 80. The mean daily stool volume at diagnosis was 1494 (±1450 S/D) mL/day. Less than 50% patients presented with severe abdominal pain at onset, and 78% had upper GI symptoms (nausea and vomiting). 52 (44.8%), 45 (38.7%), 7 (6.2%) and 12 (10.3%) patients had a peak stage of 4, 3, 2 and 1 respectively within the first 2 weeks after the diagnosis of GI GVHD. 75% of patients had ≥ stage 1 skin GVHD at onset of GI symptoms, and 65% had ≥ stage 1 liver GVHD. All patients received high dose systemic corticosteroids as initial treatment. 67 patients received 2nd line therapy and 32 patients three or more lines of treatment. Non-relapse mortality was 77% and 29% at 1 year after transplant in patients with steroid-refractory and steroid-responsive GVHD, respectively. Survival was 30% at 1 year after HCT and 27% at 2 years. 6 patients died with relapse in each group. Further analysis is in progress to identify early characteristics that predict survival and other outcomes.

Conclusions: The design of clinical trials for treatment will be improved by better characterizing outcomes among patients with severe GVHD of the GI tract and identification of prognostic factors early enough to alter the natural history of the disease and thus, to alter outcomes.

EL GRADO DE METILACIÓN DE LA REGIÓN PROMO SE ASOCIA A EICH AGUDA Y RECAÍDA POSTRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

P-052

Manzano C, Balsalobre P, Serrano D, Rodríguez G, Gómez-Pineda A, Díez-Martín JL, Buño I
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La metilación de islas CpG es un proceso epigenético que controla la expresión de ciertos genes. FOX-P3 es un miembro de la familia de reguladores transcripcionales "forkhead/winged-helix" que se expresa de forma constitutiva en linfocitos T (LT) reguladores CD4/CD25 y de forma transitoria en LT efectores. FOX-P3 está, por tanto, implicado en la respuesta inmune y la metilación de su promotor podría desempeñar un papel en el éxito del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH).

Objetivos: Analizar la relación entre el estado de metilación de FOX-P3 y la dinámica del quimerismo así como el desarrollo de diferentes complicaciones en pacientes sometidos a trasplante alogénico convencional (ablatoivo) de progenitores hematopoyéticos con donante familiar HLA-identico.

Materiales y métodos: Se analizó el estado de metilación en una isla CpG de 600 pb en la secuencia promotora del gen FOX-P3 sobre ADN purificado de muestras de sangre periférica (SP) dentro del primer mes post-TPH obtenidas de 32 pacientes sometidos a alo-TPH a partir de donante familiar HLA-identico. El grado de metilación se determinó mediante PCR cuantitativa en tiempo real específica de metilación. La asociación entre el grado de metilación y las distintas variables post-TPH se determinó mediante el test exacto de Fisher, debido al reducido número de pacientes analizados.

Resultados: Se encontró una asociación estadísticamente significativa (Tabla 1) entre un mayor grado de metilación del promotor de FOX-P3 y una menor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda grados II-IV (35,3% frente a 88,9% en el resto de los pacientes; $p = 0,014$). Además, estos pacientes con mayor grado de metilación mostraron una incidencia de recidiva hematológica significativamente mayor (41,2% frente a 0% en el resto de los pacientes; $p = 0,05$). A la luz de los resultados obtenidos y puesto que la población de LT reguladores es minoritaria frente a la de LT efectores tras el TPH, un mayor grado de metilación en muestras de SP reflejaría una menor presencia de LT efectores (que expresan FOX-P3 y que, por tanto, deben tener su promotor no metilado) en el paciente trasplantado. En este sentido, un mayor grado de metilación se asociaría con menor aloreactividad post-TPH y, por lo tanto, menor incidencia de EICH y efecto antileucémico.

Conclusión: El análisis de la metilación en la región promotora del gen FOX-P3 puede tener valor pronóstico en el desarrollo de complicaciones post-TPH como la recidiva y la EICH aguda. El análisis de un mayor número de muestras permitirá confirmar esas observaciones y finalmente establecer la utilidad de este tipo de estudios para un mejor manejo (modulación de la inmunosupresión, infusión de linfocitos del donante, etc.) de los pacientes tras el TPH.

Tabla 1. Relación del grado de metilación del promotor de FOX-P3 con el quimerismo y complicaciones post-TPH

Metilación	QM (SP)	Frac./rech.	EICHa (II-IV)	EICHc ext	Recaída	Exitus
Alto	6/19 (31,6%)	4/19 (21,01%)	6/17 (35,3%)	10/13 (76,9%)	7/17 (41,2%)	5/19 (26,3%)
Bajo	2/9 (22,2%)	0/9 (0%)	8/9 (88,9%)	3/6 (37,5%)	0/9 (0%)	4/9 (44,4%)
p	NS	NS	0,014	NS	0,05	NS

Metilación, grado de metilación, QM: quimerismo mixto; Frac./rech.: fracaso/rechazo del injerto; p: test de Fisher.

COMPARACIÓN DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS CON DOS RÉGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO: BUSULFAN I.V. Y FLUDARABINA VERSUS BUSULFAN I.V. Y CICLOFOSFAMIDA EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

P-053

Moretó A, González de Villambrosia S, Bermúdez A, Insunza A, Yáñez L, Colorado M, López M, Romón I, Baro J, Bureo E, Iriando A
Servicio de Hematología. Hospital Univ. Marqués de Valdecailla. Santander

Objetivos: Valorar la incidencia de infecciones y sus características en el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH) en función del régimen de acondicionamiento: busulfán iv con ciclofosfamida (BUCY) vs. busulfán i.v. con fludarabina (BUFLU).

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de 45 pacientes a los que se realizó un TPH en nuestro centro entre mayo de 2005 y mayo de 2008. 22 pacientes recibieron busulfán (3,2 mg/kg x 4 días) y fludarabina (40 mg/m² x 4 días) y 23 recibieron busulfán (3,2 mg/kg x 4 días) y ciclofosfamida (60 mg/kg x 2 días). El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS.

Resultados: No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en edad, sexo, diagnóstico, comorbilidad, número de líneas de tratamiento previas, estatus de la enfermedad, histocompatibilidad, tipo donante (emparentado vs. no emparentado), uso de G-CSF y fuente de progenitores hematopoyéticos (médula ósea vs. sangre periférica).

Los pacientes acondicionados con BUFLU tuvieron una menor duración en días tanto de la neutropenia severa (4,5 vs. 9,2; $p < 0,001$) como de la neutropenia febril (2,4 vs. 4,3; $p = 0,029$), debida fundamentalmente a un nadir más tardío.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de infecciones en el periodo de neutropenia, infecciones microbiológicamente documentadas, infección por CMV u otros virus, infecciones tardías o necesidad de reingreso por fiebre.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el régimen de acondicionamiento mieloablativo BUFLU en el TPH alogénico se asocia a una menor duración de la neutropenia severa y de la neutropenia febril que el régimen BUCY. Es necesario ampliar el número de pacientes del estudio para comprobar la existencia de otras posibles diferencias en cuanto a las complicaciones infecciosas.

CUANTIFICACIÓN DE ADN-CITOMEGALOVIRUS (ADN-CMV) EN PLASMA MEDIANTE PCR-RT AUTOMATIZADA PARA LA MONITORIZACIÓN DE INFECCIÓN CMV Y GUIA DE TRATAMIENTO ANTICIPADO EN PACIENTES TRATADOS CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

P-054

Solano C^[a], Hernández-Boluda JC^[a], Latorre JC^[a], Remigia MJ^[a], Clari MA^[a], Furió S^[a], Calabuig M^[a], Tormo N^[a], Teruel A^[a], Navarro D^[a], Amat P^[a], Gimeno C^[b]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica, ^[b]Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Introducción: La cuantificación de ADN-CMV en sangre puede ofrecer ventajas frente a antigenemia pp65 (Ag) y PCR competitiva y se ha propuesto como método de referencia para la detección precoz de replicación viral en pacientes tratados con TPH-Alo. Sin embargo, existe controversia acerca del método de cuantificación que permita estandarizar y hacer comparables los resultados en distintos centros.

Objetivos: 1. Valoración de un método comercial y automatizado de extracción y cuantificación de ADN-CMV en plasma mediante PCR-RT para la monitorización de la infección por CMV en pacientes de alto riesgo. 2. Valorar su potencial aportación para guiar el tratamiento antiviral anticipado, en comparación con Ag.

Pacientes y métodos: Se han estudiado de forma prospectiva 42 pacientes consecutivos tratados con TPH-Alo de donante emparentado ($n = 19$) o no emparentado ($n = 22$), entre enero-06 y nov-07. Edad: 46 años (18-70); sexo (v/m): 22/20; diagnóstico: LAM/SMD ($n = 15$), LAL ($n = 5$), S. linfoproliferativo ($n = 10$), MM ($n = 4$), LMC ($n = 2$), otros ($n = 6$). Serología CMV* (R/D)(%): 86/52. Tipo TPH: SP: 31; TSCU: 10; MO: 1. Acond.: AIR: 27; mieloablativo: 15. Se realizaron determinaciones pre-TPH y 1 vez/semana hasta día ≥ 120 . Si Ag/PCR: 2 veces/semana. Métodos: Ag en leucocitos PMN (Light Diagnostics, Palex), Pos: $\geq 1 \text{ cel}^2/200.000$. PCR Real-Time Abbott (extractor M-1000 y detección en ABIPRISM 7000 automatizada), con límites de detección de 25 copias/mL plasma. Tratamiento antiviral anticipado, si Ag* ($\geq 1 \text{ cel}^2$).

Resultados: Muestras analizadas con ambas técnicas: 1.156. Infección CMV* con ambos métodos: 176 muestras (15,2%), negativa con ambas: 775 (67%); sólo positivo PCR-RT: 201 muestras (17,3%); sólo positivo Ag: 4 muestras (0,3%). Concordancia: 82,2%. PCR-RT fue más sensible que Ag (98,9% vs. 47,2%). En pacs. PCR-RT*, el n.º de copias se correlacionó con n.º de céls. Ag*, antes ($r = 0,50$, $p < 0,001$) o después ($r = 0,78$, $p < 0,001$) de iniciar tratamiento. Se detectaron 57 episodios de infección CMV en 37 pacs. (18 sólo por PCR-RT* y 4 sólo por Ag*). Un nivel de 288 copias ADN-CMV/mL o un incremento de 2,42 log₁₀ en el nivel de ADN en 2 muestras consecutivas, discriminaron a aquellos pacientes que precisaron tratamiento anticipado en base al resultado de Ag. El método PCR-RT fue mejor marcador de la eliminación del CMV en sangre.

Conclusión: Los resultados observados en este grupo de pacientes de alto riesgo de infección/reactivación de CMV, confirman que la monitorización de infección CMV con método automatizado PCR-RT Abbott es más adecuada (más precoz y mejor comportamiento dinámico tras inicio de tratamiento) que la Ag para guiar el tratamiento anticipado en pacientes tratados con TPH alogénico.

REPLICACIÓN VIRAL DE CMV MEDIDA MEDIANTE PCR CUANTITATIVA Y ANTIGENEMIA PP-65 TRAS EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO

P-055

De la Cruz Vicente F^[a], Pérez-Romero P^[a], Aguilar Guisado M^[a], Parody Ruiz-Berdejo R^[a], Cisneros Herreros JM^[a], Urbano-Ispizua A^[a], Espigado Tocino I^[a]
Servicio de ^[a]Hematología y Hemoterapia y ^[b]Enfermedades Infecciosas. ^[c]Laboratorio de Infecciones Virológicas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La enfermedad por citomegalovirus (CMV) es una complicación grave y frecuente tras alo-TPH. Más del 50% de los receptores de alo-TPH desarrollan infección por CMV. No está definida la mejor técnica de detección precoz de infección. La antigenemia es la técnica más extendida pero presenta limitaciones. La PCR cuantitativa parece más sensible, pero existen datos contradictorios sobre su utilidad clínica.

Objetivos: Cuantificar de forma senada la replicación viral de CMV mediante PCR cuantitativa y antigenemia pp65, y comparar la utilidad clínica de ambas.

Pacientes, material y métodos: Se analizaron 20 receptores de alo-TPH de SP sin selección CD34 en el 70%, de hermano HLA-identico en el 95%, con edad mediana 40 años (18-58). El acondicionamiento fue mieloablativo en 60%. En todos ellos se realizó profilaxis frente a EICH con CsA/MTX. El 65% recibió profilaxis (ganciclovir 300 mg/24 h, 3 días/semana, 100 días) y el 35% tratamiento anticipado (ganciclovir 5 mg/kg/12h durante 14 días, guiado por antigenemia positiva). Se determinó en todos la carga viral de CMV por PCR-RT y por antigenemia durante un seguimiento de 6 meses. La antigenemia se realizó por inmunofluorescencia en leucocitos con el anticuerpo monoclonal anti-pp65. Para la determinación por PCR-RT se aisló el ADN vírico en plasma y se utilizó como molde para la amplificación por PCR-RT y se cuantificó mediante amplificación competitiva entre el ADN de la muestra y un estándar interno.

Resultados: Pacientes CMV*. El 60% (12 casos) presentó replicación viral, bien por PCR ($n = 11$, 55%) o por antigenemia ($n = 8$, 40%), con una mediana de inicio en la semana +8 (1-21). El 10% (2 casos) desarrolló enfermedad por CMV con replicación viral objetivada por ambos métodos.

1. El 63,6% (7 de los 12 casos) presentó replicación viral por ambos métodos. La PCR precedió a la antigenemia en 6 casos (86%), en 4 desde la semana +1 y en los otros 2 entre las semanas +2 y +3. Tras tratamiento la antigenemia evolucionó a negativización en todos. La PCR persistió positiva en 2 casos (en uno se reactivó la antigenemia posteriormente) y en el resto evolucionó progresivamente hacia la negativización.

2. El 36,3% (4 casos) presentó replicación CMV sólo por PCR (PCR* Ag*), 2 en profilaxis. El número de copias de ADN viral no fue diferente a la cantidad observada en los pacientes PCR* Ag*.

3. Sólo un caso fue PCR* y Ag*, en una única determinación, y se negativizó tras tratamiento.

Pacientes CMV- (PCR- Ag-). El 40% (8 casos) no presentó replicación viral. De ellos, todos habían recibido profilaxis.

Conclusiones:

1. La profilaxis contra CMV disminuye la tasa de replicación viral en el alo-TPH.
2. La técnica de PCR cuantitativa es más precoz y sensible que la antigenemia.
3. La PCR cuantitativa identifica un grupo de pacientes, no detectados por antigenemia, con niveles mantenidos de replicación viral que no producen desarrollo de enfermedad citomegálica.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS TEMPRANAS Y TARDÍAS EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA**P-056**Barba P^a, Piñana JL^a, Querol L^a, Valcárcel D^a, Martino R^a, Vega M^a, Facchini L^a, Sureda A^a, Delgado J^a, Briones J^a, Brunet S^a, Sierra J^a
Servicio de Hematología Clínica y ^bNeurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Justificación y objetivos: Después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, las complicaciones neurológicas (CN), tanto del sistema nervioso central (SNC) como periférico (SNP), son frecuentes y muchas veces graves. Su relevancia cuando se utiliza un acondicionamiento menos tóxico, de intensidad reducida (Alo-TIR), no se conoce con exactitud. El objetivo de este estudio es describir y clasificar las CN posteriores a un Alo-TIR y analizar su impacto en la evolución del procedimiento.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 191 pacientes consecutivos receptores de un Alo-TIR en nuestro centro entre enero de 1999 y diciembre de 2006. El acondicionamiento incluyó fludarabina 150 mg/m², en combinación con busulfán 8-10 mg/kg (n = 61), melfalán 140-200 mg/m² (n = 115), ciclofosfamida 5 g/m² (n = 7) o 2 Gy de irradiación corporal total (n = 5). La profilaxis de la EICH consistió en ciclosporina A (CsA), más metotrexato o micofenolato de mofetilo, asociados a depleción T *in vivo* en 23 casos (20 ATG, 3 Campath). Se excluyeron del estudio la encefalopatía por fallo multiorgánico premortem y las CN causadas por recaída de la enfermedad de base. Las CN fueron clasificadas acorde con criterios previamente definidos por un equipo multidisciplinar de neurólogos y hematólogos.

Resultados: 27 pacientes (14%) desarrollaron un total de 31 CN. Veintitrés eventos afectaron al SNC (11 encefalopatías tóxico-metabólicas, 5 meningoencefalitis, 4 eventos vasculares, 2 convulsiones idiopáticas y 1 demencia) y 8 al SNP (5 mononeuropatías y 3 polineuropatías). La incidencia acumulada de CN fue de 24% (95% IC: 17-34). La causa más frecuente de CN (35%) fue la toxicidad farmacológica (9 por CsA, 1 busulfán, 1 foscarnet). La presentación clínica más habitual fue el déficit neurológico focal (26%) seguido por las convulsiones (19%). Trece (57%) CN del SNC vs. sólo 1 (8%) del SNP ocurrieron antes del día +100 (p = 0,01). El 52% de los pacientes presentó una recuperación completa de la CN, otro 15% falleció a consecuencia de ella y el 33% restante siguió vivo pero con secuelas. La aparición de CN se asoció a una mayor mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) al año (36% vs. 20% en los pacientes sin CN (p = 0,05)). La supervivencia global fue similar en ambos grupos (43% vs. 43% p = 0,5). Las diferencias en cuanto a MRT fueron todavía mayores cuando se analizaron separadamente los pacientes con CN del SNC (42% vs. 20%, p = 0,02).

Conclusiones: Este estudio sugiere que las CN del SNC aparecen más tempranamente que las que afectan al SNP. El desarrollo de CN, en especial las del SNC, se asocia a una mayor MRT.

ESTUDIO FASE I-II SOBRE EFECTOS DE LA INFUSIÓN DE CÉLULAS MESENQUIMALES DE DONANTE AUXILIAR EN TRASPLANTES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL EN ADULTOS**P-058**Gonzalo-Daganzo R, Regidor C, Bautista G, Panadero N, Sánchez R, Pérez N, Martín-Donaire T, Rico-Daza MA, Krsnik I, Forés R, Ojeda E, Sanjuán I, García-Marco JA, Navarro B, Gil S, Gutiérrez Y, García-Berciano M, Millán I, Cabrera JR, Fernández MN
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Planteamiento: Los trasplantes de sangre de cordón umbilical (TSCU) con co-infusión de progenitores hematopoyéticos movilizados (PHM) de un donante auxiliar resultan en injerto puente de los PHM con pronta recuperación de granulocitos y altas tasas de prendimiento y quimerismo completo del TSCU. Esta estrategia ("trasplante dual SCU/PHM") permite superar las limitaciones impuestas por la limitada celularidad que tienen las unidades de SCU para su trasplante a adultos. En receptores de este tipo de trasplante hemos evaluado, mediante estudio exploratorio fase I-II, la tolerancia de las células mesenquimales expandidas (CME) obtenidas de la médula ósea del mismo donante de los PHM, sus efectos sobre la cinética de prendimiento del TSCU y el desarrollo de EICHa y su posible implante medular.

Resultados: Nueve pacientes de 21 a 48 años (mediana 33), afectos de procesos onco-hematológicos de alto riesgo, recibieron CME en dosis de 1,04 a 2,15 x 10⁷/kg (mediana 1,20), inmediatamente tras trasplante dual SCU/PHM. Los resultados se compararon con los un grupo control de 46 pacientes con diagnósticos similares y edades de 16 a 60 años (mediana 34,5), receptores del mismo tipo de trasplante sin CME. Los donantes de los PHM y CME tenían edades de 16 a 54 años (mediana 31). Las CME fueron obtenidas conforme al protocolo del consorcio EBMT, a partir de aspirados de médula ósea (56-80 mL, mediana 65) mediante cultivo de expansión en condiciones GMP en medio suplementado con suero bovino fetal, tras 1-3 pases (mediana 2) y 16-34 (mediana 28) días de cultivo. Las células resultantes presentaban las características morfológicas e inmunofenotípicas definidas en el protocolo de consenso EBMT. No se observó efecto adverso inmediato alguno ni tampoco beneficio sobre el prendimiento del TSCU o el desarrollo de manifestaciones de EICHa. Cinco de los nueve pacientes del grupo con CME desarrollaron EICHa en grado II, siendo refractaria a tratamiento esteroideo en 2. En estos pacientes se consiguió remisión completa del EICHa mediante infusiones terapéuticas de CME. En ningún caso se detectaron CME del donante en los aspirados de médula ósea realizados a diferentes intervalos tras el trasplante.

Conclusión: Nuestros resultados han mostrado carencia de efectos favorables de la co-infusión de CME en el momento del trasplante sobre prendimiento del TSCU y sobre desarrollo de EICHa en receptores de trasplante dual SCU/PHM. Por el contrario, han tenido efectos muy favorables como tratamiento de EICHa refractaria, con resultado de remisión completa. No se observó implante de las CME infundidas en la médula ósea de los pacientes.

Financiación: Proyecto AlloStem (6.º Programa Marco, UE), Gobierno de España, FIS, Comunidad Autónoma de Madrid, Fundación Gabrielle Rich y Vidacord.

RECONSTITUCIÓN INMUNE DE RECEPTORES DE TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL CON SOPORTE DE PROGENITORES HEMATOPUYÉTICOS DE DONANTE AUXILIAR**P-057**Rico M, Martín-Donaire T, Bautista G, Gonzalo-Daganzo R, Regidor C, Sanjuán I, Gil S, Ojeda E, Forés R, García-Marco JA, Krsnik I, Navarro B, Millán I, Cabrera JR, Fernández MN
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Planteamiento: Baja incidencia y gravedad de EICH, sustancial efecto antitumoral (EICT) y tardío desarrollo de inmunidad protectora son características bien documentadas de los TSCU, no conociéndose bien la patofisiología de este patrón de expresiones de base inmunológica. Hemos evaluado de recuperación de las poblaciones linfocitarias en 30 pacientes-adultos receptores de TSCU, con coinfusión de progenitores hematopoyéticos movilizados de un donante auxiliar altamente deplecionados de linfocitos ("trasplante dual SCU/PHM"), que resulta en pronta recuperación de granulocitos y altas tasas de prendimiento y quimerismo completo.

Resultados: La incidencia acumulativa de los que alcanzaron recuperación de células NK y B ≥ que la mediana de controles normales fue de 1,0 y 0,76 a meses 6.º y 9.º. Las células T-reg y las CD4⁺ y CD8⁺ se recuperaron más tardíamente, con predomino progresivo de las de fenotipos efector-memoria. Las células CD8⁺ y CD4⁺ portadoras de sTREC3 a distintos intervalos postrasplante en 12 pacientes, mostraron amplia variación, aunque con un patrón general de muy bajos niveles al tercer mes y posterior recuperación a niveles similares o superiores a los pretrasplante y a los de la población normal. Factores en distinta medida influyentes sobre la recuperación de poblaciones linfocitarias incluyen desarrollo de EICH, reactivaciones de CMV, edad y acondicionamiento con TBI. Células CMV específicas fueron evaluadas secuencialmente mediante tetrameros en 9 pacientes seropositivos pre-tte, encontrándose las (derivadas del TSCU) en 6 de los 7 que desarrollaron reactivaciones de CMV y no en los 2 que no las desarrollaron.

Conclusión: Los resultados de pronta recuperación de células NK y B son consistentes con los previamente descritos, referentes a otras modalidades de TSCU y con las observaciones clínicas de significativo EICT, baja incidencia y gravedad de EICH y tardío desarrollo de poblaciones T y de la inmunidad protectora. La cronología de la recuperación de linfocitos T, aparición de células portadoras de TRECs y desarrollo de poblaciones con inmunofenotipo naive y efector-memoria son sugerentes de que neogénesis tímica y expansión de células tímicas de reciente emigración bajo estímulos antigénicos juegan importante papel en la recuperación de las poblaciones T en adultos receptores de trasplante dual SCU/PHM, conforme a nuestro protocolo. La decreciente incidencia de reactivaciones CMV y la aparición de linfocitos específicos derivados del TSCU tras las mismas denotan la funcionalidad del sistema inmune derivado del TSCU, que precisaría ser estimulada de modo que permita reducir la incidencia de complicaciones infecciosas manteniendo el EICT y sin incrementar el riesgo de EICH.

Financiación: Proyecto AlloStem (6.º Programa Marco, EC), Gobierno de España, FIS, Comunidad Autónoma de Madrid, Fundación Gabrielle Rich y Vidacord.

INFUSIÓN DE LINFOCITOS DE DONANTE EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS**P-059**Roncon S^a, Rosales M^a, Campilho E^b, Barbosa I^a, Ávila A^a, Ferreira S^a, Leal H^a, Lopes S^a, Vaz CP^b, Branca R^b, Pimentel P^b, Campos A^b, Carvalhais A^b^aDepartamento de Inmuno-Hemoterapia. ^bServicio de Trasplante de Médula Ósea. Instituto Português de Oncologia de Porto, Portugal

La infusión de linfocitos de donante (ILD) después de un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es un tratamiento efectivo para algunos pacientes con enfermedad hematológica recurrente; en pacientes de alto riesgo con quimerismo mixto se ha utilizado para prevenir la recaída. Linfocitos *add-back* postrasplante con selección de células CD34⁺ previenen el fallo de implante, reduce el riesgo de recaída y enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). El objetivo de esta revisión fue estudiar la eficacia, toxicidad y supervivencia a largo plazo.

Estudiamos 54 pacientes (35H/19M) entre 1994 y 2007; mediana de edad: 32,5 años (7-59). Diagnósticos: leucemia mieloide crónica (LMC) 20/ leucemia aguda (LA) 20/ mieloma múltiple (MM) 6/ otros 8. Fuente del injerto: sangre periférica 46/ médula ósea 9 (uno además, 2 cordones umbilicales); 4 donantes no relacionados. Régimen de acondicionamiento: mieloablativo 38/ intensidad reducida 16. Depleción de células T del injerto: 25. Profilaxis EICH: agente único 20/ asociación 34. Mediana células CD34⁺ y CD3⁺ infundidas con el injerto: 6,71 (0,62-13,43) y 0,31 (0,01-596) respectivamente.

La ILD tuvo carácter terapéutico en 42, profiláctico en 5 y como células T *add-back* en 7. Mediana de linfocitos CD3⁺ infundidos: 1 x 10⁷/kg en 71% de las ILD. Mediana del intervalo trasplante-primera ILD: 8 meses (1-60). Otras terapéuticas para la recaída: imatinib-dazatinib 10/ quimioterapia 9/ segundo aloTPH 6/ otras 3. Treinta y siete pacientes desarrollaron EICH. Pacientes vivos: 31 (22 remisión completa / 9 con enfermedad); principal causa de muerte: progresión de la enfermedad. Hubo remisión en 16 de las ILD terapéuticas (12/19 LMC; 2/2 LA; 1/5 MM; ½ otras), 5 meses (<1-73) después de la ILD.

Esta modalidad de terapéutica celular adoptiva es una opción terapéutica en pacientes seleccionados después del aloTPH, con mejores resultados en la LMC. La supervivencia total después de la primera ILD fue de 50,4% (±8,2%) a los 8 años. EICH fue la complicación más frecuente, siempre bien tolerada.

NIVELES DE BAFF PLASMÁTICO Y BAFF-R DURANTE LOS PRIMEROS MESES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

P-060

Yáñez L, Castañeda M, Peña M, Méndez I, Arribas M, Cuadrado MA, Iriondo A
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: El factor activador de linfocitos B (BAFF) y sus receptores (BAFF-R, TACI y BCMA) se han relacionado con ciertas enfermedades autoinmunes, así como con el desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Objetivos: Analizar la expresión de BAFF plasmático (BAFF-p) y BAFF-R durante los primeros 6 meses del trasplante alogénico y determinar si existe relación con la intensidad de acondicionamiento, fuente de células progenitoras, tipo de donante y profilaxis de EICH.

Material y métodos: Analizamos prospectivamente 25 pacientes sometidos a trasplante alogénico con un mínimo de seguimiento de 6 meses. Los niveles de BAFF-p se realizaron en 14 pacientes por medio de ELISA en el momento de la infusión (día +0), el día +7, +14, +21 y +28, y se utilizó la media de las 5 determinaciones. La expresión de BAFF-R se analizó en 25 pacientes por medio de citometría de flujo sobre células CD19 positivas al mes, tercer mes y sexto mes postrasplante. Se tomaron como controles las determinaciones de BAFF sérico (pg/ml) y BAFF-R(%) de individuos sanos (172 pg/ml y 92% respectivamente).

Resultados: 14 pacientes eran hombres, y la patología trasplantada (LMA/SMD: 60%, linfoma/mieloma 32%, aplasia: 8%). El 76% se encontraban en remisión completa. El acondicionamiento utilizado fue de intensidad reducida en el 80% (FluBu 10, FluCy 2, FluMel 8) y ablativo en el 20% (BuCy 4, Cy+ICT 1). La fuente de células progenitoras principal fue MO (76%). El 56% de los donantes era no emparentado (dnE). En el 56% de los pacientes se utilizó profilaxis con ciclosporina y micofenolato (Csa + MMF) y en el resto Csa + MTX en pauta corta. **BAFF-plasmático:** El 50% de los pacientes desarrollaron algún tipo de EICH y ello se correlacionaba con niveles elevados de BAFF-p durante las primeras 4 semanas de trasplante (2.490 vs. 1.196, $p = 0,05$). A pesar de que las diferencias no fueron significativas, observamos niveles elevados en pacientes con acondicionamientos ablativos (2.469 vs. 1.792), si el donante era familiar (2.115 vs. 1.852), si la fuente de células progenitoras era SP (2.469 vs. 1.792) y si la profilaxis utilizada era Csa + MMF (2.239 vs. 1.407). **BAFF-R:** Los pacientes que desarrollaron EICH presentaban niveles más bajos durante el primer mes (14% vs. 45%, $p = 0,08$) aunque luego se equiparaban en el tercer y sexto mes (42% vs. 53% y 72% vs. 79%). La utilización de MO y dnE se asoció con niveles bajos hasta el tercer mes, siendo normales en el sexto. La utilización de acondicionamientos mieloablativos y la combinación de Csa + MTX, se asoció con niveles disminuidos de BAFF-R (<65%) hasta el sexto mes.

Conclusión: Los niveles de BAFF-p y BAFF-R están alterados durante los primeros 6 meses del trasplante, y parecen estar relacionados con el desarrollo de EICH, el tipo de acondicionamiento, la fuente de células progenitoras, el donante y la profilaxis utilizada. Este trabajo está financiado por la Fundación Marqués de Valdecilla.

TERAPIA CELULAR EN ISQUEMIA CRÍTICA DE MIEMBROS INFERIORES

P-062

Sampol A, Galmés A, Lara R, Gutiérrez A, Martínez J, Bibiloni L, Ballester C, Bautista A, Lozano P, Besalduch J
Servicios de Hematología y Cirugía Vasculat.
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Introducción: Desde enero de 2002 hemos desarrollado en nuestro hospital, conjuntamente con el Servicio de Cirugía Vasculat, un ensayo clínico de angiogénesis terapéutica utilizando progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHP) autólogos en isquemia crítica de miembros inferiores (IC) no candidatos a cirugía o revascularización endovascular.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia angiogénica mediante el uso de PHP.

Material y métodos: Se han incluido de forma prospectiva 28 pacientes afectados de IC de EEII no revascularizable. Se han realizado un total de 37 procedimientos, (en 7 pacientes en las dos extremidades, a 1 paciente se ha repetido el proceso tras empeoramiento clínico a 4,5 años). La estrategia terapéutica se ha fundamentado en la inyección local intramuscular de células progenitoras endoteliales y c. secretoras de factores de crecimiento endotelial (c. mononucleadas -CMN- y plaquetas), introduciendo 50 mL de PHP en punciones de 1 mL separadas por 2 cm en todo el trayecto vascular isquémico. Los PHP se han obtenido tras movilización con G-CSF 5 μ g/kg/d durante con aféresis al 5.º día. Como criterios clínicos de respuesta se ha realizado un estudio basal pre y postoperatorio del índice tobillo-brazo: diferencia de presión sistólica (ITB) y pletismografía, escala analógica del dolor (EAD) y estudio angiográfico. El rango de edad de los pacientes ha sido de 22 a 80 años (mediana 65), 23 varones y 5 mujeres. La mediana de seguimiento ha sido de 2,5 años (2-55 meses).

Resultados: Entre enero de 2002 y abril de 2008 se han realizado 35 aféresis en 28 pacientes, a uno de ellos se le ha realizado un segundo procedimiento 4,5 años después del primero tras empeoramiento clínico. Las características del inóculo se describen en la Tabla II. La mediana de CMN $\times 10^6$ /kg infundidas ha sido de 2,6 (1,2-4,4), granulocitos 0,1 (0,01-2,9), plaquetas 0,3 (0,1-3,2) $CD34^+ \times 10^6$ /kg 0,6 (0,01-2) $CD3^+ \times 10^6$ /kg 1,71 (0,1-2,5), CFU-GM $\times 10^6$ /kg 7,9 (4,8-8,7), con una viabilidad del 99%. Se ha objetivado mejoría hemodinámica significativa en términos de diferencia de P maleolar, ITB y EAD pre y postterapia celular en todos ellos (Tabla I). Se ha realizado amputación mayor en 4 pacientes por lesiones tróficas y/o dolor incoercible y se ha logrado salvar la extremidad en el 85%. La duración media de la respuesta en los pacientes que han logrado salvar la extremidad es de 31 meses (2-55). En la Figura 1 se observa la mejoría angiográfica con desarrollo de neovascularización en la extremidad isquémica.

Conclusiones: La terapia celular utilizando PHP es un procedimiento seguro y eficaz. Mejora la perfusión tisular, el control del dolor en reposo y la calidad de vida del enfermo con IC no revascularizable de EEII, con una elevada tasa de salvamento de la extremidad.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CAPACIDAD NEOANGIÓGENICA DE LAS CÉLULAS CD133⁺ Y LOS MONOCITOS ADMINISTRADOS POR VÍA INTRAVENOSA O INTRAMUSCULAR EN EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA DE MIEMBROS INFERIORES EMPLEANDO EL MODELO DEL RATÓN TRANSGÉNICO TIE2-GFP

P-061

Oterino E, Barbado MV, Hernández-Campo F, Carrancho S, López-Holgado N, Muntión S, Sánchez-Abarca LI, Pérez-Simón JA, San Miguel JF, Brión JG, Del Caizizo MC, Sánchez-Guijo FA
Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario. Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

Introducción: Se ha sugerido que diversas células de MO pueden contribuir a la revascularización postisquémica en modelos preclínicos y en ensayos en fase I-II. Sin embargo, no hay consenso respecto a cuál es el tipo celular más idóneo. Así, algunos grupos han empleado poblaciones de células *stem* seleccionadas (ej. células CD133⁺) mientras que otros han inyectado células mononucleadas (CMN), pero sin una comparación directa entre ellos. Igualmente ocurre con las vías de administración, intramuscular (IM) en el área isquémica frente a intravenosa (IV). Finalmente, otra área de controversia es el mecanismo de acción de las células administradas.

Objetivos: a) Comparar la capacidad de neovascularización de las células CD133⁺ seleccionadas y el conjunto de las células mononucleadas (CD11b⁺), en un modelo murino de isquemia de miembros inferiores, comparando además las vías de administración IV e IM. b) Evaluar el mecanismo de acción de las células trasplantadas, empleando como donante el ratón transgénico Tie2-GFP (Green Fluorescent Protein), cuyas células expresan GFP sólo si activan el promotor Tie2, un marcador específico endotelial.

Métodos: Se obtuvieron células CD133⁺ y CD11b⁺ a partir de la MO de ratones transgénicos FVB-Tie2-GFP mediante separación inmunomagnética. Por otra parte, ratones FVB *wild-type* fueron sometidos a una ligadura y sección de la arteria iliaca izquierda. 24 horas después, 1×10^6 células CD133⁺ o 1×10^6 células CD11b⁺ seleccionadas fueron infundidas por vía IV o bien vía IM en la región isquémica. Cada uno de los 4 grupos experimentales (CD133 IV, CD133 IM, CD11b IV, CD11b IM) estaba formado por 6 ratones isquémicos FVB, que fueron mantenidos durante 7, 14 y 21 días después del trasplante (72 ratones en total). Además, se incluyó como control un grupo de ratones isquémicos que no recibieron células, además de obtener los valores basales con ratones no operados. Se determinó el flujo sanguíneo periférico mediante láser-Doppler en la extremidad isquémica a los días +7, +14 y +21. El análisis de los músculos isquémicos consistió en la cuantificación de la densidad capilar tras marcaje con eNOS, junto a la cuantificación de células GFP positivas.

Resultados y conclusiones: En los 4 grupos experimentales tanto el flujo sanguíneo como la densidad capilar mejoraron de forma estadísticamente significativa con respecto al grupo de ratones isquémicos que no recibieron células, sin diferencias significativas entre los grupos, a excepción de la recuperación del flujo que fue significativamente más rápida (al día +14) para los ratones tratados con células CD133⁺ (tanto IV como IM). Finalmente, no encontramos un número significativo de células GFP en los músculos analizados, por lo que la transdiferenciación no parece ser el mecanismo responsable de los efectos terapéuticos observados en este modelo experimental.

Agradecimientos: Financiado por la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León (Ref. 71/A/06).

LEUCEMIAS AGUDAS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA/ LINFOMA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN UN SOLO CENTRO**P-063**Sarrá J^[a], Petit J^[a], Domingo E^[a], De la Banda E^[b], Arnán M^[a], Oliveira A^[a], Clapés V^[a], Fernández de Sevilla A^[a], González-Barca E^[a]^[a]Servicio de Hematología Clínica. Instituto Catalán de Oncología. ^[b]Servicio de Citología de Hematología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Introducción: Las leucemias/linfomas linfoblásticas agudas (LAL) son neoplasias de células linfoides inmaduras. Son más frecuentes en niños que en adultos en los cuales el pronóstico es significativamente peor. El avance en el conocimiento citogenético de estas enfermedades hace que se defina mejor el pronóstico de cada una de ellas y se aborde el tratamiento de forma distinta.

Objetivos: El objetivo del estudio es conocer la supervivencia libre de evento (SLE) y la supervivencia global (SG) de los pacientes diagnosticados de LAL en nuestra institución. Conocer la SLE y SG en función de los distintos tratamientos aplicados.

Materiales y métodos: Se han diagnosticado de LAL un total de 34 pacientes en nuestro centro desde febrero de 2002 a abril de 2008. 19 son varones (56%) con una mediana de edad de 41 años (18-74). Once pacientes (32%) han sido diagnosticados de LAL-B, 11 (32%) de LAL-B Ph⁺; 5 (15%) de LAL-T y 7 (21%) de linfoma linfoblástico T. Las LAL B y T se han tratado con poliquimioterapia según esquema del grupo Pethema. Las LAL Ph⁺ se han tratado con poliquimioterapia con la adición de STI (esquema Pethema) y los linfomas linfoblásticos T se han tratado con esquema HyperCVAD. Los pacientes de mayor edad o con comorbilidades se han tratado con esquemas de tratamientos adaptados al riesgo.

Resultados: 24 pacientes alcanzaron RC citológica (70%). Cinco (16%) recayeron en algún momento antes de completar todo el esquema de tratamiento previsto para ellos. Doce pacientes (35%) recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos: 10 alogénicos (84%) y 2 autólogos (16%). De los alogénicos, 6 fueron emparentados (60%), 3 no emparentados (30%) y 1 TSCU. Fase de la enfermedad al trasplante: 8 (66%) lo hicieron en 1.ª RC; 2 (17%) en 2.ª o ulterior RC y 2 (17%) en RP.

En el momento del estudio, 19 pacientes están vivos (56%) y 15 han sido éxitos (44%). La SLE del total de enfermos incluidos en el estudio es del 34% con una mediana de seguimiento de 4,41 meses (0,07-65,44). La SLE según el tipo de patología es: 56% para las LAL-B, 19% para las LAL-B Ph⁺, 40% para las LAL-T y 40% para el linfoma linfoblástico. La SLE para los pacientes trasplantados es del 39% con una mediana de seguimiento de 11,34 meses (2,39-64,79). Según el tipo de trasplante, la SLE del grupo de trasplante alogénico emparentado es del 67% y del no emparentado es del 33%. La supervivencia global (SG) es del 34% con una mediana de seguimiento de 6,59 meses (0,07-65,44).

Conclusiones: Los esquemas de poliquimioterapia del grupo Pethema para las LAL han conseguido en nuestra institución una buena tasa de RC citológicas, acorde con lo publicado en la literatura. No obstante la morbimortalidad por toxicidad y la tasa de recaídas siguen siendo elevadas. La búsqueda de donante HLA-identico emparentado o no emparentado se hace necesaria desde el inicio del tratamiento, especialmente en las formas de reconocido mal pronóstico como son las formas Ph⁺.

RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE CÉLULAS CD34+ OBTENIDAS EN AFÉRESIS Y RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA**P-064**

Goteris R, Remigia MJ, Calabuig M, Tormo M, Arbona C, Terol MJ, Hernández Boluda JC, Marugán M, Teruel A, Benet I, Navarro B, Solano C

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Introducción: La quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha mejorado el pronóstico de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM), especialmente los más jóvenes. A diferencia de otras neoplasias hematológicas tratadas con TPH, en la LAM, las células blásticas expresan CD34. Algunos estudios han relacionado una mayor tasa de recaída en los pacientes trasplantados con un mayor número de células CD34+ obtenidas en las aféresis. El número de células CD34+ podría reflejar la cantidad de enfermedad mínima residual y, por tanto, la quimiosensibilidad de la leucemia.

Objetivos: Evaluar si el número de células CD34+ recogidas en las aféresis de pacientes con LAM en remisión completa (RC) se asocia con una mayor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

Materiales y métodos: Se han analizado de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de LAM (no M3) desde 1994 hasta 2007. Los pacientes recibieron de 1-4 ciclos de quimioterapia previos a la movilización con G-CSF, asociado o no a quimioterapia. Se analizó el número total de células CD34+ recogidas en 1-4 días consecutivos y el máximo número obtenido en una sola aféresis. La SLE se definió como el tiempo entre el diagnóstico y recaída. La SG se definió como el tiempo desde la primera aféresis hasta la última visita o fecha de *exitus*. El análisis de probabilidad de SLE y SG se calculó mediante el método de Kaplan-Meier y la comparación con *log-rank*. La comparación de grupos se hizo mediante chi-cuadrado o t-test.

Resultados: Se han analizado un total de 66 pacientes consecutivos. Edad: 47,5 años (4-68). La mediana de células CD34+ recogidas en total y en la aféresis máxima fue 2,57 (0-47) y 1,4 (0-47) x 10⁶/kg. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos en función de la mediana de células CD34+ recogidas, <2,57 (n = 32) y ≥ 2,57 (n = 31). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto edad, cifra de leucocitos al diagnóstico, pacientes que recibieron TPH autólogo y grupos pronósticos citogenéticos, aunque en el grupo con mayor número de CD34+ sólo había 1 paciente con citogenética de buen pronóstico. Treinta y nueve pacientes (62%) recibieron un TPH autólogo. La mediana de seguimiento fue de 18,4 meses (4-166). La incidencia de recaída fue inferior en el grupo con menor número de CD34+ recogidas (31% vs. 69%, p < 0,006). La SLE a 3 años fue del 25% en el grupo con CD34+ alto y no alcanzada en el grupo con CD34+ bajo (p = 0,026). La SG a los 3 años fue del 26% y 58% (p < 0,026) para los grupos con mayor y menor número de CD34+.

Conclusiones: En el grupo de pacientes estudiado, un mayor rendimiento en la recolección de células CD34+ se ha asociado a un peor pronóstico debido al aumento en el porcentaje de recaída. Esta característica podría identificar a un subgrupo de pacientes en los que sería necesario modificar la estrategia terapéutica.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS CLONALES EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE QUE RECIBEN UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**P-065**Grau J^[a], Cisneros A^[a], Zamora L^[a], Sancho JM^[a], Granada J^[a], Ruiz-Xivillé N^[a], Xandri M^[a], Guardia R^[b], Fernández C^[b], Santafé E^[b], Villena C^[b], Cabezon M^[b], Sancho E^[b], Xicoy B^[b], López L^[b], Rodríguez E^[b], Moreno M^[b], Orna E^[b], Ferrá C^[b], Roncalés FJ^[b], Flores A^[b], Navarro JT^[b], Ribera JM^[b], Felu E^[b], Millá F^[b]^[a]Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. ICO. Badalona (Barcelona). ^[b]Hospital Josep Trueta. ICO. Girona

Objetivo: Estudiar la incidencia, tipo y significado pronóstico de las alteraciones cromosómicas clonales que aparecen en el seguimiento de pacientes diagnosticados de LAM que reciben un TPH.

Pacientes y método: Entre febrero de 2000 y marzo de 2008 se han realizado 74 TPH en pacientes diagnosticados de LAM. Para el estudio citogenético mediante bandas G, se realizaron cultivos de 24 horas procedentes de células de médula ósea. Los cariotipos fueron formulados según la normativa ISCN 2005.

Resultados: Se observaron alteraciones cromosómicas clonales en 17/74 pacientes (23%). La mediana de seguimiento fue 11 meses (extremos 5-47). Diagnóstico inicial: LAM2 (6 casos), LAM5a (3), LAM6 (3), LAM con inv(16)(p13q22) (1), LAM con displasia multilineal (1), LAM5b (1) LAM1 (1) y LAM0 (1). Ocho casos fueron tratados según el protocolo CETLAM-03, 8 según el protocolo CETLAM-99 y un paciente con el esquema FLAG-ida. Cariotipo en el momento del diagnóstico: normal (11 pacientes), monosomía/delección del cromosoma 7 (2), inv(16)(p13q22) (1), t(10;11)(p13;q21) (1), cariotipo complejo (1) y add(13)(q34) (1). En el momento del TPH todos los pacientes presentaban un cariotipo normal. Doce enfermos se sometieron a un trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) acondicionado con ciclofosfamida e irradiación corporal total (ICT), 3 a un trasplante alogénico (alo-TPH) acondicionado con busulfán y ciclofosfamida (1) y ciclofosfamida e ICT (2) y 2 a un alo-TPH de intensidad reducida acondicionado con fludarabina y busulfán. La mediana desde el TPH hasta la aparición de la alteración clonal es de 8 meses (extremos 3-36). En el momento de la aparición de la alteración clonal, 16 pacientes se encontraban en recaída clínica y/o citológica y 1 en remisión completa. En 4 casos reapareció la clona inicial, en 1 la alteración inicial con alteraciones adicionales y 12 presentaron una alteración clonal *de novo*. La mediana de supervivencia desde la aparición de la alteración clonal es de 2 meses (extremos 1-40). En el momento actual todos los pacientes han fallecido.

Conclusiones: La aparición de alteraciones cromosómicas clonales en pacientes diagnosticados de LAM que reciben un TPH es frecuente. El tiempo transcurrido desde el TPH hasta la aparición de la alteración clonal es breve. En la mayoría de los casos se trata de alteraciones *de novo* y se acompaña de recaída de la enfermedad y un pronóstico desfavorable.

Financiado en parte con la beca FIJC-P-EF-07 y RD06/0020/1014 DE RETICS.

EXPRESIÓN DE GATA1, GATA2, EKLF Y CMPL EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y SU SIGNIFICADO PRONÓSTICO**P-066**Jiménez B^[a], Ayala R^[a], Albizua E^[b], Martínez P^[b], Rapado I^[b], Grande S^[b], Díez A^[c], Gilsanz F^[b], Martínez Lopez J^[b]Servicio de ^[a]Bioquímica y ^[b]Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.^[c]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV. Universidad Complutense de Madrid

Introducción y justificación: La leucemia mioelode aguda (LMA) se caracteriza por alteración en la diferenciación hematopoyética. Los factores de transcripción propios de la hematopoyesis normal están involucrados en la leucemogénesis. En este trabajo, hemos analizados la expresión de factores de transcripción propios de la célula madre con compromiso específico de la línea eritroide y megacariocítica, como son GATA1 y GATA2 en las fases tempranas de ambas líneas y EKLF en la fase eritroide tardía. De igual forma se analizará la expresión del receptor de la trombopoyetina (TPO), c-MPL.

Objetivos: Estudiar el significado pronóstico de la expresión de estos factores hematopoyéticos en LMA.

Pacientes: Fueron analizados 66 pacientes afectados de LMA, diagnósticas entre los años 1997 y 2005, de ellos: hombres/mujeres: 37/29; edad media: 59,7 años; el seguimiento fue de 15 meses de mediana (rango: 0,5-99).

Métodos: Se estudió ARN de muestras de médula ósea al diagnóstico. La cuantificación de la expresión génica de los factores de transcripción GATA-1, GATA-2, EKLF y c-MPL se realizó mediante dos métodos de PCR a tiempo real empleando como molécula fluorescente SYBR Green I. Como gen control se usó beta-glucoronidasa GUS. Los datos se analizaron con el programa SPSS v10.1. Para la asociación de las variables discretas se utilizó el test Chi² y para la de variables continuas la prueba de T de Student o Friedman. Para el análisis de supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y el test de *log-rank*.

Resultados: Las medias de expresión (± desviación estándar), normalizadas frente GUS, de los genes estudiados fueron: **GATA1**: 3,97% ± 22,79; **GATA2**: 849,73% ± 5.012,59; **EKLF**: 15,49% ± 96,36; **cMPL**: 10,24% ± 27,73. Las diferencias de expresión en función de las características biológicas son las siguientes: **GATA1** se expresó más en hombres (hombres: 6,96; mujeres: 0,02; p 0,021). **cMPL** se expresó más en pacientes CD56⁺ (positivos 12,06% vs. negativos 1,31% p 0,013) y en CD123 negativos (positivos 2,58% vs. negativos 5,25% p 0,031). **GATA2** se expresó más en pacientes CD123 negativos (positivos 0,09% vs. negativos 7,06% p 0,09). En el análisis de supervivencia la expresión alta de GATA1, GATA2 y cMPL no discriminó enfermos con menor supervivencia. Sin embargo, la expresión alta de EKLF identificó un grupo de enfermos con mayor supervivencia [35,38 meses (17-53) frente a 9,11 meses (0-22,25), p 0,04].

Conclusión: La expresión de factores de transcripción hematopoyéticos, como es el caso de EKLF, puede ayudar a definir el pronóstico en pacientes con LMA que no dispongan de otros marcadores pronósticos.

TRATAMIENTO DE RESCATE CON FLUDARABINA, IDARRUBICINA, CITARABINA Y G-CSF (FLAG-IDA) EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA REFRACTARIA O EN RECAÍDA Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICOS DE MAL PRONÓSTICO

P-067

Amigo ML, López E, Martínez C, Fernández A, Pérez E, Heras I, Vicente V
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Objetivos: Evaluar la eficacia y toxicidad del esquema FLAG-IDA en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LMA) refractaria o en recaída y síndromes mielodisplásicos de mal pronóstico en nuestro centro.

Pacientes: Entre julio del 2000 y marzo del 2008 tratamos en nuestro centro a 22 pacientes (14 hombres y 8 mujeres) con el esquema FLAG-IDA (fludarabina 25 mg/m² días 1-4, idarrubicina 12 mg/m² días 1-3, ARA-C 2 g/m² días 1-4 y G-CSF 300 µg días 0-4). La mediana de edad fue de 45 años (14-70). El diagnóstico fue una LMA en recaída en 9 pacientes, LMA refractaria primaria en 3, LMA en recaída refractaria en 3 y un síndrome mielodisplásico tipo AREB-2 en 2 pacientes. La mediana de ciclos administrados previamente fue de 3 (0-6). En 11 casos se trataba de una recaída postrasplante (3 postrasplante autólogo y 3 tras alogénico). Al diagnóstico 9 pacientes (42%) presentaban un cariotipo de mal pronóstico. La mediana de duración de la enfermedad era de 29 meses.

Resultados: La mediana de seguimiento es de 18 meses (1-66). En total se administraron un total de 30 ciclos. Quince pacientes recibieron un solo ciclo, 6 pacientes recibieron 2 ciclos y en 1 se administraron 3 ciclos. Tras el tratamiento 7 (23,3%) pacientes alcanzaron una remisión completa y 2 (6,7%) pacientes una respuesta parcial. Cuatro pacientes fallecieron tras la administración del tratamiento, 2 por progresión de la enfermedad y 2 por infección fúngica. La mediana de días hasta la recuperación de neutrófilos > 1 x 10⁹/L y plaquetas < 20 x 10⁹/L fue de 36 (18-74) y 30 (12-72) días respectivamente. En el 93% de los ciclos se registraron complicaciones infecciosas. La toxicidad extrahematológica fue poco relevante con alteración de la función cardiaca en un caso y renal en otro. El tratamiento postremisión incluyó otro tipo de quimioterapia en 7 pacientes, trasplante alogénico en 5 y autólogo en 2. La supervivencia global al año y a los dos años ha sido del 77% y 35% respectivamente. En la actualidad 3 pacientes permanecen vivos, 2 en remisión y uno con enfermedad.

Conclusiones: Los resultados a corto plazo obtenidos con este esquema son aceptables, dado que se trata de una serie de pacientes con muy mal pronóstico. Sin embargo, los resultados a largo plazo no son satisfactorios y obliga a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes de pronóstico adverso.

BROTE DE BLASTOSCHIZOMYCES CAPITATUS EN UNA UNIDAD HEMATOLOGÍA: DESCRIPCIÓN DE 6 EPISODIOS Y HALLAZGO DE LA FUENTE CONTAMINANTE

P-069

Batlle M^[a], Moreno M^[a], Giménez M^[b], Moreno B^[a], Serrano A^[a], Quesada MD^[b], López L^[a], Oriol A^[a], Ferrá C^[a], Xicoy B^[a], Sancho JM^[a], Flores A^[a], Rodríguez I^[a], Millà E^[a], Ribera JM^[a], Feliu E^[a]
Servicio de ^[a]Hematología Clínica y ^[b]Microbiología. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Fundamento y objetivos: La infección fúngica invasiva (IFI) es una complicación muy grave en el paciente con granulocitopenia prolongada (tratamiento de leucemia aguda, trasplante de progenitores hematopoyéticos-TPH-). Los hongos aislados con más frecuencia son *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*. Las IFI por hongos emergentes como *Blastoschizomyces capitatus* van en aumento, si bien suele tratarse de casos esporádicos y no en forma de brotes. Se describen las características clinicobiológicas, el tratamiento y la evolución de 6 pacientes con IFI por *Blastoschizomyces*.

Pacientes y método: Se analizaron de forma retrospectiva las características clínicas y la evolución de 6 pacientes con IFI por *Blastoschizomyces* en una unidad convencional de hematología entre junio de 2007 y enero de 2008. Se llevó a cabo un estudio epidemiológico con cultivos de distintas muestras de los pacientes y ambientales, que permitió detectar el origen del brote infeccioso.

Resultados: 5 pacientes eran varones, con edad mediana de 49 años (extremos 26-67). Todos, excepto uno con linfoma tratado con trasplante autólogo (TAPH), habían sido diagnosticados de LAM y habían recibido quimioterapia de inducción con idarubicina, citabina y etoposido (IDICE). Cinco recibían profilaxis antifúngica (itraconazol 4, fluconazol 1) y en el sexto se inició de entrada tratamiento empírico con caspofungina. Se administró caspofungina por neutropenia febril en 5 casos y la mediana de días de tratamiento hasta la detección de *Blastoschizomyces* fue de 5 (extremos 0-18). Todos los enfermos se hallaban en situación de neutropenia con mediana de 18 (11-21) días. Manifestaciones clínicas: fiebre (6), ictericia y hepatoesplenomegalia (4), coma (1) y neumonía (1). En 3 casos se aisló *Blastoschizomyces capitatus* en los hemocultivos, en 2 *B. candidum* y en un caso se detectó *B. capitatus* en el cultivo del broncoaspirado. Todos se trataron con anfotericina B liposomal, excepto uno que recibió voriconazol. Una paciente con neumonía y funguemia por *B. candidum* evolucionó favorablemente. De los restantes, 3 fallecieron por fallo multiorgánico relacionado con *B. capitatus* y los otros 2 por otras causas (sepsis por *Klebsiella pneumoniae*, pancolitis por citomegalovirus). En el estudio epidemiológico realizado en la unidad se detectó *Blastoschizomyces* en el cultivo de faríngeo (2 casos) y en los termos de distribución de la leche.

Conclusiones: La IFI por *Blastoschizomyces* comportan una mortalidad muy elevada a pesar de instauración precoz de tratamiento con anfotericina B liposómica (5 mg/kg/día). Sólo la recuperación de la neutropenia puede mejorar el pronóstico, como sucedió con la paciente con neumonía. Si bien es una IFI en aumento, la observación de varios casos en un corto periodo de tiempo debe llevar a una investigación exhaustiva hasta detectar la fuente contaminante.

Subvencionado en parte con la beca P-EF-07 de la FIJC.

LA SENSIBILIZACIÓN CON G-CSF DURANTE LA QUIMIOTERAPIA, LA ADMINISTRACIÓN DE MYLOTARG® ANTES DEL AUTOTRASPLANTE Y EL MAYOR ACCESO AL TRASPLANTE ALOGÉNICO MEJORAN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y CITOGENÉTICA DESFAVORABLE

P-068

Sierra J, Hoyos M, Tormo M, Duarte R, Ribera JM, Gallardo D, Queipo de Llano P, Besalduch J, Bargay J, Martí JM, Bueno J, García A, Llorente J, Gallardo G, Esteve J, Brunet S
Grupo Cooperativo CETLAM. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Pese a los avances en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), los pacientes con cariotipo desfavorable tienen un pronóstico muy sombrío. Los motivos de esta mala evolución son la imposibilidad de alcanzar una remisión completa o que, cuando ésta se consigue, las recaídas leucémicas son casi constantes.

Objetivos: En el grupo CETLAM se han investigado tres medidas para mejorar estos resultados: a) sensibilización con G-CSF, para mejorar la proporción y la calidad de las RC; b) ofrecer el alo-TPH al máximo número de pacientes; c) administrar Mylotarg® previo a la recogida y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP) en los pacientes sin donante. A continuación, se describe el efecto la introducción de estas medidas.

Pacientes y métodos: Entre 1999 y 2003 se siguió el protocolo LMA99 que incluyó quimioterapia (QT) de inducción con idarubicina, dosis intermedia de ara-C y etoposido, seguida de consolidación con mitoxantrone y dosis intermedia de ara-C. Posteriormente, los pacientes recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con selección de células CD34+ si tuvieron un hermano HLA-identico o un autotrasplante de progenitores de sangre periférica (TASP). Desde 2004, en el protocolo LMA03 se añadió G-CSG desde el día previo a la QT y hasta el último día de tratamiento (7.º en la inducción y 6.º en la consolidación). Se buscó un donante no emparentado para los pacientes sin hermano compatible; además, en el alotrasplante a partir de los 50 años el acondicionamiento fue de intensidad reducida (AIR). Cuando no hubo donante, se administraron 3 mg/m² IV de Mylotarg® (1 vial) con anterioridad al TASP.

Resultados: En el protocolo LMA99 se incluyeron 40 pacientes con una mediana de edad de 45 años (extremos, 18 a 58 años); los valores correspondientes en el protocolo LMA03 fueron 52 pacientes y mediana de edad de 48 años (18-60). No hubo diferencias significativas en las principales características clínicas o biológicas de los pacientes de los dos protocolos. La tasa de RC fue significativamente superior con el protocolo LMA03 (69%) que con el LMA99 (37%, p = 0,01). La proporción de pacientes a los que se les pudo realizar un alotrasplante en primera RC fue también superior con el protocolo LMA03 (59%) que con el LMA 99 (27%). La probabilidad de recaída a los 2 años fue inferior con el protocolo más reciente (41% vs. 100%, p = 0,002). Mientras que en el LMA99 ningún paciente sobrevivió a los 3 años, en el actual se observa una meseta de SRV del 23%.

Conclusiones: Las modificaciones terapéuticas introducidas para mejorar las remisiones y disminuir las recaídas en los pacientes con LMA y cariotipo desfavorable fueron eficaces en una proporción significativa de pacientes. Con todo, el pronóstico de este grupo sigue siendo desfavorable y, para mejorar los resultados, deben investigarse agentes con nuevos mecanismos de acción.

UTILIDAD DEL GALACTOMANANO Y TAC DE ALTA RESOLUCIÓN PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LA PROFILAXIS CON ITRACONAZOL ORAL FRENTE INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES HEMATOLOGÍA DE ALTO RIESGO

P-070

García Suárez J, Martín Y, De Miguel D, Gil JJ, Magro MH, López-Rubio M, Pascual T, Burgeleta C
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: El uso profiláctico de nuevos azoles de amplio espectro reduce en más de la mitad la incidencia de infección fúngica invasora (IFI) en pacientes de alto riesgo (22 a 8%), aunque el 35% de ellos requieren tratamiento antifúngico empírico sistémico (TAES) por fiebre persistente \geq 4 días (FP). Las estrategias clásicas de profilaxis y tratamiento empírico requieren ser evaluadas al disponer de métodos objetivos de diagnóstico precoz.

Objetivo: Analizar de forma prospectiva el papel del galactomanano (GMN) y el TAC de alta resolución (TAC-AR) en los resultados de la profilaxis primaria con itraconazol solución oral (ITZ). Evaluar la eficacia de esta estrategia para reducir el empleo de TAES por FP.

Población estudiada: 21 pacientes tratados con QT intensiva y con criterios de alto riesgo de presentar IFI (15 LAM, 3 SMD de alto riesgo, 3 TASPE). El periodo de inclusión fue 18 meses (septiembre 2006 a abril 2008).

Metodología: Los pacientes se mantenían con medidas de aislamiento preventivo (habitaciones con filtro HEPA) y recibían ITZ oral/12 h (inicio QT hasta recuperación neutropenia o presencia de IFI). Se determinó semanalmente el GMN sérico (PLATELIA) hasta recuperación de la neutropenia y se realizó TAC-R en los pacientes que presentaban FP. Se mantuvo la profilaxis ante FP sin criterios de IFI (GMN y TAC-AR: negativos). Fracaso profilaxis: Presentación de IFI probada/probable o suspensión de ITZ por intolerancia; no se consideró fracaso el uso de TAES por FP, si no se documentaba IFI probada/probable.

Resultados: Los pacientes incluidos fueron 7 varones y 14 mujeres; mediana de edad 54 años (32-67). Duración de la neutropenia 24 días (12-55); duración profilaxis ITZ: 32 días (17-100). 10 pacientes presentaron FP. Las causas fueron: IFI probada (n:1); posible (n:2, que fueron neumonías de origen no fúngico), bacteriemia por gram negativos (n:4), causa desconocida (n:3). El GMN fue negativo en todos y el TAC-R identificó neumonía, sin signos sugerentes de IFI en 2. ITZ fracasó en 2 (9,5%): 1 fungemia por *C. Guillemondii* y otro por intolerancia. La mortalidad global fue 4,7% y la mortalidad por IFI: 0%. Se empleó TAES por IFI posible en 2.

Conclusiones: El seguimiento con GMN y TAC-R permite confirmar que la profilaxis con ITZ es eficaz (4,7% de IFI probada/probable). El uso conjunto de profilaxis antifúngica y métodos de diagnóstico precoz de la IFI reducen el empleo TAES al 15% de los pacientes de alto riesgo y confirman que la persistencia de fiebre no debe emplearse como criterio único para modificar el régimen de profilaxis.

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL ITRACONAZOL EN PROFILAXIS PRIMARIA DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS**P-071**Martínez C, López E, Heras I, Fernández A, Amigo ML, Pérez E, Ortuño FJ, Vicente V
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: Las infecciones fúngicas siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes neutropénicos con leucemias agudas, de ahí la importancia de realizar una profilaxis primaria eficaz con fármacos que aporten el mejor perfil de toxicidad posible.

Objetivos: Analizar la efectividad y seguridad de la profilaxis primaria con itraconazol en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica (LAM) en nuestro centro.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes diagnosticados consecutivamente de una LAM, que recibieron profilaxis primaria con itraconazol, incluyendo cada episodio de neutropenia individualmente, entre junio 2004 y abril 2007. Las variables analizadas fueron el estado de la enfermedad de base, tipo de quimioterapia (inducción, intensificación/consolidación), episodios previos de neutropenia, tratamiento esteroideo previo, habitación sin filtro HEPA, presencia de comorbilidad, duración de la neutropenia, bioquímica hepática al inicio de la profilaxis, su duración y motivo de suspensión, entre otras. La comparación entre variables se ha realizado mediante la prueba de Kruskal Wallis y Chi² de Pearson o exacta de Fisher.

Resultados: Se revisaron 79 episodios de neutropenia. La media de edad fue de 51 ± 17 años y el 67% eran varones. Setenta y seis diagnosticados de LAM, 2 de SMD y 1 de LMC en crisis blástica, 36 (45,6%) pacientes se encontraban al diagnóstico de su enfermedad. 35 (44,3%) habían recibido quimioterapia de inducción a la remisión. No se incluyeron pacientes sometidos a trasplante. Sólo 6 casos tenían alguna comorbilidad importante. 45 pacientes (57%) pasaron el periodo de neutropenia en una habitación sin filtro HEPA. En cuanto a la profilaxis con itraconazol, en el 49,4% de casos se inició por vía oral y en el resto por vía intravenosa. La incidencia de infección fúngica invasiva (IFI) probable y probada fue de 3,8% (3 casos), no encontrándose relación estadística significativa entre aparición de IFI y estado de la enfermedad de base (p = 0,763), tipo de quimioterapia (p = 0,290) o vía de administración del fármaco (p = 0,591). La efectividad de la profilaxis con itraconazol fue del 83,5%. Se presentó algún tipo de efecto adverso en 16 pacientes (20,3%), en 10 de ellos (12,7%) se observó toxicidad hepática atribuible al fármaco y en 6 casos (7,6%) intolerancia digestiva, produciéndose la suspensión de la profilaxis en 8 de estos casos (10,1%). Se observó una tendencia de asociación estadística entre las cifras elevadas de bilirrubina al inicio de la profilaxis y el desarrollo de toxicidad hepática (p = 0,074). Durante el periodo de profilaxis se produjeron 3 muertes (3,8%), no atribuyéndose ningún caso a IFI ni a toxicidad del fármaco.

Conclusión: El itraconazol ha demostrado en nuestra serie ser un fármaco efectivo en la profilaxis primaria de la IFI en pacientes neutropénicos diagnosticados de LAM, con una tasa aceptable de efectos adversos.

ANÁLISIS DEL VALOR RET HE (SYSMEX 2100) EN PACIENTES CON SMD CON Y SIN TRATAMIENTO QUELANTE ORAL (DEFERASIROX)**P-073**Rodríguez C, De la Iglesia S, Fumero S, Navarro N, Quiroz K, Martín P, López J, Lemes A, Molero T
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas

En los últimos años, han aparecido autoanalizadores de nueva generación que han aportado nuevos parámetros en la semiología de la serie roja. Entre éstos destaca el análisis del contenido de hemoglobina de los reticulocitos como un marcador capaz de aportar información acerca del aporte de hierro a la eritropoyesis, permitiendo detectar déficit de hierro en la síntesis de hemoglobina. Entre éstos destacan el CHr del autoanalizador Advia y el Ret-He del Sysmex 2100. Recientemente varios grupos han reportado la presencia de diferencias estadísticas significativas entre los valores medios de Hb de los reticulocitos en la ACD con respecto a la AFE y a paciente controles sanos (cita).

El propósito de nuestro estudio fue investigar el valor medio de Ret-He en pacientes diagnosticados de SMD (sin distinguir grupos OMS) y realizar el análisis estadístico para comprobar si este resultado es estadísticamente significativo con respecto al hallado para personas sin anemia, y por otro lado, comprobar si el tratamiento quelante modificaba este parámetro.

Se procesaron con el autoanalizador Sysmex 2100, 100 muestras de pacientes sin anemia y 40 muestras de 15 pacientes con diagnóstico previo de SMD, de los cuales 3 estaban en tratamiento con quelación oral (desafirox). El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 14.0

A continuación se desglosan los valores obtenidos:

	Media	Mediana
Normal (n = 100)	33,29 pg/dL	33,40
SMD (n = 40)	35,44 pg/dL	36,21

Dentro del grupo de SMD, los hallazgos tras separar entre muestras de pacientes en tratamiento con quelantes del hierro con los que no, las medias no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas:

Sin quelación (n = 26) Me: 35,47 Md: 35,90
Con quelación (n = 14) Me: 35,92 Md: 39,27

En nuestro trabajo no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y las pacientes con SMD. Asimismo, el tratamiento con quelantes orales, no modificó los valores medios del Ret-He, hallazgo congruente con la información farmacológica disponible, ya que este fármaco actúa sobre la absorción de hierro y sin alterar la eritropoyesis.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO QUE PRECISAN INGRESO HOSPITALARIO EN EL PERIODO DE 2000-2008. EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO**P-072**Falantes JF, Ramírez Duque DA, Cerezuela P, Parody R, Prats C, Campo JT, González J
Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por hemopoyesis ineficaz y citopenias en sangre periférica, con riesgo de evolución a LMA. Estas citopenias constituyen la principal causa de morbimortalidad de los pacientes (ptes.) con SMD.

Pacientes y métodos: Se describen los datos referidos a episodios de ingreso hospitalario (al diagnóstico inicial por citopenias, inicio de tratamiento quimioterápico en pacientes de alto riesgo, por complicaciones relacionadas con citopenias y complicaciones infecciosas) en 80 ptes. con SMD en un periodo entre 2008 y 2008. Se excluyen del estudio los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hemopoéticos. Variables estudiadas: Edad, sexo, diagnóstico (WHO y LMMC), índice pronóstico español (porcentaje blastos MO y plaquetas al diagnóstico), causa de éxito, supervivencia media, LDH y ferritina.

Resultados: Edad media: 65,4 años (rango 37-87). 50 hombres y 30 mujeres. Grupos diagnósticos por clasificación WHO: AR = 8 (10%), ARSA = 4 (5%), CRDM = 17 (21,3%), CDRM-SA = 2 (2,5%), AREB-1 = 7 (8,8%), AREB-2 = 20 (25%), LMA = 8 (10%), SMD-U = 1 (1,3%), LMMC = 13 (16,3%). Porcentaje de blastos MO al diagnóstico: < 10% = 51 ptes. (63,75%), ≥ 10% = 27 ptes. (33,75%). Cariotipo disponible en 10 ptes.: diploide = 4 ptes., 5q-, -7/-5, complejo, -X, -Y = 1 pte. en cada caso. Recuento de plaquetas al diagnóstico: > 100 x 10⁹/L = 33 ptes. (41,3%), 50-99 x 10⁹/L = 24 ptes. (30%), < 50 x 10⁹/L = 23 ptes. (28,8%). De acuerdo al índice pronóstico español (IPE): bajo riesgo = 25 ptes. (30,9%), riesgo intermedio = 32 ptes. (39,5%), alto riesgo = 22 ptes. (27,2%). LDH al diagnóstico disponible en 28 ptes., media: 618 UI/L (rango 220-750). Ferritina disponible durante el tratamiento hemoterápico en 24 ptes., media: 1.395 µg/L. Media de ingresos por paciente: 2,03 (rango 1-9), con media de estancia hospitalaria total por paciente: 37,6 días (rango 1-254). En la fecha de análisis (junio 2008), 18 ptes. permanecen vivos y 63 ptes. han sido éxito. Causa de éxito: progresión SMD/LMA = 23 ptes., infección/sepsis = 16 ptes., comorbilidad = 15 ptes., hemorragia vital = 3 ptes. Análisis univariante para supervivencia global (efecto negativo): porcentaje de blastos > 10% (p = 0,14), recuento de plaquetas al diagnóstico < 50 x 10⁹/L (p = 0,16) e IPE (p = 0,19). Supervivencia media en ptes. < 10% blastos: 18,9 meses (12,8-25,1 95%CI) y ptes. > 10% blastos: 10 meses (5,9-14,2 95% CI); p = 0,21. El tratamiento con quimioterapia tipo LMA en ptes. alto riesgo no pareció ofrecer supervivencia prolongada (p = ns).

Conclusiones: La supervivencia de los ptes. con SMD está influenciada por las complicaciones relacionadas a las citopenias en el subgrupo de bajo riesgo por los scores pronósticos y por la presencia de blastos > 10% en los grupos de alto riesgo. El tratamiento con quimioterapia tipo LMA no parece ofrecer supervivencia prolongada de forma global en los ptes. de alto riesgo.

ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO ASOCIADA A TROMBOCITOSIS: CORRELACIÓN ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS, Y LA PRESENCIA O AUSENCIA DE LA MUTACIÓN JAK2 V617F**P-074**Raya JM, Arenillas L, Domingo A, Alonso E, Bellosillo B, Rozman M, Gutiérrez G, Luño E, Sanzo C, Piñán MA, Letamendi G, Barbón M, Pérez-Sirvent ML, Cervera J, Muruzábal MJ, Olalla J, Yáñez L, García L, Lemes A, Molero T, Millá F, Navarro JT, Elosegi A, Hernández-Santamaría T, Cortés MA, González-Ponte ML, Villegas A, Mateo M, Durán MA, Ardanaz M, Morabito L, Martín T, Hernández-Nieto L, Vallejo T, Woessner S, Florensa L
Grupo Español de Citología Hematológica

Introducción: La mutación *JAK2 V617F* ha sido identificada como factor patogénico en enfermedades mieloproliferativas crónicas típicas. Algunos autores han encontrado una frecuencia elevada de esta mutación en pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada a trombocitosis marcada (ARSA-TM; OMS 2001), entidad provisional considerada mixta mieloproliferativa/mielodisplásica in clasificable, que requiere una cifra de plaquetas > 600 x 10⁹/L. Existe cierta controversia acerca de la cifra de plaquetas y otros autores consideran un valor inferior para el diagnóstico. No está claro si los pacientes con ARSA-T portadores de la mutación *JAK2* difieren de aquellos sin la mutación, desde un punto de vista clínico y analítico.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado retrospectivamente las principales características de un grupo de 47 pacientes diagnosticados de ARSA-T (plaquetas > 400 x 10⁹/L), teniendo en cuenta la presencia o ausencia de la mutación *JAK2 V617F*. El ADN se obtuvo a partir de extensiones de sangre o médula ósea realizadas al diagnóstico. Se llevó a cabo detección de *JAK2 V617F* por técnica de PCR alelo-específica.

Resultados: La mutación *JAK2 V617F* se detectó en 17 pacientes (36%). En aquellos con un recuento de plaquetas > 600 x 10⁹/L (ARSA-TM 23/47, 49%) la mutación se encontró en 14 casos (61%), mientras que sólo en 3 casos (12,5%) por debajo de 600 x 10⁹/L. Estos tres últimos tenían un recuento de plaquetas entre 500 y 600 x 10⁹/L. Los pacientes portadores de la mutación presentaron una cifra de plaquetas y leucocitos significativamente superior (p < 0,001 y p = 0,018 respectivamente), mientras que aquellos sin la mutación mostraron unos valores de hemoglobina más bajos y un VCM más elevado (p = 0,029 y p = 0,037). Aunque la diferencia no fue significativa, la frecuencia de esplenomegalia fue mayor en el grupo de *JAK2* mutado (29% vs. 13%), y los requerimientos transfusionales superiores en el grupo de *JAK2* no mutado. No encontramos diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y motivo de consulta; recuento de basófilos, blastos medulares y sideroblastos en anillo; niveles de LDH, ácido úrico, ferritina y vitamina B₁₂ sérica; presencia de aberraciones citogenéticas; celularidad medular, grado de hiperplasia megacariocítica y de fibrosis; y estrategia terapéutica (todos p > 0,05). Tampoco hubo diferencias en términos de supervivencia (p = 0,38).

Conclusiones: En nuestro estudio, los pacientes con ARSA-T portadores de la mutación *JAK2 V617F* muestran una cifra superior de leucocitos y plaquetas, y una mayor frecuencia de esplenomegalia ("comportamiento mieloproliferativo"), mientras que aquellos sin la mutación presentan una cifra más baja de hemoglobina, un VCM más elevado, y mayores requerimientos transfusionales (características mielodisplásicas). Todos los pacientes con ARSA-T y *JAK2* mutado presentaban una cifra de plaquetas superior a 500 x 10⁹/L. Se necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

INFLUENCIA PRONÓSTICA DEL CARIOTIPO EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO O LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA SECUNDARIA A SMD

P-075

Bargay J, Brunet S, Esteve J, Ribera J, Llorente A, Pedro C, Martí J, Guardia J, Sarriá J, Nomdedeu B, Sierra J, Besalduch J
Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (CETLAM)

Objetivos: Analizar la influencia pronóstica del cariotipo en pacientes diagnosticados de síndrome mielodisplásico de alto riesgo y leucemia mieloblástica aguda secundaria a SMD en tratamiento intensivo.

Material y métodos: En enero de 1999, el grupo cooperativo CETLAM, se puso en marcha un protocolo de SMD-alto riesgo y LAM, según el cual a los pacientes < 65 años se les administraba tratamiento inducción con ICE. A los pacientes en respuesta completa (RC), si tenían hermano histocompatible, se les realizaba alograsplante (alo-TPH) y los que no como tratamiento de consolidación autotrasplante (auto-TPH). A los pacientes con médula ósea hipoplásica o menos de un 10% de blastos y donante histocompatible, se les realizaba alo-TPH directamente (alo-TPH-dir), sin tratamiento de inducción. Se han incluido de forma prospectiva 90 pacientes, en 9 de los cuales se realizó alo-alo-TPH-dir, y al resto se les administró tratamiento con ICE; posteriormente se ha realizado alo-TPH en 17 (11 en RC, 2 en RP y 4 con enfermedad activa) y en 24 auto-TPH. Se ha analizado la influencia pronóstica de las anomalías citogenéticas observadas en el cariotipo y agrupándolas según la clasificación internacional (IPSS): cariotipo buen pronóstico (BP): normal, -Y, del (5q), del (20q), mal pronóstico (MP): cariotipo complejo (3 anomalías) o anomalías cromosoma 7, pronóstico intermedio (PI): otras anomalías.

Resultados: con una media de seguimiento de 2,2 años(a) con un máximo de 9 a. La mediana de supervivencia de los pacientes que ha recibido auto-TPH ha sido 13 meses(m), no se ha llegado todavía a la mediana de supervivencia de los pacientes con alo-TPH-dir, ni en alo-TPH en RC, siendo la probabilidad de supervivencia a los 5 años en estos dos grupos del 55 y 58%. Mientras que la mediana de supervivencia en alo-TPH con enfermedad activa ha sido de 7 m. Cuando se ha analizado el impacto pronóstico del cariotipo en el global de pacientes, observamos (independientemente del tratamiento realizado) que la mediana de supervivencia de los pacientes con citogenética de BP o de PI ha sido de 17 m. mientras que los paciente con citogenética de MP la mediana de supervivencia ha sido de 8,8 m (p = 0,04).

Cuando se estratifica por tratamiento los pacientes con cariotipo de BP o PI y han recibido auto-TPH tiene una mediana de supervivencia de 17 m en comparación a 9 m los de citogenética MP. Mientras que los pacientes con citogenética de BP o PI y han recibido alo-TPH-dir o tras RC no se ha llegado a la mediana los pacientes con citogenética MP tienen una mediana de supervivencia de 15 y 30 m respectivamente (p = 0,06).

Conclusiones: Al igual que otros grupos, confirmamos el valor pronóstico de la citogenética en los pacientes con SMD de riesgo intermedio 2 o alto riesgo independientemente del tratamiento utilizado.

ESTUDIO DE LOS PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS QUE AYUDAN A IDENTIFICAR SUBGRUPOS PRONÓSTICOS Y MORFOLÓGICOS

P-076

Zamora L^[a], Cabezón M^[a], Berenguer T^[a], Marcé S^[a], Domínguez D^[a], Lloberas N^[a], Navarro T^[a], Vela D^[a], Peris J^[a], Xandri M^[a], Granada I^[a], Oriol A^[a], Méndez P^[a], Moreno V^[a], Ribera J^[a], Millá F^[a], Feliu E^[a]
^[a]Servicio de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, ICO. ^[b]Unidad de Bioestadística i Bioinformática, ICO. ^[c]Hospital de Mollet. ^[d]Hospital Municipal de Badalona (Barcelona)

Antecedentes: Estudios de *microarrays* en síndromes mielodisplásicos (SMD) han demostrado que existe un perfil genético que permite diferenciar entre los diferentes subgrupos citológicos, citogenéticos y índice pronóstico (IPSS). Así como inferir si una LAM con displasia se ha originado *de novo* o se trata de una LAM post-SMD, seleccionando así la estrategia terapéutica más oportuna.

Objetivo: Reproducir estos resultados sin recurrir a la tecnología de los *microarrays* de alta densidad, que aunque muy útil a nivel de investigación básica, su aplicación en la rutina asistencial es difícil.

Metodología: Se han recogido 48 pacientes con SMD en el momento del diagnóstico. Se realizaron estudios citológicos, citogenéticos y estudios moleculares mediante la tecnología de *arrays* de baja densidad (MFC). Para el estudio de expresión mediante MFC (61 genes problema y 3 genes endógenos por triplicado) se utilizó ARN obtenido de células CD34⁺ de médula ósea. Para la correlación de la expresión génica con la citología y citogenética se agruparon a los pacientes en grupos citológicos (2 AR, 3 ARSA, 16 CRDM, 7 AREB, 3 SMD con hipoplasia, 7 LAM con displasia multilineal, 7 LMMC y 3 Síndromes 5q-) y citogenéticos (29 cariotipos normales, 4 cariotipos complejos, 3 alteraciones del cromosoma 7, 2 alteraciones del cromosoma 8, 3 con del(5q) y 4 con otras alteraciones). Se han analizado las diferencias en la expresión de los genes de la MFC a través de modelos lineales (grupos citológicos y citogenéticos como variables explicativas categóricas y *scores* pronósticos como variables ordinales). Se ha determinado qué genes eran significativos por medio de un QQ-plot donde se comparan los p-valores obtenidos en cada gen con los teóricos. Se consideraron significativos aquellos p-valores que se alejaban de forma apreciable de la distribución esperada.

Resultados: De los 61 genes estudiados, 10 han permitido hacer alguna correlación con: 1) citología: DYNLL1 se expresa más en los síndromes 5q-, mientras que el gen HINT1 se expresa menos. FARP1 tiene una baja expresión en las AREB. 2) Citogenética: MPL se expresa más en cariotipos complejos. Se ha confirmado la sobreexpresión de DYNLL1 y la baja expresión de HINT1 en los pacientes con del(5q). 3) Pronóstico: se observan valores elevados de CD69, BRCA2, KLK6, CRSP9 y USP24 en pacientes con IPSS alto (3). ITPR1 mostraba una baja expresión en IPSS bajo. Ningún gen permitió diferenciar entre LAM con displasia multilineal y LAM post-SMD.

Conclusiones: Hemos encontrado correlación entre la expresión de algunos genes y subgrupos citológicos, citogenéticos y índice pronóstico. Debido al bajo número de pacientes de determinados subgrupos no se ha podido reproducir totalmente los perfiles genéticos descritos en la literatura. Con la incorporación de un mayor número de pacientes esperamos poder alcanzar dicho objetivo.

Subvencionado: PI-05-1409, FIJC-P-EF-07 y RD06/0020/1014.

LA AUSENCIA DE METILACIÓN DEL PROMOTOR DEL GEN RPS14 APOYA EL MODELO DE HAPLOINSUFICIENCIA DEL SÍNDROME 5q⁻

P-077

Valencia A, Cervera J, Such E, Sanz MA, Sanz Santillana GF
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

En las últimas décadas varios grupos han tratado de identificar los genes responsables del desarrollo del síndrome 5q⁻, un subtipo de síndrome mielodisplásico (SMD) caracterizado por un defecto en la diferenciación eritroide. Estos pacientes, presentan una región distal comúnmente delecionada en la banda 5q31-32, que contiene unos 40 genes. Sin embargo, hasta el momento, ningún grupo ha logrado demostrar la existencia de deleciones en ambos alelos o bien la presencia de mutaciones puntuales en el alelo restante, en ninguno de estos 40 genes. Recientemente, Erb et al. (Erb BL *et al.* Nature. 2008; 451: 335-339) han sugerido un modelo de haploinsuficiencia para el síndrome 5q⁻ caracterizado por la pérdida parcial de función del gen *RPS14*. Mediante un ensayo de ARN de interferencia, demostraron que la pérdida parcial del gen suponía el desarrollo del fenotipo del síndrome 5q⁻ en células hematopoyéticas CD34⁺ normales. Además, la expresión forzada de *RPS14* en células CD34⁺ de pacientes con SMD con la deleción 5q restauraba el patrón de diferenciación eritroide normal. No se detectaron mutaciones o deleciones bialélicas cripticas en el alelo restante de *RPS14* mediante secuenciación y análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los pacientes con del(5q) y los estudios de perfiles de expresión demostraron un descenso de la expresión del gen entorno a un 50%. Sin embargo, la presencia de una isla CpG en la región promotora del gen *RPS14*, lo convierte en un gen susceptible de inactivarse por metilación aberrante. Aunque los datos de Erb sugieren indirectamente que no existe silenciamiento epigenético del gen, en su estudio no realizaron análisis específicos de metilación, por lo que esta posibilidad no queda completamente excluida. Para determinar si la metilación aberrante del alelo restante de *RPS14* es responsable de la pérdida de función del gen en el síndrome 5q⁻, estudiamos el estatus de metilación de *RPS14* en 23 muestras de médula ósea de pacientes con SMD con del(5q) (síndrome 5q⁻: 12; AREB-I: 6 y AREB-II: 7, de acuerdo con la clasificación de la OMS), 9 pacientes con leucemia mielode aguda (LMA) con del(5q), 4 líneas celulares derivadas de LMA (Kasumi 1, KG1A, HL-60 y TPH-1) y 20 SMD con cariotipo normal. La metilación se estudió por PCR específica de metilación tras conversión del ADN con bisulfito. Los *primers* específicos del alelo metilado y no metilado se diseñaron con el programa Methyl Primer Express software v 1.0 (Applied Biosystems). No encontramos metilación aberrante del gen en ninguno de las 56 muestras analizadas. Por lo tanto, este resultado demuestra que efectivamente la baja expresión del gen *RPS14* no es debida a hipermetilación del promotor, lo cual apoyaría el modelo de haploinsuficiencia en el síndrome 5q⁻ sugerido por Erb et al. Por otro lado, estos resultados sugieren que el uso de agentes hipometilantes (p. ej., azacitidina o decitabina) podría no ser de utilidad en este subtipo de pacientes.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO ASOCIADO A PATOLOGÍA LINFOIDE MONOCLONAL

P-078

Subirá D^[a], Gonzalo R^[a], Font P^[a], Villalón L^[a], Serrano C^[a], Castañón S^[a], Román A^[a], Outeiriño J^[a], Llamas P^[a]

Departamento de Hematología. ^[a]Fundación Jiménez Díaz.

^[b]Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

^[c]Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen el grupo de enfermedades más frecuentes en personas mayores, pero otras neoplasias hemopoyéticas también tienen más incidencia en este grupo de edad.

Objetivo: Describir la frecuencia con que se asocian SMD y neoplasias de estirpe linfóide tras incorporar el inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF) al estudio de estos pacientes.

Pacientes: 150 pacientes (92 hombres, 58 mujeres) con una mediana de edad de 75,5 (19-93) estudiados durante el periodo 2004-2007 por sospecha de SMD. En todos ellos, la confirmación definitiva del SMD se realizó siguiendo los criterios citológicos convencionales (FAB/OMS).

Material y métodos: Inmunofenotipo por CMF en médula ósea con un panel de anticuerpos monoclonales destinados a detectar alteraciones en el perfil de diferenciación mielóide y monocítico y, además, estudiar la diferenciación linfóide B y cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Cuando se demostró la presencia de una población linfóide monoclonal se realizó una posterior caracterización de la misma.

Resultados: Diecinueve (12 hombres, 7 mujeres) de los 150 pacientes (12,6%) presentaron un SMD y una neoplasia linfóide asociada. Sin embargo, 4 reunían criterios de un SMD secundario a quimioterapia y/o radioterapia como tratamiento de un mieloma múltiple, un LNH-B de alto grado, una enfermedad de Sézary y una LLC-B. Con la excepción del paciente con el LNH-B de alto grado, todos tenían enfermedad mínima residual de la neoplasia linfóide detectada por CMF. De los 15 pacientes restantes, uno tenía historia previa de GMSI, pero en los demás (14/150; 9,3%), el diagnóstico del SMD y la neoplasia linfóide fue simultáneo. La distribución por patologías en estos últimos fue: 6 LLC-B, 4 LNH-B de bajo grado sin inmunofenotipo característico, 1 LNH-B esplénico, 1 LNH-B de alto grado y 2 GMSI. La mediana de edad en este grupo fue 83,5 (59-87), la afectación medular osciló entre 0,1% y 14%, y fue < 2% en 11 de ellos. En estos pacientes, la detección de la neoplasia linfóide fue considerado un "hallazgo". Tras una mediana de seguimiento de 16 meses, ninguno de ellos tiene progresión de la patología linfóide.

Conclusiones: El estudio cuidadoso del inmunofenotipo de médula ósea en pacientes con un SMD de edad avanzada permite identificar poblaciones linfoides monoclonales en un porcentaje elevado de casos. La mayoría son SMD primarios y las neoplasias más frecuentes son síndromes linfoproliferativos de bajo grado con una mínima infiltración medular. Para identificarlos es indispensable incluir el estudio de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas en los casos con sospecha de SMD. Quizás estas poblaciones linfoides sean el reflejo medular de la linfocitosis B monoclonal descrita en la literatura en sangre periférica. El significado de su asociación con el SMD es desconocido pero, desde el punto de vista clínico, el protagonismo recae en el SMD.

MIELODISPLASIA CON DEL(5q31) COINCIDENTE CON LINFOMA DE ALTO GRADO Y t(3;14)(q27;q32)**P-079**

Martín Ramos ML^[a], Fernández Guijarro M^[a], Ortiz MC^[b], García Marcilla A^[b], Ayala R^[b], Martínez González MA^[c], Tortoledo MA^[c], Gómez Rodríguez MJ^[a], Pascual C^[a], Barreiro E^[a], Lahuerta JJ^[b]
 Servicio de ^[a]Genética, ^[b]Hematología y ^[c]Anatomía Patológica.
 Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: En ocasiones, la clínica, morfología, citometría de flujo y la citogenética no nos permiten establecer un diagnóstico definitivo de la enfermedad que condicionará un pronóstico y tratamiento específico. Discutimos la coincidencia de dos desórdenes hematológicos en una mujer en ausencia de tratamiento previo.

Caso clínico: Mujer de 79 años sin antecedentes de interés que consulta por síndrome constitucional y pancitopenia en la que dominaba la anemia. Hemograma: L3800(E/N), plaquetas 80.000, Hb 7g, Coombs negativo, 142.000 reticulocitos/mm³. Bioquímica: LDH 702. Aspirado MO: hiperclonal, megacariocitos con núcleos unilobulados, macrocitosis eritroide, aisladas células inmaduras, IF normal y no exceso de blastos en cilindro óseo, citogenética: hiperdiploidía masiva (>50 cromosomas) con del(5q31) y alteraciones adicionales. El diagnóstico fue compatible con mielodisplasia y cariotipo complejo con pronóstico adverso pasando a hemoterapia de soporte. Dos semanas después ingresa por deterioro del estado general, poliadenopatías, hepatoesplenomegalia y LDH 1410. La biopsia ganglionar fue diagnosticada de linfoma B difuso de células grandes(LBDCC) y la FISH con sondas LSI (BCL6, IGH, MALT1, p53, 5q31/D5S721,D523) mostró señales compatibles con t(3;14)(q27;q32) e hiperdiploidía en ausencia de del(5q31). Un nuevo aspirado de M.O. a los 30 días del diagnóstico mostró infiltración difusa por LBDCC (confirmado por IH e IF),CCGNH. A los pocos días de su ingreso desarrolla síndrome de lisis tumoral espontáneo falleciendo por fracaso multiorgánico.

Discusión: La del(5q31) es la alteración más frecuente en los SMD. Sin embargo, la hiperdiploidía masiva es muy rara, como también lo es una LDH elevada, y cifra normal de reticulocitos. Por otro lado, la rápida evolución de nuestra paciente, sin tratamiento previo, y una biopsia ganglionar concluyente de LBDCC con t(3;14) nos permite concluir la coexistencia de dos desórdenes hematológicos distintos. Es obvio que la mielodisplasia es un mero espectador, en cuanto que había una segunda neoplasia de origen clonal diferente y mucho más agresiva responsable de la rápida evolución y fallecimiento. Podemos especular que esa hiperdiploidía masiva encontrada en el primer aspirado medular nos mostraba ya una entidad más grave que subyacía y que se reflejaba en una LDH alta y síndrome constitucional grave. Existen pocos casos en la literatura de simultaneidad SMD y LBDCC sin tratamiento previo y se desconoce la relación etiológica entre ambas entidades. En nuestro caso se habrían producido dos proliferaciones independientes originadas bajo dos estímulos antigénicos distintos y en momentos diferentes.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

ESTUDIO UNIC: USO DE IMATINIB EN LMC FASE CRÓNICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL.**P-080****DATOS DE CASOS ESPAÑOLES**

Steeermann JL^[a], De Paz R^[b], Sureda A^[c], Martínez JA^[d], Boqué C^[e], Xitoy B^[f], García Frade LJ^[g], Vicente V^[h], Juliá A^[i], García L^[j], Mayans JR^[k], Requena MJ^[l], Sánchez-Guijo FM^[m]
^[a]Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ^[b]Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^[c]Hospital Sant Pau. Barcelona. ^[d]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[e]Hospital Duran i Reynals. Barcelona. ^[f]Hospital Universitario German Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ^[g]Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ^[h]Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ^[i]Hospital Universitario Vull d'Herbon. Barcelona. ^[j]Hospital de Ceaxa. Madrid. ^[k]Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia. ^[l]Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). ^[m]Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Objetivos: UNIC es un estudio europeo que incluyó 1.492 pacientes con LMC o LLA Ph⁺ entre septiembre 2006 y marzo 2007. Se estudió la proporción de tratados con imatinib, el porcentaje definido por sus hematólogos como resistentes o intolerantes y se describió la pauta de tratamiento y monitorización. Este subanálisis estudia los datos de pacientes españoles con LMC -FC y se comparan con los de la muestra europea.

Resultados: De 451 pacientes en tratamiento en el registro de 12 centros españoles participantes, fueron evaluables por datos completos 189 (180 LMC-FC). La siguiente tabla representa los datos obtenidos en España comparados con datos europeos:

	España	Europa
% tratados con imatinib	96,1%	96,2%
Resistencia y/o Intolerancia a imatinib en algún momento	57,8%	46%
Intolerancia a imatinib en algún momento	54,2%	38,3%
Suspensión imatinib por toxicidad en el momento de la observación	9%	7%
Pacientes con cambios de dosis	60%	49%
Pacientes con incremento de dosis	50%	41%
Pacientes con reducción de dosis	45,8%	32%
Tipo reducción de dosis más frecuente	400 mg a 300 mg (56,2%)	400 mg a 300 mg (39%)
Tipo incremento de dosis más frecuente	300 mg a 400 mg(31,5%)	400 mg a 600 mg (33%)

Conclusiones: Casi todos los pacientes con LMC-FC han recibido imatinib. En España, se ha definido como resistente y/o intolerante un mayor porcentaje de pacientes, con mayor diferencia en el grupo de intolerantes. Los cambios de dosis fueron más frecuentes, tanto en incrementos como en reducciones. La suspensión del fármaco fue similar en porcentaje.

Los métodos de monitorización de respuesta se usaron menos en la clínica real que lo establecido en las recomendaciones para pacientes con LMC (Baccarani et al. Blood 2006; 108: 1809-20). Se necesita estudiar prospectivamente cuál es el impacto de estas recomendaciones y las repercusiones de una mejor monitorización.

Estudio realizado por Bristol-Myers Squibb

DISMINUCIÓN DE LA RESORCIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB**P-080B**

Groiss J^[a], Rangel I^[b], López-Santamaría C^[a], Blesa A^[a], Domínguez ML^[a], Ramos R^[d], Delgado E^[a], Casado MS^[a], Rincón R^[a], Alonso N^[a], García M^[a], Vagace JM^[a], Elduayen R^[a], Fuentes I^[a], Díaz ME^[a], Vaca R^[a], Pedrosa L^[a], Bajo R^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología, ^[b]Farmacia y ^[c]Medicina Nuclear. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz. ^[d]Servicio de Hematología. Hospital de Mérida. Badajoz

Introducción: Se han evidenciado anomalías analíticas en el metabolismo fosfocálcico en pacientes LMC tratados con imatinib compatibles con un hiperparatiroidismo secundario.

Objetivos: Determinar si dichas anomalías provienen de desbalances en el proceso de remodelación ósea.

Pacientes: Entre abril de 2006 y abril de 2008 se estudiaron 18 pacientes, 8 hombres (44,4%) y 10 mujeres (55,6%), mediana de edad: 56 años (rango: 25-83), dosis media/día de imatinib: 511 mg (rango 400-800), durante una mediana de 41 meses (rango 1-83).

Se compararon a 21 pacientes control con SMC Ph-negativo: 10 hombres (47,6%) y 11 mujeres (52,4%), con una edad media de 54 años (rango 28-80). Sin diferencia para edad (p = 0,98) ni sexo (p = 0,84).

Métodos: 1) Valoraciones analíticas: Se cuantificaron fósforo (P), calcio (Ca), paratohormona (PTH), y dihidroxivitamina D. 2) Valoración remodelación ósea: a) Densitometría ósea (DMO) en cuello de fémur y L2-L4 (absorciometría fotónica dual), todo ello a la entrada en el estudio y a los 24 meses. b) Volumen de hueso trabecular: análisis histológico de biopsia de médula ósea (BMO) de pacientes y controles normales, determinando el porcentaje de trabeculación ósea frente al total medular mediante examen microscópico con retícula Weibel.

Estadística: Las variables cualitativas se valoraron con Chi² o test exacto de Fisher y las variables cuantitativas mediante test de Mann-Whitney y test de Wilcoxon.

Resultados: De los 18 casos, 8 presentaron hipofosfatemia, 13 aumento PTH y 14 mostraron, al menos una de estas dos alteraciones.

La comparación de medias de pacientes vs. controles fue significativa para P (2,6 vs. 3,6 mg/dL, p = 0,001) paratohormona (49,7 vs. 23,3 pg/mL, p = 0,001) y 1,25-dihidroxivitamina D (62 vs. 41 ng/mL, p < 0,001).

La densitometría ósea está aumentada en 29 de las 44 realizadas (66%). Sin embargo, no se observa diferencia significativa entre las primeras DMO y las realizadas a los dos años (p = 1).

Este aumento de masa ósea se constata en BMO, siendo la media del porcentaje de volumen trabecular de los pacientes significativamente mayor (31,5 vs. 15,3% p = 0,002) que la de los controles.

Conclusiones: 1. La masa ósea está incrementada, acaso por disminución de resorción ósea. 2. Tal efecto podría deberse a inhibición de PDGFRa y b por imatinib. 3. Este incremento de masa ósea una vez desarrollado permanecería estable. 4. La menor disponibilidad de calcio induciría un hiperparatiroidismo secundario.

ESTUDIO EVOLUTION: MANEJO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA CON RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A IMATINIB

P-081

Hernández-Boluda J^C*, Cervantes F^B, Del Castillo S^C, Del Cañizo C^A, Steegman J^L^U
^UHospital Clínico Universitario. Valencia. ^BHospital Clínico i Provincial. Barcelona. ^CHospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. ^AHospital Clínico Universitario. Salamanca. ^LHospital Universitario de La Princesa. Madrid

Antecedentes: El éxito de imatinib en el tratamiento de la LMC ha generado nuevos retos tales como la optimización de la terapia, la monitorización de la enfermedad y el uso de nuevos inhibidores de tirosinocinasa (ITC). Todo ello ha hecho surgir la necesidad de establecer prácticas adecuadas para el tratamiento de los pacientes con LMC en la era postimatinib.

Metodología: Estudio multicéntrico, transversal, observacional para conocer el manejo de los pacientes con LMC que no responden adecuadamente o presentan intolerancia a imatinib. Se realizó una encuesta en 46 centros españoles incluyéndose datos demográficos, tipo de tratamiento, tipo de respuesta, razón de la modificación del tratamiento, etc. Criterios de inclusión: todos aquellos pacientes que requirieron modificación del tratamiento.

Resultados: De enero a abril de 2008 se recogieron datos de 159 pacientes, de los cuales el 98% fueron analizables. Mediana de edad: 58 años (24-84); mediana de tiempo desde el diagnóstico: 4,6 años (0,6-21,2); mediana de tiempo de tratamiento con imatinib: 25,2 meses (1-72). Según los criterios de respuesta de la European LeukemiaNet (ELN) el 32% de los pacientes incluidos estaban en fallo terapéutico, el 42% en respuesta subóptima, el 2% tenían un signo de advertencia y el 24% eran intolerantes. El aumento de dosis de imatinib fue la primera opción terapéutica en un 60% de los pacientes con resistencia frente al 89% de los pacientes con respuesta subóptima. Sin embargo, se optó por el cambio a un nuevo ITC en un 34% de los pacientes con resistencia, en un 11% de los pacientes con respuesta subóptima y en un 92% de los intolerantes. Se realizó estudio mutacional en el 38% de los pacientes con resistencia o respuesta subóptima, detectándose mutaciones en el 36%. En un 6% de los casos se optó por el trasplante alogénico como tratamiento.

Conclusión: Estos resultados sugieren que, en general, el manejo de pacientes con LMC en FC que no responden adecuadamente a imatinib o son intolerantes está en línea con las recomendaciones de la ELN. La identificación de áreas de mejora ayudará a planificar futuras actividades educacionales para un correcto tratamiento de la enfermedad.

*Autores en nombre del Estudio EVOLUTION.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EVOLUTIVAS DE 9 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y TRATADOS CON DASATINIB EN UN MISMO CENTRO

P-083

Navarrete M, Purroy N, Massague I, Juliá A, Sánchez C, Jaén A, Vallespi T
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: La LMC se caracteriza por la t(9;22)(q34;q11) que da como resultado el gen de fusión BCR/ABL, que se asocia con la pérdida de control de la actividad de la ABL-tirosina kinasa. El imatinib un inhibidor la tirosina-kinasa (ITK) ha disminuido la mortalidad de los pacientes con LMC y es el tto. de primera elección; sin embargo existe un pequeño porcentaje de pacientes que presentan intolerancia o resistencia al fármaco. El dasatinib otro ITK se utiliza en este tipo de pacientes.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 9 pacientes diagnosticados de LMC entre 1996 y 2004, 5 mujeres (55,5%) y 4 varones (44,4%), con una media de edad de 56,3 años (25-81a), de estos 9 pacientes, 4 presentaron intolerancia al imatinib y 5 resistencia. Todos se diagnosticaron en fase crónica y habían recibido quimioterapia previa al imatinib (hydraea, busulfán, interferón) y uno un alotrasplante de donante emparentado.

Imatinib: La dosis máxima alcanzada fue de 600 mg/d en 5/9 y en 4/9 de 400 mg/d. El 55% presentó resistencia al imatinib a dosis de 600 mg y el 45% presentaron intolerancia. Los efectos secundarios se observaron durante los 3 primeros meses de tto., excepto en 1 que aparecieron en los 14 meses; fueron: 2 reacciones alérgicas grado II, una grado IV (*rash* descamativo) y un paciente presentó una toxicidad pulmonar y hematológica G IV. La duración del tto. fue de < 1 año: 4/5, 1-3 años: 2/5 y > 3 años: 3/5.

Dasatinib: La dosis inicial fue de 100 mg/d en 3/9 y en 6 de 140 mg/d, con estas dosis, sólo 1 paciente presentó toxicidad no hematológica leve (edema facial) que se resolvió al disminuir la dosis. Toxicidad hematológica 5/9 pacientes: anemia G I-II: 5/5, plaquetopenia GII-III: 1/5, leucopenia GIII: 1/5 (obligó a disminuir la dosis en 3/5 pacientes). La media de tto.: 8,2 m (2-20 m). La media de los recuentos previo al tratamiento fueron: leucocitos: 20,9 x 10⁹/L (1-62), plaquetas: 215 x 10⁹/L (100-648), los 9 pacientes alcanzaron una respuesta hematológica completa. Actualmente el 33% la perdió; 2 por suspensión del tto.: 1 por toxicidad y otro por presentar una respuesta subóptima, otro paciente por incumplimiento. Ninguno de los 9 pacientes había recibido ningún tto. concomitante con el dasatinib (anagrelide-hydraea). Las respuestas citogenéticas se evaluaron en 4/9: 3 alcanzaron una respuesta citogenética mayor y 1 una respuesta subóptima a los 6 meses de tratamiento. Las respuestas moleculares se valoraron en 6/9: 4/6 alcanzaron una respuesta molecular mayor y 2 no mostraron respuesta.

Conclusiones: A pesar de ser un periodo corto de seguimiento y pocos pacientes, el dasatinib parece ser una buena opción terapéutica de rescate en este tipo de pacientes.

CRISIS BLÁSTICA SÚBITA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

P-082

Amat P, Marugán M, Collado M, Benet I, Navarro B, Tormo M, Solano C, Hernández-Boluda J^C
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Fundamento: Imatinib es el tratamiento de elección de la LMC Ph⁺. Con él cerca de un 90% de los pacientes obtiene la respuesta citogenética completa (RCC), la cual se asocia a un riesgo de progresión a fases avanzadas de la LMC inferior al 5% en los siguientes tres años. Sin embargo, se han descrito casos de progresión súbita a crisis blástica (CB) desde la RCC, de forma similar a lo que sucedía con el interferón en un 2-3% de los pacientes. Con todo, la información acerca de esta complicación es todavía escasa.

Objetivo: Analizar la incidencia de CB súbita durante el tratamiento con imatinib, así como sus características clínico-biológicas y evolutivas a partir de la experiencia en nuestra institución y los datos disponibles en la bibliografía médica.

Pacientes y métodos: De un total de 51 pacientes en fase crónica de la LMC Ph⁺ tratados con imatinib de forma consecutiva en un solo centro desde septiembre de 2000 (duración del tratamiento, 55 meses; 6-94), en dos casos se registró una CB súbita, diagnosticada tras un estudio medular previo en RCC. Dieciocho enfermos recibían imatinib de entrada, 31 habían fracasado a interferón y dos habían recaído tras un trasplante alogénico. Además de los dos casos de CB súbita de nuestra serie se localizaron otros 13 casos en la revisión bibliográfica.

Resultados: La incidencia de CB súbita en 756 pacientes de nuestro centro (n = 51), Houston (n = 541) y Roma (n = 164) fue del 2%. La edad mediana al diagnóstico de esta complicación fue de 47 años. Cuatro eran mujeres y 10 recibían imatinib de entrada. El índice de Sokal era bajo (n = 9), intermedio (n = 4) o no disponible (n = 2). La mediana de duración de la fase crónica fue de 18 meses y de tratamiento con imatinib de 12,5 meses. El tiempo hasta la obtención de la RCC con imatinib fue de 3 meses (3-6) y la duración de ésta hasta la CB de 9 meses (2-22). Cuatro pacientes progresaron desde una remisión molecular mayor. La CB fue mieloide (n = 6), linfóide (n = 6), mieloide/linfóide B (n = 2) o biconal (n = 1). Clínicamente debutó sin esplenomegalia y en 11 de 13 casos evaluables se detectaron alteraciones citogenéticas adicionales, principalmente en el cromosoma 8. Sólo uno de los 7 casos analizados presentó mutaciones de ABL. El tratamiento de la CB fue heterogéneo, incluyendo quimioterapia, otros inhibidores de ABL y el trasplante alogénico.

Conclusiones: Existe una pequeña proporción de pacientes que al inicio del tratamiento con imatinib ya presenta una clona leucémica capaz de proliferar con independencia del bloqueo de la proteína BCR-ABL. Por ello, es primordial identificar precozmente a estos pacientes para no demorar su tratamiento con otras opciones potencialmente más eficaces, como el trasplante alogénico.

EXPERIENCIA CON DASATINIB EN LMC RESISTENTE/INTOLERANTE A IMATINIB EN LOS HOSPITALES DEL ÁREA SANITARIA DEL CAMPO DE GIBRALTAR

P-084

Marchante I^a, Franco R^B, Durán JM^a, González M^a
 Servicio de Hematología. ^BHospital de La Línea. Cádiz
^aHospital Punta Europa. Algecira (Cádiz)

Introducción: El desarrollo de medicamentos dirigidos contra la proteína clave (BCR/ABL) en la patogenia de la LMC como imatinib, ha supuesto una revolución en el tratamiento de esta enfermedad, siendo en la actualidad el fármaco de primera línea en fase crónica. Sin embargo, entre 3-4% de pacientes son resistentes y alrededor del 2% presentan efectos adversos extra-hematológicos con Imatinib. En estos casos está indicado el uso de dasatinib, otro inhibidor más potente de la cinasa ABL en su forma activa e inactiva. Presentamos nuestra experiencia con dasatinib en los hospitales del campo de Gibraltar.

Pacientes: Desde julio/2001 hasta la actualidad, hemos tratado a 13 pacientes con imatinib, tanto de novo como después de otras líneas terapéuticas. Un paciente falleció en fase blástica después de 7 años del diagnóstico e imatinib los 3 últimos. De los 12 restantes, 9 permanecen en remisión molecular completa, uno de ellos con importantes efectos adversos gastrointestinales, por lo que le propusimos dasatinib. Tres pacientes tuvieron respuesta subóptima a pesar de dosis de 800 mg (2 RCyM y 1 RCyC pero no R. molecular) y se decidió pasar a dasatinib; los 3 fueron negativos para la mutación T315I.

Cuatro pacientes han sido tratados con dasatinib: el que era intolerante a imatinib, recibió 100 mg/día sólo durante 2 meses, tuvo que abandonarlo al agravarse la clínica digestiva (náuseas y vómitos) requiriendo incluso ingreso hospitalario. De los 3 pacientes con fracaso a imatinib, uno recibió dasatinib durante 7 meses, inicialmente a dosis de 70 mg/12 horas 3 meses, con suspensiones intermitentes por diarreas, fiebre no infecciosa y úlceras orales, se bajó la dosis a 100 mg/día con lo que mejoró la diarrea y la fiebre, pero finalmente se suspendió al persistir mucositis resistente a todos los tratamientos ensayados. Dos pacientes continúan con dasatinib: el primero lleva un año con 70 mg/12 horas y buena tolerancia aunque con interrupciones por náuseas y cefaleas los primeros meses; cuando comenzó había perdido la R. citogenética y estaban aumentando las células Ph⁺, actualmente está en RCy mínima. El segundo paciente que también había perdido la RCyM, tiene después de 7 meses una RM menor y sólo ha presentado cefaleas y mareos ocasionales que desaparecieron al reducir la dosis a 100 mg/día.

Conclusiones: Hemos tratado 4 pacientes con dasatinib y 2 han tenido que abandonarlo por efectos adversos extrahematológicos. Lo más destacable fueron las úlceras orales recurrentes grado 3/4, descritas en < 1% de los pacientes y que no respondieron a los tratamientos tópicos habituales. De los otros 2 pacientes que continúan con dasatinib, el primero está en respuesta citogenética mínima después de un año, pero sospechamos que no cumple bien el tratamiento y el segundo ha tenido muy buena respuesta en pocos meses, lo que confirma la actividad ya conocida del fármaco en LMC en fase crónica resistente a imatinib, con respuestas citogenéticas globales de hasta el 30%.

EL INHIBIDOR DEL PROTEASOMA BORTEZOMIB INDUCE APOPTOSIS EN CÉLULAS BCR-ABL POSITIVAS RESISTENTES A IMATINIB**P-085**Vaquer JM^[a], Alberio MP^[a], Poch E^[a], Ivorra C^[a,b], Franch L^[a], Andreu EJ^[a], Prósper F^[a], Pérez-Roger I^[a]^[a]Departamento de Química Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Cardenal Herrera-CEU. Moncada (Valencia). ^[b]Laboratorio de Estudios Genéticos. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ^[c]Área de Terapia Celular. Clínica Universitaria-CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona

La oncoproteína quimérica Bcr-Abl induce proliferación y supervivencia de células de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) por activación de numerosas rutas de transducción de señales. El inhibidor específico de la actividad tirosín-quinasa de Bcr-Abl, Imatinib (Glivec®, STI571), es el fármaco de elección en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, en un grupo numeroso de pacientes aparecen resistencias debidas a la presencia de mutaciones puntuales en el dominio de unión al ATP de c-abl. En nuestro grupo hemos descrito que Bcr-Abl aumenta la degradación proteasomal del inhibidor del ciclo celular p27^{Kip1}. Esta degradación tiene lugar porque aumenta la expresión de Skp2, que forma parte de los complejos SCF con actividad ubiquitina-ligasa. Estos resultados nos han llevado a estudiar el efecto de la inhibición del proteasoma sobre la proliferación de células de LMC. Para ello, hemos utilizado células BaF/3 que expresan Bcr-Abl, tanto en su forma silvestre (wt) como distintos mutantes que presentan resistencia a STI571. Como inhibidor del proteasoma, utilizamos Bortezomib (Velcade®, PS341), que está siendo utilizado en el tratamiento de Mieloma múltiple y Linfoma del manto. El uso de una dosis de 6nM de Bortezomib no tiene prácticamente efecto sobre las células parentales BaF/3; sin embargo, esta misma dosis detiene la proliferación de células que expresan Bcr-Abl, bloqueando la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Además, a tiempos largos del tratamiento (72 h), el Bortezomib induce muerte por apoptosis. Estos efectos los observamos en las células que expresan Bcr-Abl wt, pero también en las que expresan mutantes resistentes a Imatinib, incluida la forma con peor pronóstico T315I. Nuestros resultados sugieren la posibilidad de utilizar el proteasoma como diana terapéutica en el tratamiento de la LMC, especialmente en el caso de resistencias a Imatinib.

ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN V617F EN JAK2 POR DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL CON SONDAS LNA**P-087**Montoriol C^[a], Morer I^[a], Fernández E^[a], Lao JI^[a], Poyatos D^[a], Solé F^[a]^[a]Departamento de Genética Molecular. Laboratorio Dr. Echevarne ^[b]Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular. Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: El descubrimiento de la mutación V617F en el gen JAK2 en pacientes con enfermedad mieloproliferativa crónica como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria ha sido de gran ayuda para determinar el pronóstico y seguimiento de estas enfermedades. La técnica de discriminación alélica mediante PCR a tiempo real con sondas LNA (*locked nucleic acid*) consiste en la utilización de sondas Taqman con doble marcaje que contienen un nucleótido modificado aumentando la especificidad.

Objetivo: Detección de la mutación V617F en el gen JAK2 mediante la técnica de discriminación alélica por PCR a tiempo real usando sondas LNA.

Material y método: Se seleccionaron 91 ADN de muestras de sangre periférica de pacientes con sospecha de enfermedad mieloproliferativa crónica analizados mediante una variación del método ASO-PCR descrito por Baxter en 2005. Del total de muestras seleccionadas, 32 presentaron la mutación V617F en JAK2 y 59 no la presentaron.

El ADN de las 91 muestras se amplificó por PCR a tiempo real usando la plataforma de CEPHEID SMART CYCLER V.7 y sondas LNA (Marková, 2007). En cada tubo de reacción se incluyeron la sonda LNA específica del alelo salvaje y la específica del alelo mutado.

Resultados: Mediante discriminación alélica por sondas LNA no se detectó la mutación en ninguno de los 59 casos en los que tampoco se encontró la mutación mediante la técnica de ASO-PCR. Los 32 pacientes que presentaron la mutación por ASO-PCR, también la presentaron con sondas LNA.

Conclusiones: a) No se observan variaciones significativas en los resultados obtenidos por ambas técnicas. b) Al utilizar sondas LNA la técnica supera en especificidad el método de ASO-PCR. c) La discriminación alélica mediante sondas LNA es más sensible y específico y resulta más fácil de implementar al eliminar pasos de post-PCR.

ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN V617F DEL GEN JAK-2 EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS MEDIANTE ARMS-PCR**P-086**Algara P^[a], Vicente Y^[a], Mateo MS^[a], García V^[a], Toledo MC^[a]Servicio de ^[a]Genética y ^[b]Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Introducción: La mutación adquirida V617F en el dominio JH2 del gen JAK-2 (Janus Kinase 2) en pacientes con Síndromes Mieloproliferativos Crónicos (SMPc), distintos a Leucemia Mieloide Crónica (LMC), puede ayudar a confirmar el diagnóstico en muchos casos de diagnóstico incierto. Esta mutación adquirida puede estar presente en un pequeño número de células. El objetivo de este estudio es comparar dos métodos de diagnóstico de análisis de la mutación V617F: secuenciación directa y PCR alelo-específica-ARMS. Además se presenta la frecuencia de la mutación V617F en SMP en Toledo.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 273 muestras: 52 Policitemia Vera, 78 Trombocitemia Esencial, 8 Mielofibrosis, 13 de LMC, y 122 casos sin criterios clínicos concluyentes de SMP. El ADN se purificó a partir de los granulocitos de sangre periférica. Cada una de las muestras fue sometida a ambos métodos: secuenciación directa y ARMS-PCR utilizando 4 cebadores. Se realizó un estudio de sensibilidad con diluciones de un ADN homocigoto para la mutación V617F con ADN de células sanguíneas no mutadas.

Resultados: La frecuencia de los casos con mutación V617F fueron: 46/52 (89%) Policitemia Vera, 46/78 (59%) Trombocitemia Esencial, 3/8 (38%) Mielofibrosis. Todos los casos de LMC fueron negativos para la mutación. Ningún caso no diagnosticado de SMP fue positivo para la mutación.

Mediante secuenciación directa se detectó la mutación V617F en la dilución del 10%. La técnica ARMS-PCR mostró mayor sensibilidad, detectándose la mutación en la dilución del 1%.

Debido a la mayor sensibilidad del ARMS-PCR, se detectaron 5 casos positivos para la mutación V617F, que habían sido negativos mediante secuenciación directa.

Conclusión: Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los descritos en la literatura.

En los seis casos de PV negativos para V617F, no se encontraron mutaciones para el exón 12.

La técnica ARMS-PCR es más sensible que la de secuenciación directa y aplicable a la rutina diagnóstica en los laboratorios de diagnóstico molecular.

HIGH RESOLUTION MELTING NUEVO MÉTODO DE SCREENING EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS APLICADO AL ANÁLISIS DE MUTACIONES EN LOS EXONES 12 Y 14 DEL GEN JAK2**P-088**

Grande S, Rapado I, Albizua E, López-Villar I, Molinero R, Gil E, Fernández-Redondo E,

Ayala R, Martínez-López J

Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: La detección de las mutaciones V617F (exón 14) y del exón 12 del gen JAK2 representan una herramienta diagnóstica fundamental en policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MP). Teniendo, además, en cuenta la alta frecuencia de estas patologías es necesario el desarrollo de métodos rápidos, sensibles y específicos. Se han descrito más de 10 alteraciones diferentes en el exón 12, que identifican un subtipo de PV o eritrocitosis idiopática. HRM constituye una nueva técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR) que permite detectar mutaciones conocidas, pero también el cribado de nuevas alteraciones.

Objetivo: Optimización del *screening* de mutaciones en los exones 12 y 14 del gen Jak2 mediante HRM en LightCycler 480.

Materiales y métodos: Para el exón 14, se realizó un estudio en paralelo mediante 4 métodos de RT-PCR en: 32 PV, 61 TE, 35 poliglobulias secundarias, 37 trombocitosis secundarias y 128 controles sanos. Los métodos se realizaron en: LightCycler 480 (LC480) (Roche) empleando High Resolution Melting Master; dos en LightCycler 2.0 (Roche) con sondas de hibridación (LC-HP) y uno de ellos con un inhibidor (LC-PNA) de la fluorescencia del amplicón no mutado; ABI PRISM 7900 (Applied Biosystem) con oligonucleótidos alelo específicos y sonda Taqman MGB (ASO qPCR).

Para el exón 12, se estudiaron mediante RT-PCR, 22 pacientes con PV JAK2 V617F negativos y 30 controles sanos, verificando los resultados obtenidos de todos los casos mediante secuenciación directa.

Resultados: El límite de sensibilidad, determinado por curvas de dilución de ADN de la línea celular HEL en ADN sin la mutación, fue: LC-HP 10%, LC-PNA 0,5%, LC480 < 0,5% y ASO qPCR 0,1%. Las curvas COR obtenidas para ASO qPCR de PV y TE establecieron un valor discriminante 6% de mutación, para una especificidad del 98%. El grado de acuerdo, kappa, de LC-480 con los otros 3 métodos fue: con LC-HP, 0,76; con LC-PNA, 1; con ASO qPCR, 0,81. Los valores diagnósticos del método LC-480 para PV y TE, respectivamente, fueron: sensibilidad 93,5 y 67,9%, especificidad 98,8 y 97%, valor predictivo positivo 93,5 y 79,2%, valor predictivo negativo 98,8 y 94,6%.

De los 52 casos estudiados del exón 12 de JAK2 mediante LightCycler 480, se encontraron mutaciones en tres de ellos correspondientes a pacientes con PV. Estas mutaciones se verificaron mediante secuenciación del exón 12 tras separación de amplicones en gel de poliactilamida. La sensibilidad del método de RT-PCR, obtenida mediante curvas de dilución de muestras de pacientes con ADN mutado y no mutado, fue 1%.

Conclusiones: El empleo de métodos basados en HRM para el análisis de la mutación JAK2 V617F y de mutaciones en el exón 12 aporta importantes ventajas: 1) Buena sensibilidad en el genotipado. 2) Menor coste al no emplear sondas. 3) Posibilidad de detectar otras mutaciones presentes en el amplicón. 4) Reducción de tiempo y coste de secuenciación de un número elevado de muestras.

MUTACIÓN V617F DEL GEN JAK2 EN ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PHI NEGATIVAS: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO.
P-089

Mas Esteve M^[a], Marco J^[a], Calabuig S^[b], Martínez Pons P^[a], Gozalbo T^[a], García Boyero R^[a], Mas Ochoa MC^[a], Donato E^[a], Clavel J^[a], García Navarro I^[a], Cano T^[a], Amela J^[a], Cañigral G^[a].
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón. Castellón. ^[b]Departamento de Anatomía Patológica. Universidad de Valencia. Valencia

Introducción: Las enfermedades mieloproliferativas crónicas (EMPC) Phi negativas (Policitemia vera (PV), Trombocitemia esencial (TE) y Mielofibrosis idiopática crónica (MIC)) son alteraciones neoplásicas caracterizadas por una excesiva proliferación de una o más líneas mieloides en la médula ósea. La mutación V617F de JAK2 está implicada en la génesis de estas enfermedades.

Objetivo: Analizar la expresión de la mutación V617F del gen JAK2 en las EMPC Phi negativas diagnosticadas en nuestro centro.

Material y métodos: Se estudiaron de forma retrospectiva 94 pacientes diagnosticados de EMPC Phi negativa, 50 mujeres y 44 hombres con edad mediana de 58 años (20-90). Con los siguientes diagnósticos PV 21/94 (22,3%), TE 63/94 (67%), MIC 6/94 (6,4%) y EMPC no clasificados 4/94 (4,3%). La relación varón/mujer fue PV 2/1; TE 1/2; MIC 2/1 y no clasificados M1/1. Se correlacionó la presencia de la mutación con diferentes datos clínicos y analíticos. El análisis de la mutación se ha realizado en muestras de sangre periférica llevando a cabo una separación de la fracción de los granulocitos mediante gradiente de centrifugación con Histopaque (Sigma, Aldrich, Ayrshire). A continuación se procedió a la extracción de ADN (QIAamp ADN Blood, Qiagen). A partir del ADN obtenido se amplificó mediante PCR múltiple ARMs (Amy Blood 2005).

Resultados: Se detectó la presencia de mutación en PV 20/21 (95%), TE 33/63 (52%), MIC 6/6 (100%) y no clasificados 3/4 (75%). El grupo de TE con mutación presentaron respecto al grupo de TE sin la mutación: mayores niveles de LDH, de potasio sérico, de ácido úrico y mayor frecuencia de síntomas de hiperviscosidad aunque sólo resultaron significativas la LDH y la hiperviscosidad ($p=0.04$ y $p=0.03$ respectivamente). En el grupo de PV los niveles de LDH, ácido úrico, potasio sérico, síntomas de hiperviscosidad y esplenomegalia fueron significativamente más elevados que en las otras EMPC.

Conclusiones: La frecuencia de la mutación V617F de JAK2 en las EMPC coincide con la publicada en la literatura. Parece haber una similitud en la presentación clínica de las TE con la mutación y las PV. Llama la atención la elevada prevalencia de la mutación V617F de JAK2 en nuestros pacientes diagnosticados de MIC. Se constata la utilidad del estado mutacional del gen JAK2 en el diagnóstico de las EMPC, fundamentalmente en el grupo de la PV y TE.

ESTUDIO DE LAS MUTACIONES DEL JAK2 EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO CON TROMBOSIS PORTAL O HEPÁTICA
P-091

Grande S^[a], Ayala R^[a], Bustelos R^[a], Albizua E^[a], Moreno A^[a], Meneu JC^[b], Moreno E^[b], Ribera C^[a], Martínez-López J^[a].
^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Servicio de Cirugía de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: Las trombosis del área esplácnica son manifestaciones típicas de la policitemia vera y de la trombocitemia esencial, y recientemente se ha observado que también son frecuentes en pacientes con la mutación de JAK2 V617F aun en ausencia de SMPC manifiesto. En la etiología de la trombosis portal (TP) y de la trombosis hepática (TH), las causas desencadenantes más frecuentes son factores locales como cirrosis, neoplasias hepáticas, infecciones o malformaciones vasculares. Sin embargo, la coexistencia de una trombofilia congénita o adquirida puede aumentar la tendencia trombótica de los enfermos hepáticos.

Objetivos: El objetivo de este estudio es valorar la incidencia de las mutaciones del dominio pseudoquinasa gen JAK2 en una cohorte de enfermos sometidos a trasplante hepático con o sin TP o TH.

Pacientes y métodos: Se ha estudiado las mutaciones del gen JAK2 en 300 pacientes sometidos a trasplante hepático en el Hospital 12 de Octubre de Madrid y en un grupo de 150 pacientes sanos como población control. Cuarenta y uno de los 300 enfermos sometidos a trasplante hepático, 43 tenían TP en el momento del trasplante, 2 estaban diagnosticados de síndrome de Budd-Chiari y de trombosis portal y los 257 pacientes restantes no tenían trombosis portal ni suprahepática. También se estudiaron 30 enfermos con trombosis del área esplácnica no sometidos a trasplante hepático.

El estudio se realizó en ADN genómico de leucocitos de sangre periférica. La mutación de JAK2 V617F se estudió mediante PCR en tiempo real y las mutaciones de JAK2 exón 12 mediante secuenciación directa.

Resultados: La mutación de JAK2 V617F fue detectada en cuatro de los 300 pacientes estudiados. Dos de ellos corresponden a los dos casos diagnosticados de síndrome de Budd-Chiari y los otros dos pertenecían al grupo de pacientes sin TP ni suprahepática. Uno de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari tenía signos clínicos manifiestos de SPMC tipo PV, mientras que los otros tres portadores de la mutación no tenían datos clínicos de SPMC. En el grupo de 150 pacientes sanos usados como población control, la mutación de JAK2 fue detectada en 3 casos. Mutaciones JAK2 exón 12 no fueron detectadas en ninguno de los casos estudiados, tanto en los controles como en los enfermos con trombosis del área esplácnica.

En los casos con trombosis del área esplácnica la mutación JAK2 V617F en 13 de los 27 (48%) casos de trombosis abdominales, 8 de los cuales, estaban, además, diagnosticados de SPMC.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que, a diferencia de lo observado en pacientes con TP sin otros factores locales asociados, la incidencia de la mutación JAK2 V617F es infrecuente en pacientes con TP y enfermedad hepática severa.

Nuestra serie, confirman los datos previamente publicados sobre la incidencia de la mutación JAK2 V617F en pacientes con trombosis del área esplácnica.

DETERMINACIÓN DE MUTACIÓN V617F DEL GEN JAK2 EN SMPC PHILADELPHIA NEGATIVOS: AHORRO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS, YATROGENIA Y COSTES
P-090

López-Santamaría C, Blesa A, Delgado E, Casado MS, Rincón R, Alonso N, García M, Vagace JM, Groiss J, Elduayen R, Fuentes I, Díaz ME, Vaca R, Pedrosa L, Bajo R
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Introducción: El descubrimiento de la mutación V617F JAK2 ha supuesto un cambio en los criterios diagnósticos de los síndromes mieloproliferativos Philadelphia-negativos, simplificando y acelerando su diagnóstico con el ahorro de pruebas complementarias.

Objetivos: 1. Determinación de la incidencia de la mutación V617F JAK2 en síndromes mieloproliferativos crónicos cromosoma Philadelphia negativos en nuestro centro desde marzo 2006 hasta abril 2008. 2. Demostración del ahorro de pruebas diagnósticas y evitación de yatrogenia para el paciente mediante la determinación inicial de la mutación JAK2.

Pacientes: Entre marzo 2006 hasta abril 2008 se incluyeron 133 pacientes (58 mujeres y 75 hombres) con edad media de 57,2 años con sospecha o diagnóstico de SMPC Philadelphia negativo. Las indicaciones de la prueba fueron la sospecha de PV en un 34,6%, de TE en un 49,6% de los casos y de un 4,5% de MF. En los casos de poliglobulia que no cumplían criterios de PV se solicitó en un 6,8% y 4,5% en el caso de síndromes mielodisplásicos.

Material y métodos: Se analizó el ADN de las muestras mediante técnica de PCR a tiempo real en granulocitos circulantes. Se valoró el coste y tiempo medio de espera de pruebas de imagen solicitadas en casos de trombocitosis.

Resultados: Se detectó la mutación en el 43,6% de los pacientes con posibles PV, TE, MF (60,8%, 41% y 66% respectivamente).

El coste aproximado de las pruebas de imagen necesarias del estudio de trombocitosis secundaria (TAC toraco-abdominal, enema opaco, tránsito gastroesofágico) es aproximadamente 500 euros, a diferencia de la determinación de la mutación JAK2 que cuesta aproximadamente 20 euros. El tiempo medio de espera de las pruebas de imagen, en nuestro centro es de mes y medio aproximadamente, por el contrario se puede tener el resultado de la mutación JAK2 en el plazo máximo de una semana.

Conclusiones: 1. La incidencia de JAK-2 mutado en nuestro estudio son similares a los publicados en la literatura. En el caso de la PV difieren ligeramente siendo nuestro porcentaje algo menor probablemente por presentar escaso número de pacientes con sospecha de PV, que se tratarán de eritrocitosis idiopática (exón 12) o que estuvieramos ante estadios tempranos de la enfermedad.

2. La aparición de la mutación JAK2V617F: a) Facilita, simplifica y acelera el diagnóstico de los SMPC Philadelphia negativos. b) Supone un ahorro de pruebas diagnósticas y disminuye la comorbilidad para el paciente.

MUTACIONES DEL EXÓN 12 EN POLIGLOBULIAS PRIMARIAS Y POLICITEMIAS VERA JAK2 V617F NEGATIVAS, EXPERIENCIA DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE Y DEL CENTRO HOSPITALAR DE COIMBRA
P-092

Rapado I^[a], Bento C^[b], Grande S^[a], Osorio S^[a], Albizua E^[a], Molinero R^[a], Coucelo M^[b], Estevinho A^[b], Duarte M^[b], Menezes C^[b], Ribeiro L^[b], Martínez-López J^[a].
 Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ^[b]Centro Hospitalar de Coimbra. Portugal. ^[c]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Objetivo: Estudiar las mutaciones del exón 12 de JAK2 en un grupo de enfermos con policitemia vera JAK2 V617F negativos seguidos en el Hospital 12 de Octubre y en el Centro Hospitalar de Coimbra.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 85 casos diagnosticados de policitemia vera, 9 de estos casos eran JAK2 V617F negativos. Los estudios de mutaciones se hicieron en ADN genómico de leucocitos totales de sangre periférica.

El estudio mutación JAK2 V617F en un primer paso como método de despistaje se realizó mediante PCR en tiempo real con sondas de hibridación y en un segundo paso mediante PCR en tiempo real y ASO PCR cuantitativa. Las mutaciones del exón 12 del gen JAK2 se estudiaron mediante secuenciación directa del exón completo.

Resultados: De los 85 casos estudiados 9 casos fueron JAK2 V617F negativos con la técnica de despistaje habitual. Tras emplear una técnica más sensible para la detección de la mutación JAK2 V617F dos casos más presentaban la mutación con una carga tumoral baja (2,646% y 3,98%). Los 7 casos JAK2 V617F negativos fueron estudiados para las mutaciones de JAK2 exón 12. En dos casos se detectaron mutaciones en el exón 12 de JAK2 que no habían sido descritas previamente y consistían en una duplicación V536_I546 y una delección [K539_I540del+N542K]. En un caso se detectó una delección R541-E543delinsK previamente descrita (Butcher *et al.*, 2007) y en otro caso una mutación en el intrón 12 IVS12-6 (T-C) no descrita. Sólo en un 5,8% (5/85) de las policitemias veras no se detectó mutación en el gen JAK2.

Conclusiones: Previo al estudio de las mutaciones de JAK2 exón 12, el estudio de la mutación JAK2 V617F debe siempre realizarse con una técnica sensible para la detección de esta mutación.

Es frecuente la detección de nuevas mutaciones previamente no descritas del exón 12 de JAK2.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL A PROPÓSITO DE 72 CASOS: INCIDENCIA ACUMULADA Y CARACTERÍSTICAS

P-097

González Huerta AJ, González García ME, González Rodríguez AP, Fernández Álvarez C, Ordóñez Fernández B, García Oria A, Contesti JF, Robles Marinas V, Fernández Canal C, Fernández González A, Fernández Martínez A
Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital de Cabuñes-SESPA. Gijón

Introducción: La incidencia de la trombocitemia esencial ha aumentado en los últimos años debido a la incorporación del recuento de plaquetas en los autoanálizadores permitiendo diagnosticar 1/3 de casos mediante un hemograma de rutina. Las principales causas de morbilidad y mortalidad son los episodios trombóticos y/o hemorrágicos durante la evolución clínica.

Material y métodos: 72 pacientes diagnosticados de TE en los últimos 21 años (28/06/1986 al 22/04/2008) siguiendo criterios del Policitemia Vera Study Group. Se recogieron variables analíticas: leucocitos, hematocrito (Htco), plaquetas, volumen plaquetario medio (VPM 9-11fl ADVIA 2120), JAK2V617F en los casos que lo tenían solicitado, eventos vasculares: 1) menores: eritromalgia, cefaleas y accidente isquémico transitorio (AIT); 2) mayores: a) Arteriales: cardiopatía isquémica (CI), accidente cerebro-vascular (ACV); trombosis arterial periférica (TAP); b) Venosas: trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEPA).

Resultados: Incidencia acumulada de TE desde el inicio del estudio fue 0,02%/72.260.100 hab). Edad media 61años (21-93) seguimiento medio de 2 a 262 meses (media 72 ± 12). Por sexos, 25 hombres: edad media 66 años (21-93), 20% edad inferior a 60 años (21-59) y 47 mujeres: edad media 58 años (32-85), 40% edad inferior a 60 años (32-59). Datos analíticos al diagnóstico (media): leucocitos 11.750/mmc (5.490-21.610); plaquetas 923.977/mmc (476.000-2.131.000); VPM 8,5 fl (7,2-11,2); Htco 43% y JAK2V617F se determinó en 31,94% casos, positivo en 82,60%. Los pacientes con esta mutación presentaron cifras más elevadas de leucocitos 11.888 (p ns), Htco 45% (p < 0,05), VPM 11,51fl (p < 0,05) y sólo 9 (9/19) pacientes eventos vasculares. Del total de casos, 37 pacientes (51,3%) desarrollaron complicaciones vasculares, 15 (40,5%) antes del diagnóstico y 22 (59,4%) durante la evolución, estos últimos con un tiempo medio de aparición desde el diagnóstico de 43 meses (7-133). Durante el seguimiento las complicaciones más frecuentes fueron menores: 20 casos oclusiones microvasculares y 9 casos complicaciones mayores (7 arteriales, 2 venosas). Los resultados analíticos en estos casos fueron (media): leucocitos 9.166/mmc (5.400-21.760), plaquetas 660.976/mmc (245.000-1.084.000), y Htco 41,5% (31,3-51,2), recibían tratamiento: sólo antiagregantes 6; hidroxiurea asociado a antiagregante 10; hidroxiurea en monoterapia 2; anagrelide 2 y ninguno 2.

Conclusiones: 1) Nuestros resultados epidemiológicos coinciden con las series publicadas hasta ahora. 2) La presencia de JAK2V617F se asocia de forma más frecuente a las TE que cursan con cifras de leucocitos, Htco y VPM más elevadas. 3) Los eventos trombóticos menores son la complicación vascular más frecuente, con ningún episodio hemorrágico. 4) No existe relación entre las complicaciones vasculares y la positividad del JAK2V617F.

ESTADO MUTACIONAL DE JAK2V617F Y FENOTIPO CLÍNICO-BIOLÓGICO EN 94 PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

P-099

Oliva A, Ríos M, Marrero C, Hernanz N, León A, Herrera M, Trujillo M, Mesa MC, Jover S, Cabello A, Ríos P, Breña J, Pecos P, Bello T, García-Talavera J
Servicio de Hematología. Hospital Universitario N.º S.º de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Introducción: El diagnóstico de los sdr. mieloproliferativos crónicos Ph negativos (SMPC) se basa en los criterios de PVSG y WHO. Recientemente se ha incorporado la mutación adquirida V617F en el gen JAK2 como criterio diagnóstico (OMS 2007) de SMPC implicándose además en la patogenia de estas enfermedades. La trombocitemia esencial (TE) es un SMPC frecuente caracterizado por la elevación permanente de la cifra de plaquetas en sangre. Las complicaciones vasculares se presentan en forma de trombosis, hemorragias o afectación de la microcirculación. Un 50-60% son JAK-2 V617F positivo y desde el punto de vista biológico estos pacientes presentan al diagnóstico un fenotipo más similar a la PV (cifras mayor de hemoglobina, leucocitos y neutrófilos, concentraciones más bajas de eritropoyetina y ferritina). Por el contrario, la trombocitosis aislada suele reflejar un estado mutacional negativo. Desde el punto de vista clínico los pacientes mutados presentan mayor edad, más trombosis venosas en el año previo al diagnóstico y más incidencia de transformación a PV. Sugieren algunos autores que la TE JAK2 (+) y la PV forman un continuo biológico.

Objetivo: Revisar las características clínicas al debut de un grupo de pacientes en un único centro a los que se les ha realizado la determinación mutacional V617F del gen JAK2 (57 pacientes) por diagnóstico de SMPC tipo TE o bien por sospecha de TE. Se pretende valorar si la mutación JAK2V617F condiciona la expresión de un fenotipo clínico-biológico característico.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de las características clínico-biológicas al debut (fenotipo) de una población de 57 en los que, con diagnóstico previo o bien sospecha de TE, se determinó la mutación V617F en el gen JAK2. Se revisaron 94 pacientes con diagnóstico o sospecha de TE. El estudio de la mutación JAK2V617F se realizó en 57 pacientes por PCR en ADN de granulocitos de sangre periférica.

Resultados: Se encontró la mutación JAK2V617F en 51% (29/57) del total de TE. 17 mujeres y 14 varones. La presencia de la mutación JAK2V617F se asoció en nuestra serie con menores cifras de plaquetas presentando una cifra media de 800.000 al dx pero mayores cifras de Hb (media 16,5 g/dL). Los pacientes JAK 2- presentaron una media de 1.014.000 plq al diagnóstico, una media de Hb 14 g/dL. Las manifestaciones trombóticas se presentaron en 25% de los JAK 2+ y en 7% de los JAK 2-.

Conclusiones: En nuestra serie parece existir relación entre el estado mutado de JAK-2 y la presencia de mayores cifras de Hb y de fenómenos trombóticos. No resulta ser así en relación a la cifra de plaquetas. Desde el punto de vista clínico y de sospecha diagnóstica nuestro casos JAK-2 positivos podrían reforzar la teoría del *continuum* entre PV y TE del que hablan algunos autores en la actualidad.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE) EN PACIENTES CON CIFRAS DE PLAQUETAS MENOR A 600.000/µL: UTILIDAD DE LA PROPUESTA DE CRITERIOS DE LA OMS MODIFICADOS

P-098

Kwon M, Osorio S, Muñoz C, Sánchez JM, Buño I, Ballesteros M, Pérez-Sánchez I, Echeverría V, Mayayo M, Menarguez J, Escudero Soto A, Díez-Martín JL
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La cifra límite de plaquetas según los criterios diagnósticos de la OMS para TE es de 600.000/µL. Recientemente se han propuesto nuevos criterios que incluyen la combinación de la detección de la mutación del JAK2 y el estudio histológico de médula ósea para permitir el diagnóstico de los casos de TE con plaquetas por debajo de dicho umbral.

Objetivo: Analizar la aplicación de los criterios propuestos para el diagnóstico de TE en pacientes con plaquetas por debajo de 600.000/µL.

Método: Análisis retrospectivo de 92 pacientes diagnosticados de TE entre jun-89 y feb-08. Se estudió el subgrupo de pacientes cuya cifra de plaquetas al diagnóstico fue < 600.000/µL: datos demográficos, valores de plaquetas, Hb, HTO, VCM, leucocitos, neutrófilos, LDH, esplenomegalia, estudio de médula ósea (MO), grupo de riesgo y frecuencia de la mutación V617F del JAK2. Se analizaron los criterios diagnósticos de la OMS para TE en cada caso y posteriormente se aplicaron los criterios modificados propuestos.

Resultados: 30 de los 92 pacientes diagnosticados de TE presentaron plaquetas < 600.000/µL. Los parámetros al diagnóstico no fueron significativamente diferentes con respecto al del total de pacientes (Tabla 1). De los 30 pacientes, el 70% eran mujeres, con una mediana de edad de 51 años. La mediana de plaquetas al diagnóstico fue de 527.000/µL (424-597). La frecuencia de la mutación del JAK2 fue del 50%. Un 74% (23) pertenecía al grupo de riesgo alto-intermedio. De los 30 pacientes que no cumplían los criterios diagnósticos clásicos por la cifra de plaquetas, 26 (87%) sí cumplieron los criterios modificados permitiendo el diagnóstico de TE. De ellos, 1 presentaba una causa alternativa para la trombocitosis, sin embargo el estudio de JAK2 fue positivo, confirmando el origen primario. Cuatro pacientes continuaron sin cumplir los criterios por estudio de MO incompatible, sin embargo 1 de ellos presentó mutación del JAK2 confirmando el diagnóstico de TE. En cuanto a la evolución, 19 casos recibieron citorreductor, de los cuales 16 mantienen plaquetas < 600.000/µL. Los 11 pacientes que no recibieron citorreductor mantienen plaquetas > 400.000/µL. Tras una mediana de seguimiento de 2,54 años (0,07-18,7), dos pacientes presentaron transformación a fibrosis.

Conclusiones: Según nuestros datos, el grupo de pacientes con plaquetas < 600.000/µL no se diferencia en los parámetros analizados del grupo global de pacientes diagnosticados de TE, incluido el porcentaje de mutación JAK2. Los criterios modificados propuestos permiten el diagnóstico de TE en un porcentaje alto de pacientes excluidos por la cifra plaquetaria y en algunos casos además por la coexistencia de causas secundarias de trombocitosis. Puesto que la mayoría de los pacientes pertenecieron al grupo de riesgo alto-intermedio, esta modificación tiene una implicación importante en cuanto al manejo clínico, ajustándose más a la práctica clínica.

	Global	Pacientes con plaquetas < 600.000
	n	n
Sexo		
Varones	33 (26%)	7 (24%)
Mujeres	59 (48%)	23 (76%)
Edad (media)	51 (30-89)	51 (32-89)
Plaquetas al diagnóstico	668 (424-977)	527 (424-597)
Hb (g)	14,8 (11,3-18)	14,8 (11,3-18)
Htco (%)	41 (31-52)	41 (31-52)
VPM (fl)	8,8 (7,2-11,2)	8,8 (7,2-11,2)
Leucocitos (mm³)	11.750 (5.490-21.610)	11.750 (5.490-21.610)
Neutrófilos (%)	50 (35-65)	50 (35-65)
Eritrocitos	5,7 (5-7)	5,7 (5-7)
Eritropoyetina	16 (1-74)	16 (1-74)

	Global	Pacientes con plaquetas < 600.000
	n	n
Médula ósea		
Chromatin + JAK2	30/38 (34%)	2/28 (25%)
Ritorno grado I	3/30 (2%)	0
Grado II	2/30 (2%)	0
Grado III	2/30 (2%)	0
Grado IV	2/30 (2%)	0
Grado V	2/30 (2%)	0
Grado VI	2/30 (2%)	0
Grado VII	2/30 (2%)	0
Grado VIII	2/30 (2%)	0
Grado IX	2/30 (2%)	0
Grado X	2/30 (2%)	0
Grado XI	2/30 (2%)	0
Grado XII	2/30 (2%)	0
Grado XIII	2/30 (2%)	0
Grado XIV	2/30 (2%)	0
Grado XV	2/30 (2%)	0
Grado XVI	2/30 (2%)	0
Grado XVII	2/30 (2%)	0
Grado XVIII	2/30 (2%)	0
Grado XIX	2/30 (2%)	0
Grado XX	2/30 (2%)	0
Grado XXI	2/30 (2%)	0
Grado XXII	2/30 (2%)	0
Grado XXIII	2/30 (2%)	0
Grado XXIV	2/30 (2%)	0
Grado XXV	2/30 (2%)	0
Grado XXVI	2/30 (2%)	0
Grado XXVII	2/30 (2%)	0
Grado XXVIII	2/30 (2%)	0
Grado XXIX	2/30 (2%)	0
Grado XXX	2/30 (2%)	0

VARIACIONES DE LA CARGA MUTACIONAL V617F DE JAK2 CON EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y MODULACIÓN CON EL TRATAMIENTO CITORREDUCTOR EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

P-100

Moreno MJ, Sánchez-Vega B, Lozano ML, Ferrer F, Navarro N, Rivera J, Vicente V, Martínez C
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

Recientemente, la mayor carga mutacional V617F de JAK2 se ha relacionado en trombocitemia esencial (TE) con una mayor activación celular y mayor incidencia de trombosis arterial al diagnóstico, así como con diferentes variables clínicas y biológicas (edad, esplenomegalia, cifras de leucocitos y hematocrito más elevadas). Puesto que en la actualidad se están desarrollando inhibidores de JAK2, resultaría interesante conocer si el tratamiento citorreductor es capaz de conseguir respuestas moleculares en estos pacientes.

Objetivo: Analizamos si la carga mutacional V617F de JAK2 se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad y si es modificable por el tratamiento con hidroxiurea.

Pacientes y métodos: Incluimos 72 pacientes diagnosticados de TE (35 mujeres y 37 hombres, con una media de edad de 63 años, y de seguimiento de 59 meses). Cuarenta pacientes recibían tratamiento con hidroxiurea, mientras que 32 estaban sin tratamiento citorreductor. Analizamos la carga mutacional V617F de JAK2 en 4 pacientes en el momento del diagnóstico y tras tres meses de recibir tratamiento con hidroxiurea. Valoramos la carga mutacional V617F de JAK2 mediante genotipado con sondas FRET y PCR a tiempo real, calculándose mediante la fórmula: 100 x altura pico mutante/suma alturas pico mutante y normal.

Resultados: En 28 pacientes (38,9%) no se detectó la mutación V617F de JAK2; de los 44 pacientes en los que se detectó la mutación, 15 (20,8%) exhibían una carga mutacional entre 1-25%, y en 29 (40,3%) ésta era > 25%. En el grupo de pacientes sin hidroxiurea se encontró una correlación significativa (p = 0,006) entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la carga mutacional. Los enfermos con tratamiento citorreductor presentaban un porcentaje de alelo mutado menor al de los pacientes sin hidroxiurea (13,8% vs. 22,62%, p = 0,02); ello no era justificable ni por la menor edad de los pacientes (68 años vs. 56 años, respectivamente; p = 0,0013), ni por un menor tiempo de evolución de la enfermedad (73 vs. 40 meses, respectivamente; p = 0,01). De los cuatro pacientes en los que se hizo el análisis de carga mutacional V617F de JAK2 al diagnóstico y tras tres meses de tratamiento con hidroxiurea, en 3 de ellos (66%) se objetivó una disminución de ésta (de 44%, 16%, 32% a 18%, 0%, y 23% respectivamente); en un caso se mantuvo estable.

Conclusiones: En pacientes con TE, la carga mutacional V617F de JAK2 parece relacionarse con el tiempo de evolución de la enfermedad y el tratamiento citorreductor con hidroxiurea parece ser capaz de controlar esta variable. SAF2006-06212, 04515/GERM/06, Red RECAVA RD06/0014/0004.

EL SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO COMO ENTIDAD CLÍNICA HETEROGÉNEA: REVISIÓN DE DOS CASOS CON DIFERENTE ABORDAJE TERAPÉUTICO EN FUNCIÓN DE LA ETIOLOGÍA

P-101

Ruiz M, Nistal S, Benito L, Chica E, García-Alonso L, Menor MD, Monteserín MC, Solomolins N, Teno C, Oña F, García Vela JA
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

El síndrome hipereosinofílico (HES) se caracteriza por marcada producción de eosinófilos y daño tisular. El término idiopático ha sido progresivamente sustituido debido a recientes hallazgos que definen para determinadas variantes un evento etiopatogénico identificable. Se presentan 2 casos con diferente clínica y tto. dirigido en función de la etiología.

Casos: Mujer 22 años en urgencias por dolor en MMII, en abdomen y disnea. En el hemograma leucocitosis y eosinofilia ($8,41 \times 10^9/L$). Presentaba TVP completa en el MII, TEP bilateral y trombosis de la porta. Estudio de hipercoagulabilidad normal. Aspirado de m.o. con infiltración eosinofílica de aspecto mieloproliferativo. Estudio de biología molecular por RT-PCR positivo para PDGFRA/FIP1L1. Citogenética convencional mostró cariotipo 46XX (estudio de 4 metafases). Inmunofenotipo por CMF en SP y MO mostró ausencia de poblaciones linfoides T aberrantes. Recibió tto. anticoagulante y ante la sospecha de HES prednisona 1mg/kg/d. Al completar el estudio se inició imatinib 100 mg/d v.o. y se descendieron corticoides. La tolerancia al tto. fue buena. Al alta recuento en SP normal y con un seguimiento de 12 meses se encuentra en respuesta molecular. Mujer de 68 años remitida por lesiones cutáneas diseminadas papulovioláceas, afectación del estado general, artralgas simétricas en MMSS y eosinofilia ($8 \times 10^9/L$) de 3-4 meses. No respuesta a esteroides y ciclosporina A. Junto con la eosinofilia detectamos linfopenia 2.^a al tto. con poblaciones linfoides sin aberraciones fenotípicas. La biopsia cutánea no mostró linfoma T, y sí dermatopatía reactiva con eosinofilia (estudio de reordenamiento TCRV negativo en la biopsia cutánea). Se realizó CT y ecocardiograma normales. Estudio de autoinmunidad negativo. Estudio mediante biología molecular de sangre periférica negativo para PDGFRA/FIP1L1, con reordenamiento TCRV. Considerando que la paciente presentaba eosinofilia asociada a una población T clonal refractaria a 2 líneas de tto., se inició pentostatina i.v. 4 mg/m²/sem x 4 dosis y después 2 dosis más cada 2 semanas (total 6 dosis). A las 2 semanas cifra de eosinófilos era de $0,8 \times 10^9/L$, y al finalizar de $0,1 \times 10^9/L$. Desde la 3.^a dosis las lesiones cutáneas y la clínica desaparecieron. El reordenamiento TCR al finalizar el tto. fue policlonal. Con un seguimiento de 8 meses la paciente está sin eosinofilia y sin clínica.

Comentarios: La heterogeneidad en el HES es consecuencia de diferentes etiologías, y debe conducirnos a un esfuerzo diagnóstico clave a la hora de aplicar un tto. específico que en ocasiones mejora el pronóstico. En el primer caso se trata de una presentación atípica con trombosis masiva que se trató con imatinib tras identificar PDGFRA/FIP1L1. En el segundo caso la falta de respuesta nos condujo a emplear un agente fosfosupresor (pentostatina). En ambos el resultado ha sido satisfactorio y las pacientes están en remisión.

ENFERMEDAD DE HODGKIN: EXPERIENCIA CON 97 PACIENTES CONSECUTIVOS TRATADOS EN EL HOSPITAL DE BASURTO (BILBAO)

P-102

Márquez JA^[a], García-Menoyo MV^[a], Marco F^[a], Olabarria J^[a], Arce O^[a], Rodríguez-Gutiérrez J^[a], Sevilla R^[a], Fernández de Larinoa A^[b], Ereño C^[b], Fuertes FJ^[c], Zabala R^[d], Del Cura JL^[d], Aranbarri S^[e], Beltrán de Heredia JM^[a]
Servicio de ^[a]Hematología, ^[b]Anatomía Patológica, ^[c]Radioterapia, ^[d]Radiodiagnóstico y ^[e]Data Manager. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Objetivos: Analizar las características al diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH) diagnosticados en nuestro centro entre 2000 y 2007, evaluando la eficacia y seguridad del esquema ABVD.

Pacientes y métodos: Fueron diagnosticados de EH 97 pacientes, 1/3 mediante biopsia percutánea por control ecográfico. La edad media fue de 43 años (17-86). El 75% eran < 55 años. El 64% eran varones, sin predominio de sexo en los < 30 años. La hemoglobina media fue de 12,9 g/dL y la VSG de 42 mm 1.^a hora. Los subtipos histológicos más frecuentes fueron celularidad mixta -CM- (41%) y esclerosis nodular -EN- (40%). El 67% se encontraban en estadios I y II. 30 tenían síntomas B. 11 pacientes eran VIH+, el 80% subtipo CM. Las localizaciones iniciales más frecuentes fueron laterocervical (32%) y supraclavicular (28%). La afectación extranodal se observó en 17 de los pacientes (hígado en 5 y médula ósea en 4) y masa *bulky* en 29 (30%).

Resultados: 6 de los pacientes no se trataron en nuestro centro (1 traslado, 1 muerte previa y 4 por patología severa). Un paciente recibió sólo RT y el resto (90) terapia basada en ABVD: 6-8 ciclos (26), 3-4 ciclos + RT (64). 3 fueron esplenectomizados. 8 fallecieron durante el tratamiento, de los que 3 eran VIH+. Entre los que lo finalizaron, 1 fue refractario, 4 alcanzaron respuesta parcial -RP- (2 RC con QT de 2.^a línea y TASPE) y 78 remisión completa -RC- (83,5%). Se observaron 53 complicaciones grado II-IV en 33 pacientes, siendo las más frecuentes las endocrino-metabólicas, pulmonares e infecciosas, con 5 casos de neoplasias. De los que alcanzaron RC el 95% continúa en esa situación, el 4% falleció y solo hubo una recaída. La mortalidad total fue del 9% (4 por sepsis). La mediana de supervivencia fue de 81 meses. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) estimada a los 51 meses fue del 92% y la supervivencia global (SG) a los 67 meses del 80%. La anemia ($p = 0,0009$), la VSG > 30 ($p = 0,002$), el tipo histológico deplección linfocítica ($p = 0,02$), la positividad para VIH ($p = 0,0036$), la edad > 65 años ($p = 0,0036$) y el estadio avanzado (0,05) se asociaron a una menor supervivencia.

Conclusiones: El esquema ABVD ofrece unos excelentes resultados, con una baja toxicidad y mortalidad, especialmente en los pacientes jóvenes en estadio localizado. El pronóstico es peor en los pacientes con anemia, aumento de la VSG, infección por VIH y en los de edad avanzada, en estos últimos casos probablemente por mayor toxicidad.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 60 PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO (1997-2008)

P-103

Donato Martín E, García Boyero R, Escolá Ribas A, Mas Ochoa C, Mas Esteve M, Marco Buades J, Guinot Martínez M, García Navarro I, Herrera de Pablo E, Gozalbo Gascó T, Amela Bernat J, Cañigal Ferrando G
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón

Objetivos: Describir y analizar retrospectivamente una serie de pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin (LH) en un mismo centro con el objetivo de comprobar si los datos obtenidos son los aceptados universalmente.

Pacientes y métodos: Se analizaron un total de 60 pacientes con EH diagnosticados entre enero 1997 y mayo 2008. Se hizo un análisis descriptivo de variables demográficas, clínicas-analíticas y de tratamiento, igualmente se hizo un estudio de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de progresión o recidiva (SLP) utilizándose el método de Kaplan y Meier y la prueba de log rank. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (v10.0).

Resultado: La edad media fue $32,57 \pm 13,51$ (15-73) con un 53,3% de varones, sólo el 10% de la serie eran > 45 años. La esclerosis nodular fue el subtipo histológico más frecuente (66,7%). El 63,3% presentaban un estadio clínico localizado (I o II) y síntomas B en el 20% asociándose a los estadios avanzados. La Hb media fue de $12,27 \pm 1,84$ (5,4-16,3) con un 11,7% de Hb < 10,5 g/dL. En el 21,7% se detectó una LDH ≥ 460 UI/L, en el 36,7% una VSG ≥ 50 mm, en el 45% albúmina < 4 mg/dL y en el 13,3% una β_2 -microglobulina ≥ 3 mg/dL. El 94,3% recibieron como tratamiento de primera línea el esquema ABVD y el 70% radioterapia complementaria. El 78,3% alcanzaron remisión completa y tan sólo el 16,7% ($n = 10$) recayeron, la mayoría en el primer año ($n = 6$). Con el tratamiento de segunda línea se alcanzó la RC en 7 pacientes. Se realizó ATPH en el 70% de las recaídas ($n = 7$). En el momento actual sólo han fallecido 5 pacientes de la serie. La mediana de SG de la serie no se alcanzó, la supervivencia estimada a los 5 años fue del 80% y del 68,2% a los 9 años. Las variables que se asociaron a mayor SG fueron β_2 -microglobulina < 3 mg/dL ($p = 0,009$), LDH < 460 UI/L ($p = 0,018$), VSG < 50mm ($p = 0,064$) y estadio I-II ($p = 0,21$). La mediana de SLP tampoco se alcanzó con una SLP a partir de 5 años del 77,12%. Las variables que se asociaron a mayor SLP fueron LDH < 460 UI/L ($p = 0,045$), β_2 -microglobulina < 3 mg/dL ($p = 0,018$), el estadio I-II ($p = 0,085$) y VSG < 50mm ($p = 0,058$).

Conclusión: La información obtenida nos permite obtener una visión global de nuestros pacientes con linfoma de Hodgkin y corroborar los buenos resultados obtenidos en nuestro centro, superponibles a los descritos en la literatura, y confirmar el papel pronóstico de variables ya consideradas como factores pronósticos en la literatura.

LINFOMAS

LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE MIR-135A COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

P-104

Navarro A^[a], Gaya A^[b], Pons A^[a], Urbano-Ispizua Á^[c], Martínez A^[d], Gel B^[a], Díaz T^[a], Artells R^[a], Abrisqueta P^[b], López-Guillermo A^[b], Montserrat E^[b], Monzo M^[a]
^[a]Unidad de Anatomía Humana. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ^[b]Servicio de Hematología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. ^[c]Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. ^[d]Servicio de Patología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona

Los microARNs (miARN) son pequeñas moléculas de ARN que actúan inhibiendo la traducción de un ARNm a proteína. En un trabajo previo, analizamos 156 miARN en LH clásico y encontramos una firma de 25 miARN que permitía discriminar entre LH y ganglios reactivos. El objetivo del presente trabajo fue analizar si la expresión de estos miARN en muestras del diagnóstico podían actuar como marcadores pronósticos en LH. Para ello se estudiaron 89 pacientes (p) (edad media, 29 años; rango, 13-89; hombres 47%) diagnosticados con LH en el Hospital Clínic de Barcelona. El 79% eran del subtipo histológico esclerosis nodular, y el 21% eran del subtipo celularidad mixta. El 28% de los casos eran VEB+ y el 7,8% eran HIV+. La primera línea de tratamiento fue CMOPP/ABV o ABVD. Se extrajo ARN total de ganglios linfáticos incluidos en parafina y los niveles de expresión del miARN maduro se analizaron mediante *stem-loop* RT-PCR y PCR a tiempo real. Las características que se consideraron en el análisis fueron: edad (<45 vs. ≥45), ECOG, índice de Hasenclever, HIV, Ann Arbor (I-II vs. III-IV), clasificación de WHO, enfermedad de Bulky, VEB y la expresión de los miARN analizados. Se estudió la recaída, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (OS). De los 89 p estudiados, 84,3% presentaron remisión completa, 7,8% respuesta parcial y 7,8% fueron quimiorresistentes. Con un seguimiento medio de 43 meses (1-128), la OS fue del 83% y la SLE del 74%. De los 25 miARN de la firma de LH, miR-135a que aparece infraexpresado en LH, permite diferenciar dos grupos de p según sus niveles de expresión (bajo/alto), y en el análisis de Kaplan Meier, utilizando la mediana de expresión como valor para dicotomizar la variable, los p con baja expresión de miR-135a presentaban mayor probabilidad de recaída que los p con niveles altos (*log rank* p = 0,045). En el análisis multivariado, el miARN fue el único factor pronóstico para la recaída (RR = 6,533; p = 0,021). miR-135a juega un papel como factor pronóstico de recaída, pero es necesario un mayor número de pacientes y un análisis funcional para validar este nuevo marcador pronóstico en LH.

CORRELACIÓN ENTRE EL VALOR ESTANDARIZADO DE CAPTACIÓN MÁXIMO (SUV_{MAX}) Y LA AGRESIVIDAD DE LOS LINFOMAS

P-106

Panizo E, Bosch J, Domínguez I, Zafra A, Rifón J, Páramo JA, García-Muñoz R, Rodríguez-Otero P, Pegenante C, García-Velloso MJ, Panizo C
 Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) es una técnica de medicina nuclear diseñada para detectar el metabolismo glucídico de los tejidos, aumentado en las células neoplásicas. Por ello es una herramienta cada vez más empelada en el estadiaje de linfomas y en la evaluación de respuestas al tratamiento. Sin embargo, la correlación entre el valor estandarizado de captación máximo (SUV_{max}) y la histología o agresividad del linfoma no está clara.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 87 pacientes diagnosticados de linfoma entre abril de 2001 y mayo de 2008, a los que se realizó FDG-PET/CT en el momento del diagnóstico. Las imágenes del PET fueron evaluadas cualitativamente, mediante un análisis visual de las regiones que presentaban incremento de la glucólisis, y semicuantitativamente, mediante la determinación del valor estandarizado de captación. Se analizó el valor estandarizado de captación máximo (SUV_{max}) al diagnóstico, mediante el test estadístico T de Student para 2 muestras independientes.

Resultados: Se clasifican los linfomas en 2 grupos: linfomas indolentes (linfocítico, linfoplasmocitoide, MALT, folicular, linfoma de Hodgkin y síndromes linfoproliferativos crónicos) n = 44 y LNH agresivos (linfoblástico, difuso de células grandes B, linfoma de células T y anaplásico) n = 43. El SUV_{max} medio en el grupo de linfomas indolentes fue 10,13 y en el grupo de linfomas agresivos 17,60 (p < 0,01). Al analizar el subgrupo de linfomas indolentes, comparando LNH y linfoma de Hodgkin no se encontraron diferencias estadísticas significativas (p = 0,98).

Conclusiones: Los linfomas agresivos presentan un mayor grado de captación, y por tanto, un mayor SUV_{max} en comparación con los linfomas indolentes. Sin embargo, se necesitan series más grandes para establecer una relación directa entre el subtipo de linfoma y su correlación con el SUV_{max}.

IMPACTO DEL PET-FDG EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL DEL PACIENTE AFECTO DE LINFOMA EN RÉGIMEN AMBULATORIO Y NO INCLUIDO EN ENSAYOS CLÍNICOS EN NUESTRO CENTRO

P-105

González Y^[a], Ferrán N^[b], Coll R^[a], Sánchez G^[a], Gardella S^[a], Gallardo D^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Girona. ^[b]Servicio de Medicina Nuclear. ^[c]Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona

Objetivo: Se evalúa retrospectivamente la concordancia entre la TC, la gammagrafía con Galio⁶⁷ (Ga) y la PET-TC solicitadas para estadiar la enfermedad al diagnóstico o a la progresión, y/o para evaluar la respuesta alcanzada al finalizar el tratamiento (tto.) y el impacto de la PET-TC en estos pacientes (ptes.).

Pacientes y métodos: Entre enero/06 y febrero/08, a 22 ptes. (14M/8H), con una edad mediana de 47 (18-67), se les solicitó una TC, y/o una Ga y/o una PET-TC en diferentes momentos de la enfermedad. Un 64% eran LH (2 predominio linfocítico nodular, 12 esclerosis nodular) y un 36% eran LNH (3 folicular GIII, 5 linfoma difuso de células grandes B). Un 23% presentaban enfermedad Bulky (EB) y un 27% afectación extraganglionar. El 54% de los ptes. habían recibido radioterapia durante el tto. En 3 (14%) casos la PET-TC fue solicitada para estadiar inicial, 1 PET-TC (4%) para estadiar la progresión y 20 PET-TC para valorar la respuesta alcanzada al finalizar el tto.

Resultados: El estudio PET-TC para el estadiar inicial o a la progresión mostró mayor número de lesiones que la TC y la Ga en 2/4 ptes (50%). Además en 1/4 ptes. (25%) supuso un cambio de estadio clínico y comportó un cambio en el esquema terapéutico. En el análisis de los resultados obtenidos al finalizar el tto. (12 EH/8 LNH) se observa que el número de lesiones detectadas con la PET-TC respecto a la TC es concordante en el 50% de los casos y con la Ga en el 80%. La PET-TC mostró RC en 15/20 casos. De estos 15 casos, en un 40% (6/15) la TC también mostró RC y en un 53% (8/15) mostró RCi. La Ga mostró en un 93% de casos (14/15) RC y en 1 caso RCi. Hubo 1 caso donde la TC estaba en progresión pero el estudio con Ga y PET-TC mostraron RC. La PET-TC mostró RCi en 3/20 casos, 2 fueron concordantes con la TC y sólo 1 caso con la Ga. En estos 3 casos, 2 de ellos habían recibido radioterapia 2-3 meses antes de la realización de los estudios. La PET-TC mostró progresión en 1 caso confirmada por TC (no había Ga). En los 5 casos de EB, al finalizar el tto. la concordancia entre la PET-TC/TC fue del 0% (todas las TC eran RCi) y la PET-TC/Ga del 100% (todos en RC). La PET-TC al finalizar el tto., aunque sólo mostró mayor número de lesiones en 1 caso y no varió el estadiar clínico, supuso que los ptes en RCi o RP por TC (9 casos) o Ga (1) no recibirían más tto. (10/15; un 67%).

Conclusiones: En nuestra limitada serie de ptes., se intuye el impacto clínico de la PET-TC en el estadiar inicial, ya que supuso un cambio de estadio clínico y un cambio de esquema terapéutico en 1 pte. También se objetiva su valor en la evaluación de la respuesta al finalizar el tto., evitando sobretretar el 67% de los casos, confirmándose la RC en el seguimiento clínico. Se observa una buena correlación entre la PET-TC y la Ga cuando se establecen criterios de respuesta (80%) incluso en los casos de EB. En cambio la concordancia entre la PET-TC y la TC es sólo del 50%, siendo nula en la EB.

VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA METABÓLICA EVALUADA CON FDG PET/CT EN PACIENTES CON LINFOMA

P-107

Panizo E^[a], Domínguez I^[b], Bosch J^[c], García-Muñoz R^[a], Pérez-Calvo J^[b], Páramo JA^[a], García-Velloso MJ^[b], Panizo C^[a]
 Departamento de ^[a]Hematología, ^[b]Medicina Nuclear y ^[c]Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona

Objetivo: El objetivo del estudio consistió en valorar la utilidad del FDG PET/CT en la evaluación de la respuesta metabólica al tratamiento y la predicción de la supervivencia global en pacientes con linfoma.

Pacientes y métodos: Se estudió un grupo de 42 pacientes, 14 con linfoma de Hodgkin (HL), y 28 con linfoma no Hodgkin agresivo (NHL). A todos ellos se le realizó PET/CT al finalizar el tratamiento quimioterápico como método de evaluación de la respuesta. En el diagnóstico, veinte de los pacientes presentaron la enfermedad en estadio inicial (I-II) y 22 en estadio avanzado (III-IV). Los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 25 meses (13-38). Los estudios de FDG PET/CT se analizaron visualmente, siendo clasificada la respuesta metabólica en tres grupos: remisión completa (MCR), remisión parcial (MPR) y enfermedad progresiva (MPD). Los hallazgos del PET/CT fueron correlacionados con la supervivencia global empleando el análisis de Kaplan-Meiers. Se emplearon análisis de regresión para testar la independencia respecto de los factores pronósticos establecidos pretratamiento.

Resultados: 23 pacientes alcanzaron MCR (7 HL, 16 NHL), 15 pacientes quedaron en MPR (7 HL, 8 NHL) y 4 NHL pacientes mostraron MPD. Sólo 6/38 pacientes con respuesta metabólica (MCR/MPR) progresaron clínicamente, 5 de ellos diagnosticados en estadio avanzado. Los 4 pacientes con MPD, 6 de los del grupo de MPR y 1 del grupo de MCR que recayeron, fallecieron. El análisis de supervivencia mostró una asociación significativa entre la respuesta metabólica y la supervivencia global (p < 0,001). Del total de los pacientes que no alcanzaron la MCR (19), 10 fallecieron, 2 se encuentran vivos con enfermedad y 7 están libres de enfermedad.

Conclusión: El estudio de FDG PET/CT es una técnica diagnóstica no invasiva muy útil para evaluar la respuesta metabólica de los pacientes con linfoma. Los pacientes con enfermedad progresiva metabólica y los pacientes con estadio avanzado que no alcanzan la remisión completa evaluada mediante PET/CT al finalizar el tratamiento quimioterápico tienen un pronóstico peor.

CONTRIBUCIÓN DE LA TÉCNICA DE PET-TAC EN EL ESTUDIO Y SEGUIMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN B DE ALTO GRADO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**P-108**De Oña R^[a], De la Fuente A^[a], Iglesias R^[a], Estévez M^[a], Lillo R^[a], Jover R^[a], Tomás JF^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Centro Oncológico MD Anderson España. Madrid.
^[b]Servicio de Medicina Nuclear. Instituto Tecnológico PET. Madrid**Introducción:** La técnica de PET-TC se impone como método de rastreo al diagnóstico/seguimiento de pacientes (ptes.) con linfoma, proponiéndose en los ensayos como herramienta de utilidad clínica y valor pronóstico. En nuestro servicio introducimos progresivamente esta técnica como parte del estudio/seguimiento de los ptes. con LNH-B de alto grado.**Objetivo:** Analizar retrospectivamente la contribución de la PET-TC en nuestra práctica clínica como técnica de estadiaje, valoración de respuesta y seguimiento de ptes. con LNH-B de alto grado, buscando un estándar en la toma de decisiones basadas en esta técnica.**Pacientes y métodos:** Se revisan a 42 ptes. con LNH-B alto grado (al *debut* o recaída) durante el periodo 01/05 hasta 01/08, con un fin de seguimiento en 05/08. Se recogen al diagnóstico: características clínicas, estadio, índice pronóstico internacional (IPI), Beta2mic, BMO, así como pruebas de imagen. Además se recoge la valoración de la respuesta al tratamiento a los 3 y 6 meses mediante PET/PET-TC, junto con la valoración clínica del resultado. Finalmente se analiza el impacto de los hallazgos o *pitfalls* de la PET/PET-TC.**Resultados:** Ptes. 42. Diagnóstico histológico: LNHBCG: 30 ptes.; LNH-B folicular G3: 12 ptes. Características clínicas: Sexo (18M/24H). Edad mediana (rango): 60,5 (25-83). Estadio: IA (8/42); IAE (4/8); IIA (6/42); IIIA (16/42); IIIB (1/42); IVA (11/42). IPI: bajo (12/42); interbajo (16/42); inter-alto (8/42); alto (6/42). Media de seguimiento 23,5 meses (7-41). Al diagnóstico se realizó PET/PET-TC en 23 ptes.; se valoró respuesta tras 2º o 3º ciclo en 35 ptes. Todos los ptes. presentan un mínimo de 2 estudios en su seguimiento. Se observan resultados discordantes de respuesta frente al TAC convencional en 8 ptes. No se realizó cambio en el protocolo de tratamiento de los ptes. en función del resultado de respuesta metabólica (RM) parcial al 3.º ciclo en 9 ptes., con un resultado en su evolución de: 6 RM completas al 6.º ciclo y mantenidas en seguimientos; 1 pte. en recaída precoz-sometido a segunda línea/intensificación; 1 paciente ha fallecido por progresión; 1 pte. pendiente de confirmar hallazgo por PET (RC por TAC). Otros hallazgos documentados: 1 resultado falso positivo confirmado en histología. Carcinoma renal: 1 pte. Otros tumores benignos: 5 pacientes. Situación actual: 3 *exitus*. RMC: 30. Enf. estable 4.**Conclusión:** En pacientes con LNH B alto grado, la PET-TAC constituye una técnica que ofrece una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo muy alto, no habiendo documentado falsos negativos en nuestra serie. La identificación de falsos positivos y de incidentales (*pitfalls*) hace recomendable la documentación histológica previo a la toma de decisiones terapéuticas.**METILACIÓN DEL PROMOTOR DE MÚLTIPLES GENES EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR****P-110**Varela-Pérez M^[a], Losada R^[a], García-Rivero A^[a], Álvarez A^[a], Bal E^[a], Alba J^[a], Deben G^[a], González-López M^[a], Paz-Carreira J^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Hospital Xeral-Calde. Lugo. ^[b]Laboratorio de Genética. Centro Oncológico de Galicia. A Coruña. ^[c]Servicio de Patología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. ^[d]Servicio de Patología. Hospital Xeral-Calde. Lugo. ^[e]Servicio de Patología. Policlínico de Polusa. Lugo. ^[f]Servicio de Hematología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña**Introducción:** La metilación de ADN de genes supresores de tumores es un mecanismo genético silencioso involucrado en la patogenia del cáncer, incluidos los linfomas. Estudios publicados sobre linfoma folicular (LF) muestran que el receptor de andrógenos, SHP1 y apoptosis asociada a genes proteína quinasa dependientes están frecuentemente metilados. Este suceso epigenético es poco frecuente para las ciclinas dependientes de quinasas p14 y p15 en linfoma folicular (LF), siendo más frecuente en linfomas de alto grado y puede ser un paso relevante en la progresión y transformación de linfoma folicular. Se determina el estado de metilación de 5 tumores supresores de genes en 20 pacientes con LF con la intención de identificar un cambio epigenético en relación con esta enfermedad. Los genes elegidos están potencialmente involucrados en las neoplasias de células B y en la codificación de proteínas implicadas en la regulación de la apoptosis. Todos los datos fueron pareados según sexo, edad y etnia.**Material y métodos:** ADN genómico extraído de muestras de parafina de 20 casos de LF, analizados mediante reacción de polimerasa específica para metilación, determinando promotores hipermetilados de DAP-k, shp1, Rarb, p14 y p15. Los casos de LF fueron obtenidos de nódulos linfáticos. El diagnóstico estuvo basado en análisis morfológico e inmunohistoquímico.**Resultados:** Los promotores DAP-k, SHP1, RARB, p14 y p15 estaban metilados en el 90% de los casos de linfoma folicular. RARB estaba metilado en 72% de los pacientes con LF. Fue detectada hipermetilación del promotor de p14 y p15 en 5 (100%) y 8 (40%) de los pacientes con LF.**Conclusiones:** La inactivación de DAP-K, SHP1 y Rarb está presente en la mayoría de los casos de LF. Con estos datos la metilación de la ciclina dependiente de quinasas inhibidora p15 no es un factor patogénico diferencial en LF. A diferencia de otros autores, todos los ejemplos analizados para p14 estaban metilados también en LF. La metilación del promotor de DAP-k y SHP1 estaba presente en 90% de los casos FL. RARB estaba metilado en un 72% de los pacientes con LF. La hipermetilación del promotor de p14 y p15 estaba presente en 5 (100%) y 8 (40%) de los pacientes con LF.**EVALUACIÓN CON PET-CT EN PACIENTES CON LINFOMAS DE CÉLULAS T****P-109**

García-Muñoz R, Varela S, Panizo E, Zafra A, Páramo JA, Prósper F, García-Velloso M, Panizo C

Departamento de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Los linfomas T representan un reto terapéutico debido a su heterogeneidad clínica y su mal pronóstico. El desarrollo de técnicas de imagen que permitan clasificar a este tipo de linfomas en grupos pronósticos que puedan ser tratados en función del riesgo es de vital importancia. El PET-CT es una prueba metabólica que podría ayudar a clasificar este grupo heterogéneo de linfomas.**Objetivo:** Determinar el papel del PET-CT para valorar el pronóstico en los linfomas T. **Pacientes y métodos:** Se evaluaron 10 pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma no Hodgkin de fenotipo T en el momento del diagnóstico, después de 3 y 6 ciclos de tratamiento, así como durante el periodo de mantenimiento con periodicidad trimestral. El seguimiento de los pacientes fue superior a un año de tiempo excepto en un paciente que falleció durante el tratamiento. Los pacientes fueron divididos de acuerdo al valor de incorporación estándar máximo (SUV_{max}) en linfomas indolentes (SUV < 5) y linfomas agresivos (SUV > 5).**Resultados:** Los 7 pacientes con linfoma T y SUV > 5 (5 linfomas T periféricos, 1 linfoma NK/T nasal y 1 linfoma T angioinmunoblástico) al diagnóstico presentaron un comportamiento agresivo (7/10). Uno de los pacientes con linfoma T periférico falleció durante el primer ciclo de tratamiento. Después de tres ciclos de quimioterapia cuatro (4/6) pacientes alcanzaron una respuesta completa metabólica. El 100% los pacientes con linfomas de células T y SUV > 5 tuvieron una recaída antes de los dos años de seguimiento. Seis (6/7) pacientes recibieron más de una línea de tratamiento de quimioterapia y sólo un paciente con SUV > 5 al diagnóstico está vivo y en remisión completa después de trasplante alogénico de médula ósea.

Los pacientes con linfomas de células T y SUV < 5 (2 MF/SS y 1 linfoma T periférico) presentaron un curso de enfermedad indolente (3/3 y todos tenían afectación cutánea). Los pacientes con MF/SS (2/3) presentaron sólo remisión parcial o progresión después de 3 o 6 ciclos de tratamiento. Los pacientes con linfomas T indolentes por PET-CT (SUV < 5) se encuentran con vida, aunque todos han requerido más de una línea de tratamiento o mantenimiento. Para obtener una respuesta completa o parcial se requirió el uso de alemtuzumab o Denileukin Diftitox.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que el PET-CT es una buena herramienta para clasificar a los paciente con linfoma T de curso indolente o agresivo. Sin embargo, tiene varias limitaciones para predecir el pronóstico a pesar de detectarse remisión completa después de 3 o 6 ciclos de tratamiento. El tratamiento de consolidación con anticuerpos monoclonales o trasplante alogénico debe valorarse en los pacientes con linfomas T agresivos por PET ya que a pesar de obtener una respuesta completa con PET después de tres o 6 ciclos, se detectaron recaídas en el 100% de los pacientes con SUV > 5 y con una pobre respuesta a tratamientos de rescate.**ESTUDIO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DEL GEN DESOXICITIDIN-KINASA (DCK) EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR Y TRATADOS CON FLUDARABINA****P-111**Rivero AV, Rapado P, Moliner R, Martínez-Sánchez P, De la Serna J, Montalbán C, Paz J, Canales M, Martínez R, Sánchez-Godoy P, Fernández de Sevilla A, Peñaviver J, Caballero MD, Prieto E, Salar J, Peñarriba MJ, Montaguado D, Tomás F, Martínez-López J
Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ^[b]Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ^[c]Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. ^[d]Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^[e]Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ^[f]Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). ^[g]Instituto Catalá d'Oncologia. Girona. ^[h]Hospital Fundación de Alcorcón. Madrid. ^[i]Hospital Clínico Universitario. Salamanca. ^[j]Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ^[k]Hospital del Mar. Barcelona. ^[l]Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. ^[m]Hospital de Mielomas. Madrid. ^[n]Hospital MD Anderson Internacional España. Madrid**Introducción:** Los análogos de nucleósidos, como la fludarabina, constituyen una estrategia terapéutica en malignidades hematológicas, como el linfoma folicular. En el interior celular, los análogos se fosforilan a través de una enzima, la desoxicitidín kinasa (dCK). A continuación, diferentes kinasas realizan subsiguientes fosforilaciones, formando análogos de nucleósidos di- o trifosforilados. La acumulación masiva de análogos de nucleósidos fosforilados en el interior celular, constituye una causa de toxicidad hematológica. Alteraciones en la enzima podrían causar variaciones en la concentración, y actividad de dCK, y por lo tanto acumulaciones elevadas de análogos fosforilados.**Objetivos:** Realizar un cribado en pacientes con linfoma folicular para la detección de variantes genómicas que aumentaran la actividad de la enzima dCK. Relacionar estas variantes con la mortalidad y con la toxicidad hematológica.**Pacientes:** El estudio consta de 74 pacientes incluidos en el protocolo terapéutico LNHF-03. Su tratamiento consistió en seis ciclos de ciclofosfamida y fludarabina combinado con rituximab y posteriormente mantenimiento con rituximab. Se han analizado muestras de sangre periférica (SP) y/o médula ósea (MO) al diagnóstico.**Métodos:** Se diseñaron oligonucleótidos específicos de los exones 3 y 5 del gen dCK. Se analizaron mediante PCR en tiempo real el Light Cycler 480 (Roche Applied Science), utilizando High Resolution Melting Master (Roche Diagnostics). Tras la amplificación se añadió una curva de disociación de ADN para discriminar diferencias entre alelos. Las variantes discriminadas se secuenciaron en un analizador automatizado de ácidos nucleicos mediante electroforesis capilar (Abi Prism Avant Data 3100, Applied Biosystems). Actualmente se está realizando el mismo cribado en la región promotora y en el resto de exones del gen.Tras identificar variantes genotípicas, se relacionaron con la supervivencia libre de progresión y con los eventos tóxicos.
Resultados: No se hallaron variantes genéticas en el exón 5. En el exón 3 se halló la variante genética C28624T, en 7 de 74 pacientes (9,45%). Se realizó un test estadístico χ^2 para relacionar los pacientes fallecidos con los que heredaron esta variante (0/7) no hallándose relación significativa entre ambas variables ($p = 0,31$).De los 74 pacientes, 63 presentaron toxicidad hematológica (84%). Igualmente, se intentó relacionar con pacientes con toxicidad hematológica con los que presentaron la variante (5/7) ($p = 0,28$).**Conclusiones:** Tras realizar un cribado de mutaciones y polimorfismos en los exones 3 y 5 del gen dCK y su aplicación en 74 pacientes con LF, se desprende que no hay nuevas variantes alélicas en esos exones. La presencia de la variante C > T 28624 no predispone a mayor toxicidad ni mayor mortalidad en enfermos tratados con fludarabina.

BETA-2-MICROGLOBULINA: IMPORTANTE FACTOR PRONÓSTICO EN EL LINFOMA FOLICULAR. VALORACION EN UNA SERIE DE 106 PACIENTES NO SELECCIONADOS

P-112

Cánovas A, Alonso JJ, Barreiro G, Aguirre C
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Introducción: El índice pronóstico internacional del linfoma folicular (FLIPI) se considera útil para la valoración del riesgo en el linfoma folicular (LF). No obstante, los ensayos multicéntricos podrían tener un sesgo en la selección de los pacientes que complicaría la aplicación de sus conclusiones a la población real. Por otra parte, la beta-2-microglobulina ha sido considerada como una variable pronóstica fundamental en otras enfermedades hematológicas. Sin embargo, no fue incluida en el FLIPI por carecer del dato la mayoría de los pacientes.

Objetivos: Constar el valor predictivo de las variables incluidas en el FLIPI y de otras consideradas en su elaboración, particularmente la beta-2-microglobulina respecto a la supervivencia global (SG), la probabilidad de obtener respuesta completa (RC) y en el tiempo hasta fallo del tratamiento (TFT) de la primera línea de quimioterapia en una población no seleccionada de pacientes con LF.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo, univariante y multivariante del valor pronóstico respecto a SG, RC y TFT del índice FLIPI y de otras variables (beta-2-microglobulina, grado histológico, síntomas B, infiltración de la médula ósea y masa abultada) en una serie de 106 pacientes diagnosticados y tratados en nuestro servicio entre 1987 y 2007. El tratamiento inicial consistió en quimioterapia (CVP, CHOP o variantes del CHOP) incorporando rituximab cuando fue aprobado en esta indicación.

Métodos estadísticos: Estudio univariante por chi², T de Student, Kruskal-Wallis y log rank test; estudio multivariante por regresión logística binaria y de riesgo proporcional de Cox. Tablas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: Las únicas variables del FLIPI que han resultado significativas para la SG han sido la edad y la cifra de hemoglobina, resultando por el contrario muy significativas la beta-2-microglobulina y los síntomas B. FLIPI tiene valor predictivo para la SG pero sólo identifica dos grupos de riesgo. En el análisis multivariado respecto a la SG, sólo FLIPI y beta-2-microglobulina son significativos. Son predictores de RC, beta-2-microglobulina normal, ausencia de masa abultada, médula ósea no infiltrada y quimioterapia con rituximab (QT-R). Respecto al TFT se correlacionaron significativamente FLIPI (tres niveles de riesgo), afectación de médula ósea, beta-2-microglobulina y QT-R. Finalmente, en los pacientes tratados con QT-R, beta-2-microglobulina se asoció significativamente con el TFT y con la probabilidad de obtener RC. En la SG no fue significativa porque solo hubo tres eventos en este subgrupo.

Conclusiones: En nuestra serie, con respecto a la SG, FLIPI sólo define dos grupos de riesgo. Sin embargo, hemos observado un valor predictivo muy significativo de beta-2-microglobulina en cuanto a SG, TFT y posibilidad de RC. Concluimos que beta-2-microglobulina es una variable importante en LF y debería ser incluida en la valoración pronóstica de este tipo de linfomas.

ESTUDIO LNH-PRO-05: RITUXIMAB+CVP (BAGLEY) + 12 SEMANAS DE INTERFERÓN ALFA: UN ESQUEMA BIEN TOLERADO QUE LOGRA REMISIONES PRECOCES EN PACIENTES CON LNH FOLICULAR DE INTERMEDIO-ALTO RIESGO (FLIPI ≥ 2)

P-113

Cannata-Ortiz J^[a], Nicolás C^[b], García-Noblejas A^[a], López J^[a], Aláez C^[a], Arranz R^[a]
^[a]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ^[b]Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
^[c]Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^[d]Clinica Moncloa, Madrid

Introducción: La supervivencia de los pacientes con linfoma folicular (LF) se ha incrementado significativamente con la introducción de los inmunomoduladores: interferón (IFN) y rituximab (R). En nuestra experiencia, el tratamiento con CVP (Bagley et al. 1972) + 12 sem. de IFN en la inducción, logra respuestas globales del 90% (RC: 75%) y mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 6 años en pacientes con FLIPI ≥ 2. Se ha demostrado que R e IFN son sinérgicos.

Objetivos: Evaluar la efectividad y toxicidad de R+CVP+12 sem. de IFN en pacientes con LNH folicular y FLIPI ≥ 2 y seguimiento de EMR por PCR.

Métodos: El esquema consta de 8 ciclos: R 375 mg/m² + CVP (CY 400 mg/m² D1-5, VCR 1,4 mg/m² D1, PRD 100 mg/m² D1-5) + IFN (3 MU/m² x 3/sem x 12 eval), con soporte de factor. Las dosis se ajustan según la toxicidad. Se realiza evaluación completa tras el 4.º ciclo y al final del tratamiento. Los pacientes sin respuesta al 4.º ciclo salen del estudio. Se ha realizado estudio molecular al diagnóstico y durante el seguimiento para la detección de EMR (PCR cualitativa y cuantitativa para *Bcl-2/IgH* y reordenamientos de *IgH*).

Resultados: Desde finales de 2006 hasta ahora, hay registrados 21 pacientes, y comunicamos los resultados de 16 monitorizados. **Características:** Mediana de edad: 52 años (rango 33-74 años), mujeres 64% y FLIPI 2: 9 y 3-5: 7. Afectación extranodal ≥ 2: 57% y masa voluminosa: 21%. **Respuesta y toxicidad:** al 4.º ciclo se obtuvo RC 86% (12/14) y RP 14% (2/14). Tras el 8.º ciclo, todos están en RC/RCi. Estudio molecular realizado en 15 pacientes: 10 positivos para *Bcl-2/IgH* y 6 para reordenamiento *IgH*; en 4 no se detectó marcador. En 3 observamos discrepancias entre infiltración y marcador molecular positivo (en ambos sentidos). En el 87% (7/8) se alcanzó RC molecular (por PCR cualitativa) al 4.º ciclo, que fue del 100% al finalizar (los resultados de PCR cuantitativa se comunicarán en el congreso). Se evaluaron 104 ciclos. La intensidad de dosis recibida fue 80% para CTX (rango 60-86%) y 64% para IFN (rango 33-88%). La toxicidad global grado 3-4 fue 46%: neutropenia: 33,6%; infección: 6%; toxicidad gastrointestinal: 1%; hiper glucemia: 1%; fiebre neutropénica: 2% y síndrome gripal por IFN: 2%; entre éstos hay 9 SAEs (3 de ellos por transgresión de protocolo). En 58% de los pacientes se observa linfopenia < 400/mm³ mantenida. Ningún paciente ha salido del estudio por respuesta insuficiente o toxicidad inaceptable. Con un seguimiento medio de 10 meses (IC 95%: 7-13m), ningún paciente ha recaído.

Conclusión: En este estudio preliminar, el esquema R+ CVP+ 12 sem. de IFN logra excelentes respuestas clínicas y moleculares con un perfil de toxicidad bueno en pacientes con LF y FLIPI ≥ 2. Se requiere un mayor reclutamiento y seguimiento para poder evaluar el impacto en la supervivencia libre de progresión.

EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB PROLONGA EL TIEMPO DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN RECIDIVA Y PROPORCIONA UN MEJOR CONTROL EN LINFOMA FOLICULAR DE NOVO

P-114

Saumell S, Besses C, Pedro C, Abella E, Álvarez A, Gimeno E, Giménez T, Sánchez B, Salar A
Servicio de Hematología Clínica. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona

Recientemente, el mantenimiento con rituximab (RM) ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con linfoma folicular (LF) refractarios o en recaída. El objetivo de este estudio fue evaluar retrospectivamente nuestra experiencia con el uso de rituximab de mantenimiento en LF *de novo* o en recidiva. **Métodos:** Pacientes con LF en RC o RP que recibieron RM: tipo 1) rituximab (R) 375 mg/m²/sem x 4 semanas consecutivas cada 6 meses durante 2 años, o tipo 2) R 375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años. El intervalo libre de progresión después del RM se comparó con el intervalo libre progresión después del tratamiento quimioterápico inmediatamente previo al RM, mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Resultados: Cuarenta pacientes fueron incluidos, dos de los cuales recibieron RM en 2 episodios diferentes. Se administró RM en primera línea en 24 pacientes (ptes.) (57%) y en segunda o tercera línea en 18 ptes. (43%). El número de tratamientos anteriores a RM fueron: 1 en 24 ptes. (57%), 2 en 14 (33%) y 3 en 4 (10%). El estado previo en el momento de iniciar RM fue: RC en 86% y RP en 14%. De los ptes. en RC, 5 progresaron y uno murió durante RM (neumonía + enfermedad progresiva). Entre los ptes. en RP, 2 progresaron y 4 ptes. adquirieron RC durante RM. En un seguimiento 38 meses de mediana (1-70) desde la primera infusión de RM recidivaron 13 ptes (31%). La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en 3 años fueron 94% (95% IC: 87-100%) y 69% (95% IC: 62-76%), respectivamente. No existieron diferencias significativas entre la respuesta alcanzada previa al RM, las líneas de tratamiento quimioterápico administrado y las modalidades de mantenimiento con rituximab. De los 18 ptes. con LF en recidiva, la mediana del intervalo libre de progresión después del tratamiento quimioterápico inmediatamente previo al RM fue 25 meses vs 36 meses después de RM (p = 0,017). Se retiró RM prematuramente en 2 ptes (infecciones recurrentes y neutropenia severa). Se objetivó hipogammaglobulinemia en un 47% y 55% de ptes antes y después RM respectivamente.

Conclusiones: El tratamiento de mantenimiento con rituximab prolonga significativamente el tiempo libre de progresión en pacientes con LF en recidiva y mejora las respuestas alcanzadas con el tratamiento quimioterápico. Además, el uso de rituximab en mantenimiento no mostró eventos adversos significativos.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES SOMETIDOS A AUTOTRASPLANTE POR LINFOMA FOLICULAR EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA. ¿ES POSIBLE LA CURACION?

P-115

Insunza A, Bermúdez A, Conde E, Cuadrado MÁ, González de Villambrosia S, Núñez Céspedes J, Wallias D, Romón I, Iriondo A
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: Aunque estudios aleatorizados recientes desaconsejan el empleo del autotrasplante en pacientes con linfoma folicular en 1.ª RC por su morbimortalidad, las series con mayor seguimiento encuentran una meseta en la curva de supervivencia libre de progresión. Analizamos la experiencia a largo plazo de nuestro centro.

Pacientes y métodos: Actualización del seguimiento de pacientes sometidos a autotrasplante por linfoma folicular en 1.ª RC o 1.ª RC no confirmada (RCnc) y con un seguimiento mínimo de 5 años. Análisis estadístico con el programa SPSS.

Resultados: Se incluyen los 25 pacientes sometidos a autotrasplante entre 1989 y 2003 en 1.ª RC (18) o 1.ª RCnc (7). La mediana de edad al autotrasplante era 47 años (25-68) y 14 eran varones. Al diagnóstico el grado histológico era 1 en 10 pacientes, 2 en 6 y 3 en 8 y el estadio era II en 2, III en 6 y IV en 17; 6 tenían síntomas B y 6 masa *bulky*. El FLIPI era bajo en 9, intermedio en 9 y alto en 6. Antes del trasplante 12 pacientes habían recibido una línea de tratamiento, 12 dos y 1 tres. La mediana de ciclos fue 9 (6-12). La fuente de progenitores fue MO en 4, SP en 19 y ambas en 2. La movilización incluyó quimioterapia en 15. El acondicionamiento fue ciclofosfamida e ICT en 3, BEAC en 20, BEAM en 1 y CBV en 1. Se empleó factor de crecimiento postrasplante en 13. En dos casos se hizo selección positiva y en uno un doble trasplante por persistencia de adenopatías. **Mortalidad:** 2 muertes relacionadas con el procedimiento (8%), una por neumonía el día +12 y otra por neumonitis descamativa a los 5 meses de la ICT, una más dudosa por neumonía a los 7 meses en paciente con patología pulmonar y una no relacionada a los 3 años por patología vascular. **Recaída:** 3 pacientes recayeron, a los 9, 20 y 29 meses y fallecieron, uno tras desarrollar un SMD. **Segundas neoplasias:** 4 pacientes en RC presentaron neoplasias, dos probablemente relacionadas con el procedimiento (un SMD a los 4 años y un mesotelioma a los 15 años de la ICT) y dos más dudosas (una de mama y una hepática probablemente ya presente al trasplante). El paciente con el SMD recibió un trasplante alogénico y sólo la paciente con el mesotelioma ha fallecido. **Curvas de supervivencia:** con una mediana de seguimiento de 9,2 años se observa una meseta en la supervivencia global y libre de recaída en 70% y 72% respectivamente, aunque con una caída a los 15 años al 35% y 36% por la paciente del mesotelioma. Ningún factor del diagnóstico, tratamiento o procedimiento influyó significativamente en los resultados, probablemente por el tamaño y características de la serie.

Conclusiones: Aunque la morbimortalidad es importante se confirma una meseta en la supervivencia libre de recaída, lo que sugiere la curación de una proporción significativa de pacientes. Debe mantenerse un seguimiento a más largo plazo de los ensayos aleatorizados para valorar el papel del autotrasplante en esta situación.

LINFOMA FOLICULAR DE ORIGEN PRIMARIO EXTRA-GANGLIONAR: ASPECTOS CLÍNICOS, BIOLÓGICOS Y PRONÓSTICOS**P-116**Fernández de Larrea C^[a], Gutiérrez G^[a], Bosch F^[a], Giné E^[a], Martínez A^[a], Campo E^[a], Monserrat E^[a], López-Guillermo A^[a]^[a]Servicio de Hematología, ^[b]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Fundamento y Objetivos: El LF es una enfermedad de origen típicamente ganglionar, de manera que las formas primariamente extraganglionares representan menos del 10% de los casos. Se ha sugerido que éstas últimas pueden tener patrones clínicos y biológicos diferentes. El objetivo de este estudio fue analizar las características biológicas, clínicas y evolutivas de una serie de pacientes con LF según su origen ganglionar o extraganglionar.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 249 pacientes con LF^F (161M/134F; edad mediana 58 años), de los cuales 36 (14,5%) tenían origen primario fuera de los ganglios linfáticos. Se recogieron y analizaron las características clínicas y biológicas más relevantes.

Resultados: Los LF extraganglionares tenían el siguiente origen: piel (16 casos), anillo de Waldeyer (4), tracto gastrointestinal (4), parótida (3), médula ósea (2) sistema nervioso central (2) y páncreas, hueso, tiroides, riñón y órbita (1 caso en cada uno). Los principales aspectos histológicos y clínicos se resumen en la tabla. El tratamiento administrado fue heterogéneo y consistió en monoterapia con agentes alquilantes (38 casos), poliquimioterapia (157), fludarabina sola o con otros citostáticos (14) y otros como cirugía y observación (40). Siete de los 16 pacientes con LF cutáneo recibieron únicamente tratamiento local.

	LF cutáneos (n = 16)	LF extraganglionares no cutáneos (n = 20)	LF ganglionares (n = 213)
Edad (mediana, extremos)	58 (28-82)	61 (34-81)	55 (24-93)
Sexo (M/F)	7/9	11/9	100/143
CD10+ (%)	73	73	90
Bcl2+ (%)	54	100	91
Bcl2/JH (%)*	29	40	65
Síntomas B (%)	0	0	22**
Estadio IV (%)	37	50	64**
MO+ (%)	31	40	59**
LDH > 450 U/L (%)	23	21	24
β-2-microglobulina > 2,3 mg/L (%)*	17	21	41
FLIPI alto riesgo (%)*	0	25	35**
Respuesta completa (%)	78	87	50
Supervivencia 4 años (%)	100	85	77

*La información sobre Bcl2/JH, β-2-microglobulina y FLIPI se dispónía en 242, 154 y 214 pacientes, respectivamente; **p < 0,05 respecto a los LF extraganglionares

Conclusiones: Los LF extraganglionares, en particular los de origen cutáneo, tienen características clínico-biológicas propias que los diferencian de los ganglionares.

VALOR PRONÓSTICO EN LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE LA EXPRESIÓN DE LA MOLÉCULA DE ADHESIÓN CD44**P-118**García-Cerecedo T^[a], Gómez-Arbonés X^[a], Panades M^[a], Marco V^[a], Luña A^[a], García A^[a], Macia J^[a]^[a]Servicio de Hematología, ^[b]Hematología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: En el estudio de los linfomas no Hodgkin, al igual que en otras enfermedades oncológicas, el conocimiento de parámetros clínico-biológicos y moleculares en el momento del diagnóstico que nos permitan predecir la evolución de la enfermedad son de suma importancia para poder mejorar las estrategias terapéuticas establecidas. La expresión de ciertas moléculas, como la molécula de adhesión CD44, se ha asociado con el pronóstico en los linfomas no Hodgkin. Así, una mayor expresión de estas moléculas se podría relacionar con un peor pronóstico de la enfermedad.

Material y métodos: Durante el periodo entre 1975 y 2000 se diagnosticaron 219 pacientes con linfoma no Hodgkin en nuestro Centro. De ellos se pudieron incluir 156 pacientes para el estudio de expresión de CD44. Para poner de manifiesto la expresión de la molécula de adhesión CD44 se realizó inmunohistoquímica utilizando anticuerpos dirigidos contra epítopos que reconocen la parte constante de CD44.

Resultados: En nuestro estudio, el análisis de la expresión de CD44 en nuestra serie de linfomas mostró que un porcentaje de positividad para este antígeno < 40% sobre las células tumorales se correlacionó con una mayor probabilidad de alcanzar una remisión completa tras el tratamiento (remisión completa y CD44 < 40% = 61% vs. remisión completa y CD44 ≥ 40% = 39%, p = 0,045) y con una mayor supervivencia global (supervivencia global y CD44 < 40% = 122,5 meses vs. supervivencia global y CD44 ≥ 40% = 59,0 meses, p = 0,041).

Estos resultados se mantuvieron al realizar el análisis estadístico multivariante, (p = 0,007 y p = 0,040 respectivamente). También pudimos observar que ningún paciente con un estadio avanzado (III-IV) y un IPI alto o intermedio-alto (3-5) y con un porcentaje de positividad para CD44 ≥ 40% sobre las células tumorales alcanzó una remisión completa con el tratamiento establecido.

Conclusión: En el estudio pronóstico de nuestra serie de pacientes con linfoma no Hodgkin la constatación de un porcentaje de positividad para CD44 < 40% sobre las células tumorales se correlacionaba con una mayor probabilidad de alcanzar una remisión completa de la enfermedad y con una mayor supervivencia global.

VALOR PRONÓSTICO EN LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y LA APOPTOSIS**P-117**

García-Cerecedo T, Gómez-Arbonés X, Talavera E, Marco V, Luña A, García A, Macia J

^[a]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Universidad de Lleida

Introducción: En el estudio de los linfomas no Hodgkin sabemos que una regulación defectuosa de la muerte celular programada desempeña un papel primordial en la etiología de los linfomas. De la misma forma, la proliferación celular se relaciona de forma directa con la capacidad de crecimiento de los mismos. Así, una menor expresión de la apoptosis y una mayor proliferación celular de las células tumorales se podría relacionar con un peor pronóstico de la enfermedad.

Material y métodos: Durante el periodo entre 1975 y 2000 se diagnosticaron 219 pacientes en nuestro Centro. De ellos se pudieron incluir 196 pacientes para realizar el estudio de ploidía, proliferación celular y apoptosis. El estudio de ploidía y proliferación celular se realizó por citometría de flujo. La expresión de la apoptosis se analizó mediante la técnica de TUNEL.

Resultados: En nuestro estudio pudimos observar que la apoptosis aumenta con el grado histológico (bajo grado = 1,85 vs. grado intermedio = 2,71 vs. alto grado = 5,70, p = 0,004) y es significativamente mayor en los linfomas extranodales que en los linfomas nodales (3,93 vs. 0,09 respectivamente, p = 0,003). El estudio estadístico bivalente mostró una correlación entre un aumento de la apoptosis y la probabilidad de alcanzar una remisión completa tras el tratamiento (apoptosis y remisión completa = 3,45 vs. apoptosis y ausencia de remisión completa = 2,14, p = 0,048). El análisis de la proliferación celular medida por la Fase S, también mostró un aumento en relación al aumento del grado histológico (alto grado = 7,66 vs. grado intermedio = 11,86 vs. bajo grado = 17,03, p < 0,001). El estudio estadístico bivalente mostró una correlación entre un aumento de la Fase S y la probabilidad de alcanzar una remisión completa tras el tratamiento (Fase S en remisión completa = 13,80 vs. Fase S en ausencia de remisión completa = 9,19, p = 0,001). Este resultado se mantuvo al realizar el análisis estadístico multivariante (p = 0,004).

Conclusión: En el estudio pronóstico de nuestra serie de pacientes con linfoma, el aumento de la apoptosis y de la Fase S se correlacionó con una mayor probabilidad de alcanzar una remisión completa de la enfermedad tras el tratamiento.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 192 PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DIAGNOSTICADOS EN UN MISMO CENTRO**P-119**

Donato E, García Boyero R, Escolá A, Guinot M, Mas Ochoa C, Mas Esteve M, Marco J, García Navarro I, Gozalbo T, Cañigral G

^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón

Objetivo: Describir y analizar de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin (LNH) en un mismo centro.

Pacientes y métodos: Se analizaron un total de 192 pacientes diagnosticados entre 1994-Mayo 2008. Se realizó un análisis descriptivo de la serie y un estudio de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (recaída o muerte) (SLE) utilizando el método de Kaplan y Meier y la prueba de log rank. Se empleó el paquete estadístico SPSS (v10.0).

Resultados: La edad media fue de 60,5 ± 1,2 (16-92) y el 58,3% eran ≥ 60 años. El 88,5% (n = 170) fueron LNH-B siendo los subtipos más frecuentes el linfoma difuso de células grandes (LDCG) (51%, n = 98) y el linfoma folicular (LF) (17,2%, n = 33). La Hb media fue de 12,1 ± 0,2g/dL (5-16,4), LDH de 513,8 ± 35,9U/L (161-3873) y β-2-microglobulina de 4,5 ± 0,4 mg/dL (0,9-31,5). El 81,3% presentó Hb ≥ 10g/dL, 32,3% LDH ≥ 460 U/L y 39,6% β-2-microglobulina ≥ 3,5 mg/dL. El 56,2% recibió como 1.ª línea el esquema CHOP ó similar con asociación a rituximab en el 49,4% de los LNH-B (el 100% a partir del año 2003). Con el tratamiento de 1.ª línea se consiguió un 59,9% de remisiones completas, 10,9% de remisiones parciales y 11,5% de resistencias. En la actualidad el 49,5% se encuentra en remisión completa y un 33,9% (n = 65) han fallecido. La mediana de SG fue de 104 meses, a los 9 años vivían el 48,4% de los LNH-B y el 0% de los LNH-T. No se alcanzó la mediana de SG de los LDCG permaneciendo vivos a los 10 años el 53,7%. Las variables que influyeron de forma favorable en la supervivencia fueron: LNH-B (p = 0,0398), edad < 60años (p = 0,0012), ausencia síntomas B (p = 0,0002), estadio I-II (p < 0,0001), ECOG ≤ 1 (p < 0,0001), Hb > 10g/dL (p < 0,0001), creatinina < 1,5 mg/dL (p < 0,0001), LDH < 460 U/L (p = 0,0006), albumina > 3,5 mg/dL (p = 0,05), β-2-microglobulina < 3mg/dL (p = 0,012) y tratamiento con rituximab en 1.ª línea (p = 0,042). En el análisis multivariante de la serie global permanecieron con influencia desfavorable e independiente; edad > 60años (p < 0,0001), Hb < 10 g/dL (p = 0,013), LDH ≥ 460 U/L (p = 0,011) y no recibir rituximab en 1.ª línea (p = 0,043). En el análisis multivariante de los LNH-B permanecieron con significación estadística la edad > 60 años (p < 0,0001), estadio > III (p = 0,018), ECOG > 1 (p = 0,012) y albumina ≤ 3,5 mg/dL (p = 0,009). La mediana de SLE fue de 105 meses para LNH-B y 90 meses para LNH-T (p = 0,1335). A los 9 años el 49% de los LNH-B estaban libres de eventos y el 0% para los LNH-T.

Conclusiones: El presente análisis nos ofrece una visión detallada de los pacientes diagnosticados de LNH en nuestro centro con una SG y SLE aceptable y nos aclara como, a pesar de la heterogeneidad de la serie, variables consideradas pronósticas como la edad, LDH y ECOG permanecen como factores a considerar a la hora de enfocar el manejo de estos pacientes.

RITUXIMAB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN: ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

P-120

Ibáñez García J, López García-Carreño MD, Martínez Francés A, García Garay MC
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena (Murcia)

Introducción: rituximab (R) en combinación con quimioterapia mejora la supervivencia global (SG) comparada con la QT sola cuando se utiliza como terapia de inducción, en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) de nuevo diagnóstico o en recaída/progresión. Estudios aleatorizados han demostrado que el tratamiento de mantenimiento con R prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) en estos pacientes.

Objetivos: Evaluar efecto en SLP y efectos secundarios: neutropenia febril e ingresos hospitalarios derivados del tratamiento en pacientes con LNH.

Diseño: Estudio retrospectivo de pacientes con LNH en terapia de mantenimiento con R. Requerimientos mínimos para incluirlos: enfermedad estable tras la inducción o en remisión parcial.

Pacientes y métodos: Hemos evaluado un total de 16 pacientes (7 H y 9 M) en edades comprendidas entre 42 y 86 años con LNH (13 LNH foliculares, 2 LCGBD y 1 LNH manto blástico) en terapia de mantenimiento con R. La clasificación por estadios Ann-Arbor: Estadio I (1), II (5), III (4), y IV (6). El diagnóstico histológico de los LNH foliculares fue: grado I (1), II (6), III (4). El ECOG mostró al diagnóstico variaba entre 0 y 2. Al diagnóstico, todos los pacientes, menos uno (folicular tratado con RT sólo), recibieron como tratamiento de primera línea esquemas R-CHOP/ CHOP-like (1 COP, 3 R-COP, 1 CHOP/TASPE, 10 R-CHOP): 8 pacientes permanecen en RC tras primera línea de tratamiento y 8 pacientes precisaron 2 y 3 líneas de quimioterapia por recaída/progresión tumoral: R-CHOP, R-FCM, R-MINE y rituximab en monoterapia. Tras enfermedad estable (RC/RP) recibieron terapia de mantenimiento con rituximab: 11 pacientes recibieron una dosis (375 mg/m²) trimestral durante 2 años y 3 pacientes con L. folicular recibieron 1 dosis semanal x 4 cada 6 meses durante 2 años. En un paciente no pudo administrarse de forma periódica, y la paciente con LNH del manto recibió 1 dosis semanal x 4 a los 3 y 9 meses de finalizar el último ciclo de QT.

Resultados: 14 pacientes han sido evaluados: 9 pacientes (64,3%) han completado los 2 años del tratamiento y 5 pacientes (35,7%) no han completado (+6 y +12 meses) el mantenimiento. Todos los pacientes están vivos, en respuesta clínica objetiva, sin objetivarse progresión de su enfermedad. El L. del manto ha recidivado 28 meses después y está en tto. actual con bortezomib/dexametasona. Durante el mantenimiento con rituximab, sólo 2 pacientes (14,25%) han precisado ingreso hospitalario por neutropenia febril, achacable al tratamiento con anti-CD20 y la tolerancia del tratamiento ha sido buena.

Conclusiones: Aunque el mantenimiento con rituximab parece prolongar la SLP, se necesita un mayor seguimiento para evidenciar su efecto sobre la SG. El mejor esquema de mantenimiento con R no está definido todavía siendo la toxicidad del mismo asumible.

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO INDOLENTE: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOLÓGICAS, FENOTÍPICAS, CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES

P-122

Espinlet B^{a,b,c}, Ferrer A^{b,c,d}, Salar A^b, Gimeno J^b, Bellosillo B^{a,b}, Pedro C^b, Baró T^b, Sant F^b, Salinas R^b, Salido M^{a,b,c}, Arenillas L^{b,c,d}, García M^b, Solé J^{b,c}, Florensa L^{b,c,d}, Serrano S^b
^aLaboratorio Citogenética i Biologia Molecular. ^bServei de Patologia. ^cGRETNHE/AMAS-IMM. ^dLaboratorio de Citologia Hematologica. ^eServei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar, Barcelona. ^fServei de Patologia. ^gServei d'Hematologia Clínica. Hospital General de Manresa. Manresa (Barcelona)

Fundamentos: El LCM es un SLPC-B caracterizado por la presencia de la t(11;14)(q13;q32), de curso clínico agresivo y supervivencia mediana de 3-5 años. Existen pacientes con formas indolentes, caracterizadas por leucocitosis y esplenomegalia sin adenopatías periféricas, frecuentemente con hipermutaciones de IgVH, que presentan una mayor supervivencia incluso en ausencia de tratamiento.

Objetivo: Analizar la incidencia y las características biológicas y clínicas del LCM de comportamiento indolente.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 6 pacientes (4V/2M, edad mediana 66 a) en una serie de 23 enfermos (12V/11M, edad mediana 66 a) con LCM. Las principales variables clínicas y biológicas se correlacionaron con el comportamiento del LCM (indolente vs. convencional).

Resultados: En la serie global, el subtipo citológico fue típico en 83% de pacientes y blastoide en 17%. En 12/18 enfermos el patrón de crecimiento era difuso. Se observó expresión de CD5 en 65% de los casos. Un 30% de los pacientes mostraron únicamente la t(11;14) y 22% presentaron un cariotipo complejo. El 83% de enfermos se diagnosticaron en estadio avanzado, con infiltración medular en el 65%. El 65% de los pacientes presentaban un IPI de riesgo intermedio o alto; el 57% de los enfermos mostraban MIPi de bajo riesgo, el 13% riesgo intermedio y el 30% riesgo alto. Respecto a los LCM indolentes, representaron un 26% (6/23) del total de LCM. En éstos, en motivo de consulta fue linfocitosis (1 paciente), linfocitos atípicos en SP con recuento linfocitario normal (2), trombotocipenia (1), gammapatía monoclonal (1) y presencia de una pequeña adenopatía submandibular (1). En 2 enfermos, el diagnóstico se realizó en SP y MO y en 4 casos, histológicamente (ganglio, 3; bazo, 1). Tres de 4 pacientes mostraron un patrón zona del manto o nodular, todos presentaron Ki-67 < 10% y 4/6 enfermos negatividad para CD5. Un paciente presentaba leucocitosis y linfocitosis y otro esplenomegalia. Todos los casos presentaron expresión homoperiférica morfológica (mediana linfocitos atípicos, 10%) y por citometría de flujo, se encontraban en estadio avanzado, con infiltración medular. En 4/4 casos se detectó infiltración gastrointestinal. En 14/14 pacientes la t(11;14) fue la única alteración y no se observaron cariotipos complejos. Tres de 4 casos presentaban hipermutaciones de IgVH. Tras una mediana de seguimiento de 74 meses (extremos, 14-103) todos los pacientes permanecen sin tratamiento asintomáticos.

Conclusiones: Existe un subgrupo de pacientes con LCM de comportamiento indolente y supervivencia prolongada, incluso sin tratamiento. Las características clínicas son similares a los LCM convencionales; sin embargo, la presentación clínica es menos asintomática, muestran Ki-67 < 10%, patrón de crecimiento no difuso y ausencia de cariotipos complejos. Son necesarios estudios adicionales que permitan la identificación de estos pacientes, que pueden beneficiarse de la abstención terapéutica.

LINFOMA NO HODGKIN EN LA INFANCIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 56 CASOS (1981-2007)

P-121

Rodríguez Al^a, Miranda I^a, Parrado R^b, González M^c, Ballesteros I^a, García MO^a, Galera P^a, Heiniger Al^a
Servicio de Hematología y Hemoterapia y ^aCirugía Pediátrica. Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga

Introducción: Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen el tercer tumor más frecuente en la edad pediátrica, suponiendo el 10-15% del total de las neoplasias infantiles, por detrás de las leucemias agudas y los tumores cerebrales. Los más típicos de la infancia son el linfoma linfoblástico y el linfoma de Burkitt. A diferencia de la enfermedad de Hodgkin, en el LNH es característico su patrón impredecible de diseminación desde el inicio, estando en los niños particularmente afectados la médula ósea y el sistema nervioso central (SNC).

Objetivos: Analizar los datos de edad, sexo, tipo histológico, localización inicial, estadio y supervivencia, de los pacientes pediátricos diagnosticados de LNH en nuestro Servicio entre enero de 1981 y diciembre de 2007.

Pacientes y método: Se revisan las historias de 56 pacientes con edades comprendidas entre los 11 meses y 12 años. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS v.12.

Resultados: De los 56 pacientes (44 varones y 12 mujeres), 22 fueron LNH Burkitt, 12 LNH linfoblástico T, 13 LNH linfoblástico B, 3 LNH anaplásico, 3 LNH histiocítico, un caso de LNH folicular de célula grande, otro de célula pequeña no hendida y un LNH linfoblástico pre-B. La presentación clínica más frecuente en el LNH Burkitt fue como masa abdominal (54%), en el LNH linfoblástico T la masa mediastínica (75%), y la ileo-cecal en el LNH linfoblástico B (30,7%). Se diagnosticaron en estadios II (25%) y III (35,7%), y un 26,8% en estadio IV. Este se debió a infiltración de médula ósea (21,4%), siendo más frecuentemente observado este hallazgo en el LNH Burkitt. La infiltración del SNC se encontró en el 10,7% de todos los casos, ocurriendo con más frecuencia en el LNH linfoblástico B. El protocolo más utilizado fue el LSA2-L2 hasta el año 1998, posteriormente el SHOP-LNH B/94 y actualmente el SHOP-LNH/04. En 8 pacientes se realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos, de los cuales 5 fueron alogénicos y 3 autólogos. De los 56 pacientes, 31 continúan vivos, 21 fallecieron y 4 se perdieron. La supervivencia global a los 5 años fue del 63,5%, y a los 27 años del 59,6%.

Conclusiones: Los datos observados en nuestra serie son similares a los descritos en la literatura: predominio en varones, mayor frecuencia de LNH Burkitt y linfoblástico, y proporción de estadios IV no despreciable. La supervivencia global también es similar a las series consultadas. La mayoría de los fallecimientos se debieron a progresión de la enfermedad. El trasplante de médula ósea consiguió la remisión en algunos casos.

LOS POLIMORFISMOS EN EL GEN CYP2D6 DEL CITOCROMO P450 PUEDEN ASOCIARSE CON RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN ENFERMOS CON LINFOMA

P-123

Lumbreras E^a, Olazábal J^b, Redondo S^b, Robledo C^a, Benito R^a, Rodríguez I^a, Villacusa T^b, Caballero MD^b, Hernández-Rivas JM^{a,b}
^aCentro de Investigación del Cáncer. Salamanca. ^bServicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Fundamento: El AmpliChip CYP450 analiza los genes CYP2D6 y CYP2C19 del citocromo P450. Informa de los polimorfismos de secuencia conocida de estos genes cuyas variaciones tienen implicación directa en el metabolismo del 25% de los fármacos. De los fármacos usados en hematología las antraciclinas y la ciclofosfamida se metabolizan por estas subunidades. El AmpliChip CYP450 está basado en la metodología de *microarray* y clasifica a los individuos en 2 fenotipos CYP2C19 (metabolizador extensivo y pobre); además de 4 fenotipos de CYP2D6 (metabolizador ultrarrápido, extensivo, intermedio y pobre) por el análisis de 27 alelos. El 5% de la población general es metabolizador ultrarrápido para CYP2D6.

Objetivo: Determinar el genotipo de las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C19 en pacientes con linfoma que no han respondido al tratamiento con antraciclinas pero que han obtenido respuesta completa (RC) con esquemas de rescate de linfoma.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 18 ADN de pacientes con linfoma. 16 casos fueron analizables de los cuales 15 tenían un linfoma no Hodgkin (LNH) (11 LDGC-B, 3 linfomas foliculares y 1 LNH-T) y el restante una enfermedad de Hodgkin (EH). En 5 de los 16 casos se obtuvo una RC con el tratamiento con antraciclinas (grupo control) mientras que en los 11 restantes (7 LDGC, 3 LF y 1 EH) la enfermedad progresó o fue refractaria al tratamiento con antraciclinas, pero todos obtuvieron RC o muy buena RP con regímenes de rescate (FE, ESHAP o similares). Los genes CYP2D6 y CYP2C19 fueron amplificados a partir de 20-500 ng de ADN, después se fragmentaron, marcaron e hibridaron en el *array*. El análisis se realizó con GCOS y AmpliChip CYP450 Data Analysis Software.

Resultados: El genotipo de la isoenzima 2D6 se asoció con un perfil metabolizador normal en los 5 LNH usados como control. Por el contrario, 9 de los 11 casos restantes presentaban duplicación génica en CYP2D6, de ellos en 5 enfermos (4 LNH y 1 EH) esta duplicación condicionaba un fenotipo de metabolizador ultrarrápido, lo que condiciona un aclaramiento de la antraciclina más rápido del esperado y una menor eficacia del fármaco. Todos ellos habían tenido progresión con el esquema de tratamiento convencional (CHOP, RCHOP, ABVD). De los 5 casos, 2 enfermos tenían un genotipo CYP2D6*1/CYP2D6*1xN, en otros 2 pacientes el genotipo fue CYP2D6*2/CYP2D6*1 con duplicación génica, pero sin poder definir en cuál de los dos alelos, mientras que el enfermo restante tenía genotipo CYP2D6*2/CYP2D6*2xN. Por el contrario, todos los enfermos presentaban un perfil metabolizador normal para la isoenzima 2C19.

Conclusiones: El estudio de las variantes alélicas de los genes CYP2D6 y CYP2C19 con el AmpliChip P450 identifica perfiles farmacogenéticos en los pacientes con linfoma. La incidencia de genotipo ultrarrápido para CYP2D6 observado (56%) es superior al de la población general, por lo tanto es posible que polimorfismos en este gen estén asociados con la resistencia al tratamiento con antraciclinas en enfermos con linfomas.

UTILIDAD DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO BASADO EN LA EXPRESIÓN DE CD10, BCL-2, BCL-6 Y MUM-1 EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE PACIENTES AFECTOS DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES**P-124**

Quintana L^[a], Glez. Menchen A^[b], Fdez. Fernández R^[a], Sánchez García J^[a], Rdquez. García C^[a], Pérez-Seoane C^[b], Herrera C^[a], Torres A^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: El diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) engloba un grupo heterogéneo de neoplasias de linfocitos B, en cuanto a la identificación de diferentes grupos de riesgo. En los últimos años, mediante estudios de *microarrays*, se han identificado dentro de los LBDCG dos subgrupos principales en el perfil de expresión genética, con diferente significado pronóstico: los LBDCG con origen en el linfocito B del centro germinal (CG), asociados a un mejor pronóstico, y aquellos cuyo origen son las células B activadas (CBA), asociados a una menor supervivencia. Varios autores han investigado la utilidad de la inmunohistoquímica para identificar los subgrupos de LBDCG, empleando marcadores CD-10, BCL-2, BCL-6 y MUM-1 en diferentes algoritmos.

Material y método: Se incluyeron en el estudio a 96 pacientes diagnosticados de LBDCG consecutivamente en nuestro centro. La mediana de edad fue de 63 años. El 52% eran varones y el 48% mujeres. El 54% presentaban estadios I-II, y el 46% en estadios III-IV. EL 45% tenía un IPI de 0-1, un 37% de 2, y un 17% de 3-4. En nuestro estudio aplicamos dos algoritmos de clasificación inmunohistoquímica (Hans *et al.* y Muris *et al.*) y analizamos su influencia sobre características clínicas como el estadio, síntomas B, masa Bulky, IPI, respuesta al tratamiento y supervivencia. Comparamos la concordancia entre la estratificación en subgrupos de los dos algoritmos.

Resultados: Empleando el algoritmo de Hans *et al.*, el 50% de los pacientes pertenecía al grupo de CG, y el 50% al de CBA. Al utilizar el algoritmo de Muris *et al.* un 82% de los pacientes pertenecían al subgrupo de buen pronóstico, mientras que el 18% pertenecía al de mal pronóstico. Con ambos algoritmos no se observó asociación entre los subgrupos de buen y mal pronóstico con los factores clínicos de mal pronóstico (afectación extranodal, masa Bulky, síntomas B), aunque sí se observó que el fenotipo CG se asociaba a IPI de 0 a 2 ($p = 0,024$). Utilizando el esquema de Hans *et al.*, el 79% de LBDCG-CG alcanzaron la remisión completa inicial, mientras que sólo un 52% de los LBDCG-CBA la alcanzaron ($p = 0,06$). La supervivencia global (SG) fue del 77,4% en el grupo del CG y del 64,5% en el grupo de CBA, sin alcanzar diferencias significativas. En los LBDCG-CG la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 84,6% en los pacientes cuyo régimen de quimioterapia incluía rituximab y de 45,4% en los que no lo incluían ($p = 0,049$).

Conclusión: En nuestra muestra, la clasificación inmunohistoquímica de Hans *et al.* en grupos de origen de LBDCG en CG o en CBA, se asocia a una mayor tasa de respuesta inicial al tratamiento en el grupo del CG. También se observa una tendencia a una mayor supervivencia global en este grupo. La SLP es mayor en aquellos pacientes con LBDCG-CG en los que se asoció rituximab al régimen quimioterápico.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA EXISTENCIA DE COPATOLOGÍAS SEGÚN EL ÍNDICE DE CHARLSON EN UNA SERIE DE 143 CASOS DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE**P-126**

Gardella S^[a], Marcos-Gragera R^[a], Sancho JM^[a], García O^[a], Cañete N^[a], Ortiz R^[a], Ribera JM^[a], Gallardo D^[a]
^[a]Servicio de Hematología, ^[b]Registre del Cancer, Institut Català d'Oncologia, Girona.
^[c]Servicio de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).
^[d]Servicio de Radiología y ^[e]Anatomía Patológica, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

Hipótesis de trabajo: Ante el progresivo envejecimiento de la población española cabe considerar la presencia/ausencia de copatologías como un factor de mayor trascendencia que la simple edad cronológica.

Material y métodos: Estudiamos todos los casos consecutivos de LBDCG diagnosticados entre 1994-2006 en dos centros. Se recopilaron los siguientes parámetros: edad, PS, estadio, LDH, localizaciones extraganglionares, β_2 -microglobulina, ICh, tratamiento, complicaciones, ingresos, eficacia terapéutica, recidiva/progresión, tratamiento de segunda línea y causa de fallecimiento. Como tratamiento idóneo se consideró CHOP \pm rituximab por un mínimo de 6 ciclos a dosis plenas e intervalo de 14-21 días. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, y para la comparación entre las curvas se utilizó la regresión de Cox.

Resultados: Estudiamos 143 pacientes, 80 hombres, 63 mujeres, de 24-89 (mediana 61) años, de los que 61 (43%) seguían con vida y 82 (57%) habían fallecido. La supervivencia fue para IPI 0+1 34/52 (65%), IPI 2+3 21/63 (33%), IPI 4+5 5/23 (22%). En 5 casos no se determinó el IPI. Las diferencias de supervivencia según el IPI sólo resaltaron estadísticamente significativas para el grupo de pronóstico favorable (0+1) frente a los restantes grupos pronósticos ($p < 0,001$). El ICh era de 0 en 55 (39%), 1+2 en 56 (39%) y ≥ 3 en 32 (22%) casos, con una supervivencia de 35/55 (64%), 22/56 (39%) y 4/32 (13%) respectivamente. Las diferencias de supervivencia en función del ICh (*log rank test*) eran altamente significativas en todos los casos (ICh 0 vs. ICh 1+2 $p < 0,01$; ICh 1+2 vs. ICh ≥ 3 $p < 0,0001$). El número de copatologías no se correlacionaba con la edad (mediana 48 años en los pacientes con ICh 0, 70 para ICh 1+2 y 52 para ICh ≥ 3). Configuramos un nuevo índice pronóstico (CHI-IPI) tras sustituir el parámetro edad del IPI por el ICh y obtuvimos 3 grupos con una supervivencia a los 5 años del 76%, 40% y 17%, con una diferencia estadística altamente significativa (*log rank test*): CHI-IPI 0+1 vs. 2+3 $p < 0,001$; CHI-IPI 2+3 vs. 4+5 $p > 0,0001$.

Conclusiones: En nuestra serie la sustitución del parámetro edad incluido en el IPI por una valoración cuantitativa de las comorbidades permitió configurar un índice pronóstico con un mayor poder de discriminación que el IPI tal como fue inicialmente descrito.

TOLERANCIA Y RESPUESTA AJUSTADA AL IPI DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA R-CHOP/14 CON SOPORTE CON PEGFILGASTRIM EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE MAYORES DE 65 AÑOS: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ENSAYO CLÍNICO NACIONAL**P-125**

González-Barca E^[a], Canales M^[a], Grande C^[a], Vidal M^[a], Salas A^[a], Ferrer S^[a], López A^[a], Bargay J^[a], García J^[a], Gardella S^[a], Cinos A^[a], Bello J^[a], Caballero E^[a]
 Servicio de Hematología, ^[a]Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona. ^[b]Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^[c]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^[d]Hospital de Donostia, Hospital del Mar, Barcelona. ^[e]Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. ^[f]Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^[g]Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca. ^[h]Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid. ^[i]Hospital Català d'Oncologia, Hospital Josep Trueta, Girona. ^[j]Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). ^[k]Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ^[l]Hospital Clínico Universitario, Salamanca

Introducción: El tratamiento con 6-8 ciclos de inmunoterapia con R-CHOP cada 21 días se considera el estándar para los pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) diseminado. No está claro si un régimen con R-CHOP a dosis densas cada 14 días es más eficaz, y si la tolerancia de los pacientes mayores de 65 años es adecuada.

Objetivo: evaluar la eficacia y la tolerancia de 6 ciclos de R-CHOP-14 con soporte con pegfilgastim en pacientes mayores de 65 años con LBDCG.

Pacientes y métodos: Entre junio de 2006 y junio de 2007 se incluyeron cuarenta y tres pacientes en un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de un solo brazo.

Resultados: La mediana de edad fue 72,2 a (límites 65-82), 22 pacientes (51%) eran varones. Las características de la enfermedad al diagnóstico fueron: estadio III-IV 32 (74,4%), ECOG 0-1 32 (74,4%), síntomas B 11 (25,6%), enfermedad voluminosa 17 (39,5%), afectación extranodal 30 (69,8%), ≥ 2 localizaciones extranodales 9 (21%), LDH elevada 20 (45%), β_2 microglobulina elevada 9 (20%), IPI 3-5 25 (58,2%). Dos pacientes no completaron los 6 ciclos de tratamiento. Se administraron 207 ciclos de tratamiento. Treinta y tres (15,9%) ciclos de quimioterapia se retrasaron en 21 pacientes (5 por fiebre y neutropenia, 3 por neutropenia, 8 por fiebre sin neutropenia, 1 por anemia, y el resto por toxicidad no hematológica: mal estado general 3, diarrea 2, mucositis 2, y otros. La dosis de los fármacos se redujeron en 2 ciclos (0,9%), ambos en el mismo paciente por toxicidad hematológica. La respuesta a los 130 días por intención de tratamiento fue: RC 31 (72%) y RP 4 (9,3%). Entre los 18 pacientes con IPI 0-2: RC 15 (83,3%), RP 1 (5,5%), *exitus* 2 (11,1%); y entre los 25 pacientes con IPI 3-5: RC 16 (64%), RP 3 (12%), enfermedad estable / progresión 4 (16), *exitus* 2 (8%).

Conclusiones: El régimen R-CHOP-14 con soporte con pegfilgastim es bien tolerado, la incidencia de fiebre y neutropenia es baja y la mayoría de los ciclos se administraron en el tiempo y a la dosis planificada. El índice de RC en pacientes ancianos con IPI bajo o intermedio-bajo es similar al que se obtiene en pacientes jóvenes, y el de los pacientes con IPI intermedio-alto o alto es comparable a los resultados publicados con R-CHOP/14 por el grupo alemán.

Estudio de las translocaciones de los genes del receptor de células T mediante la técnica de hibridación *in situ* fluorescente en linfomas primarios cutáneos de células T**P-127**

Salgado R^[a], Grzegorzczak A^[a], Gallardo B^[a], Pujol R^[a], Servite O^[a], Estrach T^[a], García-Muret MP^[a], Romagosa V^[a], Barranco C^[a], Florensa L^[a], Serrano S^[a], Solé F^[a], Espinet B^[a]
^[a]Lab. de Citogenética y Biología Molecular, Lab. de Citología, Servicio de Patología, ^[b]Servicio de Dermatología, Hospital del Mar-IMAS, Barcelona. ^[c]Servicio de Dermatología y Patología, Complejo Hospitalario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ^[d]Servicio de Dermatología, Hospital Clinic i Provincial, Barcelona. ^[e]Servicio de Dermatología, Hospital de Sant Pau, Barcelona

Introducción: Las neoplasias de células T maduras son una patología poco frecuente. Su patogénesis, así como las alteraciones genéticas que los definen son poco conocidas. De manera similar a lo que sucede con el locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH) en los linfomas de células B, se han descrito translocaciones cromosómicas de los genes del receptor de células T (*TCRAD*, *TCRB*, *TCRG*) en aproximadamente un 30% de las leucemias agudas linfoblásticas de células T. Hasta el momento, no se conoce la incidencia de translocaciones de estos genes en los linfomas primarios cutáneos de células T (LPCCT).

Objetivo: Analizar el estatus de los genes *TCRAD*, *TCRB*, *TCRG* en LPCCT.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 25 pacientes: 6 enfermos con micosis fungoide en fase tumoral (MfT), 13 pacientes con síndrome de Sézary (SS) y 6 casos con linfoma anaplásico de célula grande CD30+ (LA-CG-CD30+). Todos los pacientes provenían de la red de linfomas cutáneos de Cataluña. Para el estudio de los pacientes de síndrome de Sézary se dispuso de material fijado de sangre periférica al diagnóstico procedente de cultivo de citogenética convencional. Para el análisis de las MfT y los LA-CG-CD30+ se dispuso de tejido cutáneo parafinado. Se realizó el estudio de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas de *break-apart* para los genes del receptor de células T *TCRAD* (14q11), *TCRB* (7q34) y *TCRG* (7p14) (DAKO).

Resultados: No se observaron translocaciones en ninguna de las muestras analizadas. Sin embargo, se observaron ganancias de los genes *TCRB* y *TCRG* en un 23% (3/13) de casos de SS y 36% (4/12) LPCCT, datos que concuerdan con los resultados obtenidos en estudios paralelos de citogenética convencional y arrayCGH (ganancias del cromosoma 7).

Conclusiones: Los resultados obtenidos parecen indicar que no existen anomalías estructurales de los genes del receptor de células T, hecho que confirma lo descrito en la literatura (Gesck y cols., 2003; Leich y cols., 2007). Es necesario ampliar el estudio con un número más elevado de pacientes para confirmar los resultados obtenidos.

Agradecimientos: Beca FIS PI051827, DAKO.

Referencias: Gesck *et al.* Leukemia 2003; 17: 738-45; Leich *et al.* J Pathol 2007; 213: 99-105.

HALLAZGOS CLINICOPATOLÓGICOS, INMUNOFENOTÍPICOS Y MOLECULARES EN 7 CASOS DE LINFOMA T ASOCIADO A ENTEROPATÍA

P-128

Panizo C^[a], Panizo A^[a], Pérez-Salazar M^[b], Zozaya E^[c], Martínez-Peñuela JM^[d], Pardo J^[e]
^[a]Departamentos de Hematología y Anatomía Patológica. Clínica Universitaria, Universidad de Navarra. Pamplona. ^[b]Departamento de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Tudela. ^[c]Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Introducción: El linfoma T asociado a enteropatía (LTAE) es un tumor de linfocitos intraepiteliales que aparece en sujetos adultos con antecedentes de enfermedad celíaca (EC). Se presentan las características de una serie de 7 pacientes con este raro linfoma.

Pacientes y métodos: Se estudiaron las características clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas de todos los casos. El estudio inmunohistoquímico empleó un amplio panel de anticuerpos frente a antígenos de células B, T y NK, citoqueratinas y EMA, y se realizó sobre muestras fijadas en formol y parafinadas tanto de tumor como de zonas de mucosa intestinal adyacentes. Se realizó PCR para la detección de clonidadad T estudiando los reordenamientos de TCR- γ . Se estudio también la presencia o ausencia de translocación t(2;5).

Resultados: Se identificaron 7 pacientes con el diagnóstico de LTAE en los tres hospitales (5 varones y 2 mujeres) con una edad media de 54,7 años. Todos tenían historia previa documentada de EC diagnosticada en la edad adulta y refractoria a tratamiento con dieta sin gluten. Los síntomas de presentación fueron dolor abdominal, perforación intestinal o síntomas B. El examen histológico del tumor, en todos los pacientes, mostró células grandes pleomórficas, con núcleos vesiculosos, nucleolos prominentes y abundante citoplasma. Tanto en áreas adyacentes al tumor, como en segmentos intestinales alejados, se observó extensión epiteliotropa de una población linfoide de naturaleza T. Todos los casos tenían un inmunofenotipo T CD30+, y mostraron evidencia de potencial citotóxico con expresión citoplasmática de CD3 y/o perforina, y expresión de membrana de CD43 o CD45RO. Se observó inmunoexpresión citoplasmática de granzima en dos casos, de forma focal en las células tumorales. En tres casos se confirmó mediante PCR clonidadad T TCR- γ . Todos los casos fueron CD8 y ALK negativos, con ausencia de la translocación t(2;5). Cinco pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad o por complicaciones derivadas del tratamiento.

Conclusiones: El LTAE es una complicación agresiva y fatal de la EC. La refractoriedad al tratamiento con dieta sin gluten podría indicar progresión hacia LTAE. El inmunofenotipo del LTAE y el acúmulo intraepitelial de células tumorales en la mucosa adyacente son clave para realizar el diagnóstico.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN QUIMIOTERAPIA DE LINFOMAS DE GRADO MEDIO DE WF (COHORTE DE 199 PACIENTES)

P-130

Alonso JJ, Cánovas A, Barreiro G, Aguirre C
 Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Motivación: Las referencias a complicaciones infecciosas en quimioterapia de linfomas suelen derivarse de estudios terapéuticos multicéntricos, expuestos a sesgos de selección. Parece oportuno analizar este problema en un entorno "real", de pacientes no seleccionados.

Objetivo: Evaluar frecuencia, tipo, etiología de las infecciones y variables relacionadas, en pacientes afectados de linfoma de grado medio de WF, tratados con quimioterapia tipo CHOP.

Pacientes y métodos: Estudio observacional prospectivo de complicaciones infecciosas asociadas a quimioterapia en afectados de linfoma de células del manto, B de célula grande y T periférico dentro de nuestra cohorte de 320 pacientes con linfoma no Hodgkin (enero-96 a junio-2007). Periodo de análisis: desde el inicio de quimioterapia hasta 3 semanas desde la última dosis o recuperación del recuento leucocitario. Tipo de quimioterapia: CHOP o variantes. Uso de filgrastim: según guía ASCO. Profilaxis antibiótica con ciprofloxacino. Infecciones analizadas: las que precisaron tratamiento antimicrobiano, clasificándose en tres grupos: síndrome febril de origen desconocido (FOD), neumonías-bacteriemias (NB) y otras (urinarias, de partes blandas...) (OI). Procedimientos diagnósticos y tratamiento según guías de práctica clínica. Métodos estadísticos: chi2, t de Student, prueba exacta de Fisher y regresión logística binaria.

Resultados: Se incluyen 199 pacientes [24 (12%) con linfoma de células del manto; 148 (74%) con linfoma B de célula grande y 27 (14%) con linfoma T periférico]; edad media: 61,6 años (15-88); sexo M/F (%): 51/49. Se registraron 184 infecciones (77 neutropenias febriles) en 97 pacientes (49%) (medias: 0,9 inf./pac. y 0,2 inf./mes), sin diferencias en la incidencia de infección entre los tres tipos de linfoma. La infección contribuyó al fallecimiento de 12 pacientes (6%). De los episodios infecciosos 72 (39%) fueron FOD, 54 (29%) NB y 58 (32%) OI. Se obtuvo filiación microbiológica en 51% y clínica en 10%. La etiología predominante fue BGN (26%), seguida de cocos grampositivos (13%) y otros agentes (hongos, herpes, micobacterias) (12%), pero en las bacteriemias (29) la participación de cocos (con predominio de infecciones asociadas a reservorios) y BGN fue similar. No hubo diferencias significativas en la distribución del tipo de infección o etiología entre las tres clases de linfoma. Se observó mayor riesgo de infección en pacientes con síntomas B en el diagnóstico (p < 0,0001), afectación de médula ósea (p: 0,054) o IPI desfavorable (p: 0,0001), pero en el análisis multivariante sólo quedó como variable independiente la presencia de síntomas B (OR: 3,13; IC: 1,75-5,59; p: 0,0001).

Conclusiones: Los subtipos de linfomas considerados son homogéneos en relación con las complicaciones infecciosas. Merece señalarse la importancia pronóstica de la presencia de síntomas B al hacer el diagnóstico. Creemos que es relevante la aportación de datos relativos a contextos no expuestos a sesgos de selección.

LINFOMAS ÓSEOS PRIMARIOS: EXPERIENCIA DE UN SERVICIO

P-129

Ortega S^[a], Domingo-Domènech E^[a], Narváez JA^[b], García N^[c], López L^[d], Moreno D^[d], Sarrà J^[e], Petit J^[e], Climent F^[e], González-Barca E^[e], Fernández de Sevilla A^[e]
^[a]Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Servicio de ^[b]Radiodiagnóstico y ^[c]Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge. ^[d]Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Introducción y objetivo: El linfoma óseo primario (LOP) es poco común, representando alrededor del 5% de los tumores óseos primarios, siendo obligatorio para su diagnóstico descartar cualquier otra afección ganglionar y/o visceral. Su rareza y lo inespecífico de su presentación clínica suele provocar un importante retraso diagnóstico. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y la evolución de una serie de pacientes con LOP.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LOP en seguimiento en el servicio de hematología de un hospital universitario entre 1993 y 2007. Se realizó un análisis de supervivencia mediante el test de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes (8 varones), con una edad media en el momento del diagnóstico de 53 \pm 18 años (rango, 20-75). El diagnóstico histológico fue de linfoma B de célula grande en 8 casos, linfoma folicular en 2 y linfoma B NOS en 1. La localización más frecuente fue el esqueleto axial y las diáfisis de los huesos largos, presentándose como lesiones radiológicas habitualmente líticas puras o mixtas, con patrón apolillado o permeativo sin reacción perióstica. El dato más característico en TC y RM fue la asociación de una extensa masa de partes blandas circundante a la lesión ósea, con integridad o mínima destrucción del hueso cortical. El 27% (3) de los pacientes presentaba síntomas B, en un 45% (5) el ECOG fue \geq 2 y un 82% (9) presentaban un IPI \geq 2. Todos los pacientes se trataron con quimioterapia (CHOP \pm rituximab) y un 73% (8) recibió también radioterapia, consiguiéndose un 55% (6) de remisión completas, 18% (2) de remisiones parciales y 27% (3) fracasos. La mediana de supervivencia fue de 50 meses.

Conclusiones: El pronóstico del LOP es similar al de los linfomas ganglionares, siendo los factores incluidos en el IPI útiles para predecir su evolución. Los hallazgos en TC y RM suelen sugerir su diagnóstico.

INCREMENTO DE FENÓMENOS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON LINFOMAS EN ESTADIO AVANZADO, AFECTACIÓN ESPLÉNICA O INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA

P-131

García-Muñoz R, Lecumberri R, Pegenauete C, Zafra A, Varea S, Rifón J, Bendandi M, Panizo C
 Departamento de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Los fenómenos autoinmunes pueden ser una de las manifestaciones de los síndromes linfoproliferativos.

Objetivos: Determinar si existe asociación entre la presencia de fenómenos autoinmunes y la afectación esplénica o infiltración de MO en el estudio de extensión al diagnóstico.

Pacientes y métodos: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 189 pacientes consecutivamente diagnosticados de linfoma en nuestra institución en el año 2007. Se consideró positiva la presencia de autoinmunidad la demostración de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-ADN, Coombs directo, antitiroideos, anticardiolipina, antiplaquetares, etc.) o de enfermedades autoinmunes bien establecidas (LES, PTI, hipotiroidismo autoinmune, etc.). En los pacientes con autoinmunidad positiva se revisó el estadio al diagnóstico del linfoma y si tenía afectación esplénica o infiltración de médula ósea.

Resultados: La prevalencia de autoinmunidad en nuestros pacientes fue del 12%, la cual es similar a la descrita en la literatura. Los subtipos de linfoma con mayor porcentaje de fenómenos autoinmunes fueron el linfoma difuso de células grandes B 6/51 (11,7%), linfoma marginal esplénico 4/11 (36%), MALT 1/9 (11,1%) y los linfomas de células T 6/20 (30%). Una gran proporción de pacientes con autoinmunidad 14/23 (60%) presentan estadio IV con afectación de MO 13/23 (56%) o esplénica 5/23 (21%). Las manifestaciones de autoinmunidad más frecuentes fueron la presencia de anticuerpos antinucleares 14/23 (60%), Coombs directo 5/23 (21%), antitiroideos 4/23 (17%) y lupus (LES) 2/23 (8,6%).

Conclusiones: Los estadios avanzados de la enfermedad así como la infiltración de la MO o del bazo se asocian con un riesgo aumentado de presentar autoinmunidad.

LINFOMA NO HODGKIN E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**P-132**

Tolosa A, Yagüe N, Andreu R, Sayas MJ, Ribas P, Juan ML, Pedreño M, Cejalvo MJ, Ferrer S, Rafecas J
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Introducción: Los linfomas no Hodgkin (LNH) son la segunda neoplasia más frecuente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y responsables del 15% de su mortalidad. La asociación de quimioterapia (Qt) y terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) mejora la supervivencia de estos pacientes.

Objetivo: Analizar las características clínico-patológicas, respuesta al tratamiento antitumoral y factores pronósticos de pacientes con infección por VIH que desarrollan un LNH.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente 22 pacientes (18 hombres) con LNH e infección por el VIH diagnosticados entre 1991 y 2007.

Resultados: La edad mediana fue de 42,5 años (extremos 24 y 63). Los subtipos histológicos fueron linfoma difuso de células grandes B en 16 casos (72%), linfoma de Burkitt en 4 (18%), y linfoma linfoplasmocítico y linfoma linfoblástico en un caso. La cifra mediana de linfocitos T CD4+ al diagnóstico fue de 173/ul (extremos 27 y 709). Trece (57%) pacientes presentaban un estadio avanzado (III-IV) y el IPI fue alto o intermedio-alto en 9 (41%). Existía masa voluminosa en 6 casos. Todos los pacientes recibieron Qt, en 10 se asoció inmunoterapia con rituximab, y en 12 profilaxis intratecal. La terapia antirretroviral se administró de forma concomitante en 16 pacientes, 15 de ellos con TARGA. La tasa de respuesta global en los 17 pacientes evaluables fue de 73% (58% respuesta completa -RC-, 5% respuesta completa incierta -RCu-, 10% respuesta parcial -RP-), similar si la TARGA se recibió de forma concomitante o tras finalizar la Qt. La toxicidad fundamental fue infecciosa y la mortalidad (9 pacientes, 41%) mucho mayor en los pacientes que no recibieron TARGA concomitante a la Qt (5 de 6) que en los que sí la recibieron (4 de 16). Se han producido dos recaídas (10 pacientes evaluables), una tras RP y otra tras RC; este último respondió a terapia de segunda línea. Ocho pacientes (36%) siguen vivos y libres de enfermedad con una mediana de seguimiento de 36 meses. El IPI y la calidad de la respuesta se asociaron con la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE).

Conclusión: Los pacientes con infección por el VIH presentan principalmente LNH agresivos, con buena respuesta a la terapia, especialmente aquellos con IPI bajo, pero con alta tasa de mortalidad en relación con el tratamiento. La administración de TARGA de forma simultánea permite un descenso en la tasa de mortalidad por complicaciones infecciosas y un incremento en SLE y SG.

PERFIL DE EXPRESIÓN POR INMUNOHISTOQUÍMICA Y PRONÓSTICO EN 98 PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA O SIN ELLA**P-133**

Xicoy B^[a], Ribera JM^[a], Morgades M^[a], Mate JL^[a], Tapia C^[a], Navarro JT^[a], Ruiz T^[b], Ariza A^[b], Feliu E^[b]
^[a]Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ^[b]Servicio de Anatomía Patológica. Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona)

Objetivo: En algunos estudios los LBDCG con fenotipo de centro germinal (CG) tienen mejor pronóstico que los de fenotipo no centrogerminal (no-CG) según el perfil de expresión por IHC, pero la frecuencia y el pronóstico en LBDCG asociados a infección por el VIH no es bien conocido. Los objetivos de este estudio fueron caracterizar el perfil de expresión por IHC de 98 pacientes con LBDCG, de los cuales 34 tenían infección por el VIH y evaluar su significado pronóstico.

Material y método: Entre agosto de 1991 y febrero de 2006, 98 pacientes con LBDCG de una única institución fueron estudiados retrospectivamente. Grupo A: ptes. con LBDCG VIH-, n = 64; grupo B: ptes. con LBDCG asociado a infección por el VIH, n = 34. La matriz se construyó con secciones de muestras en parafina y los casos fueron estudiados por IHC (expresión de CD10, BCL-6, MUM-1). Los ptes. fueron clasificados en patrón de CG (CD10+ o CD10-BCL-6+/MUM1-) y patrón no-CG (cualquier otra combinación). Se analizaron las características clínicas y biológicas así como la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE), comparando: 1-patrón CG vs. no-CG en los grupos A y B; 2-patrón CG de los grupos A vs. B; 3-patrón no-CG de los grupos A vs. B; 4-Ptes. con patrón no-CG del grupo A vs. ptes. con patrón no-CG del grupo B, considerando sólo los ptes. en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (n = 13/32, 41%).

Resultados: No se encontraron diferencias significativas en los parámetros biológicos de acuerdo con el patrón IHC en cada grupo. La única diferencia en SG y SLE entre los subgrupos fue observada en ptes. con LBDCG asociado al VIH con patrón no-CG, cuya supervivencia fue inferior que los ptes. no infectados por el VIH. Sólo aquellos ptes. que no recibieron TARGA mantuvieron el peor pronóstico en este último grupo.

En la tabla se resume la SG (IC 95%) y DFS (IC 95%) a los 5 años.

Patrón (n) %1	Grupo A: VIH- (n = 64)		Grupo B: VIH+ (n = 34)	
	CG (20) 31	No-GC(44) 69	CG (13) 38	No-GC (21) 62
% SG (95%CI) 5a.	58 (34-82)	55 (38-72)2	33 (2-64)	37 (15-59) 2,4
% SLE (95%CI)5a.	76 (47-100)	67 (45-89)3	60 (17-100)	50 (15-85) 3,5

¹p = 0,486; ²p = 0,035; ³p = ,145; ⁴SG de ptes. VIH+ con patrón no-CG que no recibieron TARGA 0% vs. 55% (38%-72%) ptes. VIH- con patrón no-CG, p < 0,001. ⁵SLE de ptes. VIH+ con patrón no-CG que no recibieron TARGA 0% vs. 67% (45%-89%) ptes. VIH- con patrón no-CG, p = ,010.

Conclusiones: En nuestra serie de ptes. con LBDCG con infección por el VIH o sin ella la frecuencia de los subtipos CG y no-CG no fue significativamente diferente. No hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes con patrón de CG y no-CG. Sólo los ptes. con LBDCG asociado al VIH con patrón de expresión no-CG que no recibieron TARGA tuvieron una supervivencia inferior al resto de los subtipos.

Financiado en parte con la beca P-EF-07 de la FJIC y de RETICS RD06/0020/1056.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS Y GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

INCIDENCIA POBLACIONAL DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE UN ÁREA SANITARIA (1997-2007)**P-134**

González Rodríguez AP^[a], González Huerta AJ^[a], Fernández Álvarez C^[a], González García E^[a], González Rodríguez S^[b]

^[a]Servicio de Hematología. Hospital de Calviñes. Gijón.

^[b]Servicio de Inmunología. Universidad de Oviedo

Fundamento: El conocimiento de la incidencia y prevalencia real de la LLC-B/SLL nos permite una mejor comprensión y manejo de la enfermedad. Existen pocos estudios que evalúen la incidencia real de la LLC y casi todos son anteriores a la clasificación OMS.

Objetivo: Conocer la incidencia poblacional real de la LLC/SLL para ello se realizó un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo de corte transversal en la población de Gijón (Área sanitaria de 300.000 habitantes) durante un periodo de 10 años (enero 1997 a diciembre de 2007).

Pacientes y métodos: Se han estudiado los 265 casos (155 varones y 110 mujeres). La tasa bruta de incidencia por 100.000 habitantes/año es de 8,99 (11,04 en varones y 7,11 en mujeres). La razón de género es 1,39:1. Las tasas ajustadas por edad usando como referencia la población mundial son de 7,27/100.000 habitantes/año (5,2 en varones y 2,3 en mujeres). La mediana de edad fue de 72 años (42-94). En el momento del diagnóstico 60,4% de los pacientes estaban asintomáticos y 75% tenían un ECOG de 0-1. La distribución por estadios de Binet fue A: 77%, B: 14,7%, C: 8,3%. Sólo 26,1% precisaron tratamiento para su LLC. La mediana de supervivencia para un seguimiento de 132 meses no se había alcanzado en el Estadio A, fue de 102 meses (IC 95%: 31-173) para el estadio B y 25 meses (IC 95%: 0-58) para el estadio C. Por tanto, la mayoría de los pacientes son de edad avanzada, asintomáticos y con buen estado general, no precisarán tratamiento y su supervivencia será larga.

Discusión: La tasa de incidencia de LLC/SLL es la más alta reportada en ningún estudio previo, la mayoría procedentes de registros poblacionales del cáncer (IARTC, SEER o registro del cáncer de Gerona). Esto puede ser debido a la edad avanzada de nuestra población, el tipo y accesibilidad del sistema sanitario, el tener un servicio de Hematología centralizado con despistaje a través de los hemogramas de rutina, la falta de registro de esta patología al no precisar diagnóstico histológico y tal vez también debido a factores genéticos y/o ambientales.

IMPACTO DE LAS VARIABLES BIOLÓGICAS SOBRE LA NECESIDAD DE INICIAR TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: ANÁLISIS DE 347 PACIENTES EN UN ÚNICO CENTRO

P-135

García-Rodríguez MJ, De Paz R, Morado M, Canales MA, Hernández-Navarro F
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La LLC es una enfermedad de curso clínico variable, desde formas asintomáticas que no precisan tratamiento durante años hasta las de evolución fatal a los pocos meses del diagnóstico. Los sistemas de clasificación de Rai y Binet han sido considerados durante años el método de estimación de riesgo, sin embargo, es conocida su limitación para identificar aquellos pacientes de bajo riesgo al diagnóstico (Rai 0-2, Binet A) que precisarán tratamiento.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la presencia al diagnóstico de distintas variables biológicas (alteraciones citogenéticas, expresión de CD38 y ZAP70) en pacientes con LLC y su relación con la necesidad de tratamiento. En todos los casos, la indicación terapéutica se basó en las variables clínicas y analíticas tradicionales.

Pacientes y métodos: Se analizaron retrospectivamente 347 pacientes con LLC (167 hombres y 180 mujeres), con mediana de edad al diagnóstico de 70 años (intervalo 35-97), diagnosticados en nuestro centro durante los últimos 20 años mediante estudio morfológico e inmunológico de sangre periférica o médula ósea. Se realizó estudio citogenético mediante FISH en el 79,3% de los pacientes; los que no presentaban alteraciones cromosómicas o tenían deleción aislada del 13, fueron considerados en el grupo de buen pronóstico, y los que presentaban trisomía del 12, deleción del 17 o deleción del 11, en el de mal pronóstico. Mediante citometría de flujo se analizó la expresión de CD38 en el 90,2% de los pacientes, considerando como positiva una expresión $\geq 30\%$. La expresión de ZAP70 se estudió en el 64,8% de los pacientes, considerando como positiva una expresión $\geq 20\%$.

Resultados: El 78,9% de los pacientes fue asignado al grupo de buen pronóstico mediante FISH. El 24,6% y el 56% tenían una expresión positiva para CD38 y ZAP70 respectivamente. Las causas que motivaron el inicio de tratamiento fueron organomegalias (51,3%), duplicación linfocitaria (32,5%), fenómenos autoinmunes (11,1%) y síntomas B (5,1%). El subgrupo de pacientes que precisó tratamiento presentó con mayor frecuencia expresión de CD38 y ZAP70, así como un cariotipo desfavorable. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Conclusiones: La determinación de marcadores biológicos en el momento del diagnóstico, especialmente CD38, puede ser empleada para predecir necesidad de tratamiento. Así, los pacientes pueden clasificarse, independientemente de su estadio de Rai y Binet al diagnóstico, en dos grupos, uno que precisará una vigilancia más estrecha y otro con LLC latente, que podrá acudir con menor frecuencia a nuestra consulta.

Características biológicas	Población total (%) N: 347	Necesidad de tratamiento (%) N: 347
Rai 0-2	97,9	52,3
Rai 3-4	2,1	100
Binet A	83,6	24,2
Binet B-C	16,4	84,1
FISH favorable	78,9	37,3
FISH desfavorable	21,1	48,3
CD38 positivo	24,6	55,8
CD38 negativo	75,4	28,4
ZAP70 positivo	56	49,2
ZAP70 negativo	44	27,3

EVOLUCIÓN CLONAL EN PACIENTES CON LLC. LA ADQUISICIÓN DE NUEVAS ABERRACIONES CITOGENÉTICAS SE RELACIONA CON LA EXPRESIÓN DE CD38 AL DIAGNÓSTICO

P-137

González-Serna A^[a], Fernández A^[a], Jerez A^[a], Cano H^[a], Antón A^[a], Sánchez-Vega B^[a], Osma MM^[a], Ortuño F^[a], Vicente V^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Mesguer. Centro Regional de Hemodonación. Murcia. ^[b]Hospital Los Arcos. Universidad de Murcia. San Javier (Murcia)

La adquisición de nuevas alteraciones genéticas en la evolución de la LLC es un fenómeno conocido, pero los estudios publicados ofrecen resultados discordantes. Para algunos no hay relación con la expresión de CD38 ni con la progresión de la enfermedad. Otros sostienen que ocurre en pacientes con formas no mutadas, y los hay que los relacionan a la expresión de ZAP-70.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 60 pacientes estudiados por FISH al diagnóstico y durante su evolución clínica. Se analizaron factores pronósticos clínicos y biológicos (edad, estadio, B2M, ZAP70, CD38, del13q, +12, del11q y del17p). Igualmente las líneas de tratamiento, estatus vital, duplicación linfocitaria, nuevas alteraciones citogenéticas y segundas neoplasias.

Resultados: La mediana de edad fue 64 años (32-86). En el grupo que no sufrió evolución clonal (29/60), 21 no presentaban alteraciones citogenéticas al diagnóstico ni en el seguimiento y los 8 restantes mantenían las mismas alteraciones que en el primer estudio: del13q (4/29), del11q (1/29), +12(2/29), t(2;5) (1/29). 31 sí experimentaron una evolución clonal. En pacientes con FISH normal al diagnóstico la alteración única más frecuente fue la adquisición aislada de del13q (11/31); seguida del resto +12(1/31), del17p(1/31) y t(11;14) (1/31). Respecto a alteraciones combinadas con participación de 11q: 4 pacientes con FISH normal adquirieron del11q+del13q, 1 paciente con del11q adquirió la del13q, y 3 presentaban inicialmente 13q. La adquisición de del17p se asoció a otras alteraciones, así se combinaron: +12 más del17p y del13q más del17p en sendos pacientes con estudio inicial normal; del17p en un paciente con +12 previo; del17p en un paciente con del13q previa y finalmente del17p en 2 pacientes con del11q+del13q. Dos pacientes con +12 inicial, uno de los cuales tenía una del11q asociada, adquirieron del13q. Al realizar el estudio univariante, las variables del diagnóstico relacionadas con la evolución clonal fueron: estadios clínicos avanzados, esplenomegalia, B2-M > 3 mg/dL y expresión de CD38. Resultó significativo el número de líneas de quimioterapia. ZAP-70 no fue significativo. En el grupo de evolución clonal se apreció una mayor tendencia a la aparición de segundas neoplasias (p = 0,05). En el análisis multivariante la expresión de CD38 al diagnóstico se relacionó significativamente con una menor supervivencia. El estudio por separado del subgrupo de pacientes con citogenética de alto riesgo al diagnóstico mostró que éstos tienen más probabilidades de adquirir nuevas alteraciones citogenéticas y evolucionar clonalmente y tendencia a precisar tratamiento más precozmente (p = 0,09).

Conclusión: En nuestra serie de pacientes, la evolución clonal se asocia con la expresión de CD38 al diagnóstico, con una mayor necesidad de líneas de tratamiento y con una menor supervivencia. Todo ello refleja una enfermedad más agresiva que podría requerir un enfoque terapéutico específico.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B: FRECUENCIA DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y EXPRESIÓN DE CD38 Y ZAP70 EN UN GRUPO DE 150 ENFERMOS EN EL CENTRO HOSPITALAR DE COIMBRA

P-136

Coucelo M, Duarte M, Azevedo J, Santos S, Fortuna M, Pina CP, Menezes C, Ribeiro ML
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

Introducción: La leucemia linfática crónica B (LLC) es una enfermedad linfoproliferativa que se manifiesta por expansión clonal de linfocitos B maduros. El curso clínico es muy heterogéneo, algunos enfermos progresan rápidamente, otros tienen un curso indolente, sin necesitar tratamiento. Aunque el estadio clínico sigue siendo la base del pronóstico en la LLC, los marcadores séricos, citogenéticos, mutaciones IgVH, expresión del CD38 y Zap70 en los linfocitos son importantes factores pronósticos independientes.

Objetivos: Determinar de la frecuencia de la expresión del CD38 y del Zap70 y de las alteraciones citogenéticas (deleciones 13q, 11q (ATM), 17p (p53) y trisomía 12), en un grupo de 150 enfermos con LLC.

Materiales y métodos: 150 enfermos con LLC, 76 previamente diagnosticados y seguidos en consulta de Hematología CHC, estudiados clínicamente con el sistema de Rai. Se analizaron muestras de sangre periférica e/o aspirado de médula ósea para evaluar fenotipo inmunológico por inmunofluorescencia directa en citómetro de flujo FACSCalibur, con un panel de anticuerpos monoclonales según protocolo pre-establecido; alteraciones citogenéticas por la técnica de FISH en interfases, utilizando las sondas LSI p53/LSI ATM y LSI D13S319/LSI 13q34/CEP 12- Multi-color, Vysis®.

Resultados: Media de edades al diagnóstico de 68,6 años; tiempo de seguimiento medio en consulta 4,7 años (0,1-25). La mayoría de los pacientes en estadios clínicos precoces: OA 64% (96); IA 21% (32) y IIA 5% (7). Sólo 10% (15) estaba sintomático y/o en estadio III o IV. La técnica de FISH identificó alteraciones citogenéticas en 78% de los casos (Tabla 1). Los resultados de la expresión del CD38 y Zap70 se presentan en la Tabla 2.

Conclusión: En un grupo de 150 enfermos con LLC hemos comprobado que la frecuencia de las alteraciones citogenéticas es semejante a lo descrito en la literatura, con excepción de la Del11q que en nuestro grupo tiene una expresión muy baja (3%) cuando comparada con la de otros grupos (10-32%). En 76% no había expresión de CD38 o Zap70, lo que está en concordancia con el curso clínico favorable de la mayoría de estos enfermos. Las divergencias encontradas podrán estar relacionadas con la gran

porcentaje de estadios clínicos precoces en nuestra muestra, en que cerca de la mitad los pacientes tiene un diagnóstico reciente. El seguimiento clínico y molecular de estos pacientes ayudará a establecer subgrupos de pronóstico.

Alteración dominante	n = 150	%	
Deleción 13q	del 13q	53	53
	del 13q; del 17p	23	
	del 13q; trisomía 12	3	
	del 13; Del 11q	1	
Trisomía 12	Trisomía 12	15	13
	+12; 13q	2	
	+12; del 13q; del 17p	3	
Deleción 11q	del 11q	2	3
	del 11q; del 13q; del 17p	2	
Deleción 17p	del 17p	5	9
	del 17p; del 13q	8	
Sin alteración	Normal	33	22

CD38	Zap 70	n = 150	%
-	-	114	76
+	-	28	19
-	+	2	1
+	+	6	4

EVOLUCIÓN CLONAL EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B: EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN

P-138

Marugán I^[a], Benet I^[a], Teruel A^[a], Eroles P^[a], Navarro B^[a], Orts M^[a]
Ballester S^[a], Solano C^[a], Terol M^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. ^[b]Fundación para la Investigación. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ^[c]Servicio de Hematología. Hospital de Sagunto. Valencia

La adquisición de nuevas alteraciones genéticas mediante técnicas de citogenética convencional se ha considerado un fenómeno infrecuente en el curso evolutivo de la LLC-B, pero su incidencia mediante FISH todavía no es bien conocida.

Objetivo: Analizar en nuestra serie de LLC-B las alteraciones genéticas adquiridas en la evolución de la enfermedad mediante sondas de hibridación *in situ* fluorescentes (FISH), y estudiar su posible correlación con el estado mutacional de IgVH, la expresión de ZAP-70 y la necesidad de tratamiento.

Pacientes y métodos: De una serie de 408 pacientes diagnosticados sucesivamente de LLC-B, se seleccionaron 43 pacientes en los que se disponía del estudio genético mediante FISH al diagnóstico y en intervalos de tiempo sucesivos separados al menos 12 meses. Se utilizaron las siguientes sondas de hibridación fluorescentes: del(11q23), (CEM 12), del(13q14), del(17p13).

Resultados: La mediana de tiempo del intervalo entre estudios fue de 37,6 meses (rango 12,27-127,33). En 11 de los 42 (25,6%) se detectó una evolución clonal con una mediana de tiempo de 52,33 meses (rango 28,2-101,60). Las alteraciones genéticas adquiridas fueron: del(11q23) (n = 3), del(17p13) (n = 1), del(13q14) que evoluciona a patrón mixto mono y bialélico (n = 2), del(13q14) monoalélica (n = 5, 3 con alteraciones previas detectadas). Se disponía de la secuenciación de IgVH en 7 de los 11 pacientes, de los cuales 6/7 (87%) correspondían a formas no mutadas y 9/10 (90%) tenían expresión elevada de ZAP-70. Los 4 pacientes con alteraciones adquiridas de mal pronóstico (del11q23 y del17p13) habían sido tratados por evolución a estadios más avanzados (100%) frente al 70% del grupo global, y la mitad de ellos (50%) fallecieron a consecuencia de su LLC, frente al 10% de los pacientes sin evolución clonal.

Conclusiones: 1. La adquisición de nuevas alteraciones genéticas en nuestra serie se desarrolla a partir de los 2 años del diagnóstico de la LLC-B. 2. La evolución clonal a alteraciones cromosómicas de mal pronóstico se asocia a otros factores pronósticos adversos, como la ausencia de mutaciones en IgVH y la expresión de ZAP-70. 3. La totalidad de los pacientes con evolución clonal desfavorable presentaron una enfermedad progresiva con necesidad de tratamiento.

TRATAMIENTO CON FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDA Y MITOXANTRONA (FCM) EN 23 PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC). EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

P-139

Gardella S^[a], Elicegui L^[a], Marcos-Gragera R^[a], González Y^[a], Fernández C^[a], Millán A^[a], Bosch F^[a], Gallardo D^[a]
^[a]Servicio de Hematología, ^[b]Registro de Tumores, Institut Català d'Oncologia de Girona, ^[c]BST Hospital Dr. J. Trueta, Girona. ^[d]Servicio de Hematología Clínica, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

El tratamiento de la LLC con fludarabina en combinación permite obtener un elevado número de respuestas, incluso moleculares. Por ello desde 1998 hemos considerado la pauta FCM como el tratamiento de elección en pacientes con LLC de curso agresivo. Exponemos nuestra experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes con FCM.

Material y métodos: Entre 18/08/1999 y 13/08/2007 hemos tratado un total de 23 pacientes con LLC, 13 hombres/10 mujeres, edad mediana 58 años (extremos 33-72 años), 7 casos en estadio A, 13 en estadio B y 3 en estadio C. En tres de los 7 pacientes en estadio A se trataba de recidivas de estadios previos más avanzados, y en los restantes casos se trataba de estadios iniciales de curso especialmente agresivo y factores pronósticos desfavorables. El índice de comorbidades según Charlson era de 0 en 16 (70%), 1-2 en 5 (22%) y ≥3 en 2 (8%) casos. 15 pacientes fueron tratados con FCM en primera línea, 6 en segunda y 2 en tercera o subsiguientes líneas.

Resultados: 11 pacientes consiguieron una RC (48%), 9 una RP (39%) y 3 (13%) fracasaron, con un índice global de respuestas del 87%. 11/20 (55%) respondedores han experimentado una recaída/progresión a los 22-62 (mediana 32) meses, mientras que 9 pacientes se mantienen en situación de respuesta estable (6 en RC y 3 en RP) a los 4-86 (mediana 22) meses de valorada la respuesta. Los 3 pacientes que fracasaron fallecieron frente a 6/20 respondedores, 5 por progresión y 1 por hematoma subdural accidental, por lo que 14/23 (61%) pacientes siguen con vida tras un seguimiento de 8-102 (mediana 37) meses. La supervivencia mediana esperada (análisis de Kaplan-Meier) se situaba en 64 meses para toda la serie y no se alcanzaba para los respondedores tras una mediana de seguimiento de 46 meses. Los pacientes tratados con FCM en primera línea mostraron un índice de respuestas 14/15 (93%) similar al de pacientes tratados en segunda o ulteriores líneas 6/8 (75%), 6/7 (86%) pacientes en estadio A respondieron satisfactoriamente, frente a 12/13 (92%) en estadio B y 3/3 (100%) en estadio C. 14 (61%) pacientes experimentaron toxicidad hematológica grado 3/4, 8 (35%) pacientes precisaron 1-5 ingresos por complicaciones relacionadas con el tratamiento y 8 (35%) pacientes precisaron transfusión, mayoritariamente con concentrados de hemáties. No se registro ningún caso de toxicidad fatal relacionada con el tratamiento, ni de mielodisplasia clínicamente significativa.

Conclusiones: En nuestra experiencia el tratamiento de pacientes con LLC agresiva con FCM aporta un elevado índice de respuestas de larga duración, sin diferencias significativas en función del estadio ni del número de tratamientos previos. La eficacia del FCM redundaba en una prolongada supervivencia mediana (> 5 años), y mostraba espectro de toxicidad asumible en pacientes con un bajo índice de comorbidades.

DEFINICIÓN E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN FASE ACCELERADA

P-141

Giné E^[a], Martínez A^[b], Martínez D^[b], Camos M^[a], Villamor N^[b], Colomer D^[b], López-Guillermo A^[a], Esteve J^[a], Muntaniola A^[a], Abrisqueta P^[a], Campo E^[b], Montserrat E^[b], Bosch F^[a]
^[a]Departament d'Hematologia, Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques. ^[b]Unitat d'Hematopatologia, Hospital Clínic i Provincial, IDIBAPS, Barcelona

Fundamentos: La transformación histológica en la leucemia linfática crónica (LLC) hacia un linfoma difuso de células grandes (LDCG) o un linfoma de Hodgkin (LH) es un hecho bien conocido que conlleva un mal pronóstico. En ocasiones, a nivel histológico se observa un aumento en el número de células grandes y de los centros de proliferación sin cumplirse criterios de LDCG. Se ha sugerido que estos casos representan una fase intermedia hacia el LDCG que se ha denominado LLC en fase acelerada. La caracterización clínico-patológica de esta situación está todavía pendiente de estudio y definición. El objetivo de este trabajo ha sido el de analizar las características histológicas, clínicas y pronósticas de las LLC en fase acelerada (FA).

Métodos: Se analizaron 614 pacientes con LLC (1990-2007) diagnosticados y tratados en un único centro y se identificaron aquellos con biopsia, tanto de transformación como de linfoma linfocítico (LL).

Resultados: En 47 casos de los 614 pacientes (7%) se detectó transformación histológica a LDCG (n = 22) y LH (n = 5) o progresión a FA (n = 20). Se definieron las FA cuando 2 de las 3 siguientes características histológicas se cumplían diferenciándose de los LL: 1) presencia de centros claros de proliferación expandidos y confluentes mayores de un campo microscópico de 20x (>2,54 mm²); 2) incremento de células grandes (>15 células/centro de proliferación); 3) mitosis elevadas por centro de proliferación (media 4). La tinción de Ki-67 en estos casos mostró de media una positividad del 46% en los centros de proliferación y del 16% global. Los pacientes con FA tenían una supervivencia más prolongada, calculada desde la biopsia ganglionar que los LDCG (mediana 40 meses vs. 4 meses, respectivamente; p = 0,005). Por contra, las FA tenían una supervivencia más corta que los LL (n = 70) (mediana 40 meses vs. 91 meses, p = 0,045). En un único caso de FA se observó la posterior evolución a un LDCG. Las variables iniciales que correlacionaron con un riesgo aumentado de presentar un LDCG o una FA fueron la presencia de una ZAP-70 elevada o un CD38 elevado (p < 0,05). Un estudio Binet avanzado al diagnóstico así como el número de progresiones previas correlacionaron con el desarrollo de un LDCG mientras que la presencia de una beta2-microglobulina elevada o una del(17p) se asociaron a FA.

Conclusiones: Las LLC con aumento de células grandes en la biopsia ganglionar definidas como LLC en FA presentan un curso clínico intermedio entre los LDCG y los LL. No obstante los pacientes en FA presentan una baja probabilidad de transformación a LDCG. La LLC en FA constituiría una entidad clínico-patológica diferencial dentro de la LLC con importantes connotaciones pronósticas y terapéuticas.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B EN ESTADIOS AVANZADOS: ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN UN GRUPO DE 38 PACIENTES EN EL CENTRO HOSPITALAR DE COIMBRA

P-140

Duarte M, Coucelo M, Azevedo J, Santos S, Fortuna M, Pina CP, Menezes C, Ribeiro ML
 Departamento de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra. EPE, Coimbra (Portugal)

Introducción: El curso clínico de los enfermos con leucemia linfática crónica B (LLC) es muy heterogéneo, donde la importancia de investigar marcadores moleculares que, en conjunto con el estadiamiento clínico, permitan establecer el pronóstico y contribuir para comprender la fisiopatología de esta enfermedad. En resultado de las investigaciones de varios grupos de trabajo fue comprobado que algunas alteraciones citogenéticas, mutaciones *IgHVH*, expresión del CD38 y Zap70 en los linfocitos tienen valor pronóstico independiente. Aunque las metodologías de estudio no estén aún estandarizadas, la evidencia de su valor pronóstico sigue aumentando, en particular en pacientes con estadios precoces. Los enfermos con evolución muy larga y muy tratados, lo que condiciona una selección de clones, presentan mayor incidencia de alteraciones de mal pronóstico nombradamente Del17p.

Objetivos: En un grupo de 38 pacientes con LLC con presentación y/o evolución desfavorable, evaluar la influencia pronóstica de la expresión de CD38 y Zap70 y de las alteraciones citogenéticas (deleciones 13q, 11q, 17p y trisomía 12).

Material y métodos: De un grupo de 150 enfermos con LLC, se seleccionó un grupo de 38 que se presentó sintomático, en estadios avanzados, o que necesitó quimioterapia durante el tiempo de seguimiento. Fue utilizada la clasificación Rai. En 38 muestras de sangre periférica e/ o aspirado de médula ósea se evaluó el fenotipo inmunológico por inmunofluorescencia directa en citómetro de flujo FACS Calibur, y las alteraciones citogenéticas por la técnica de FISH en interfases, utilizando las sondas LSI p53/LSI ATM y LSI D13S319/LSI 13q34/CEP 12- Multi-color, Vysis®.

Resultados: Media de edades al diagnóstico: 65 años; tiempo de seguimiento medio en consulta 4,8 años (0,4-17).

En la Tabla 1 se describen las alteraciones citogenéticas, la expresión de CD38 y Zap70 y el tiempo medio de seguimiento, en correlación con el estadio a la presentación.

Conclusión: Desvalorando el tiempo en la selección de clones se constata que los enfermos con alteraciones de buen pronóstico como la Del 13q tienen un seguimiento más largo que los con alteraciones de mal pronóstico (Del11q y Del17p). El significado pronóstico de las alteraciones citogenéticas parece ser más preciso en los enfermos en estadios precoces.

La influencia negativa de la expresión de CD38 y Zap70 es difícil de valorar, ya que sólo 24% de los 38 pacientes expresan alguno de estos marcadores.

Tabla 1

	N = 38	Alteración citogenética dominante	ZAP+ y/o CD38+ N = 9	Tiempo medio seguimiento (años)
Estadios precoces con necesidad de QT (0/III Rai) N = 23	10	Del 13	1	7,15
	4	Trisomía 12	2	6,65
	2	Del 11q	1	4,35
	4	Del 17p	1	3,2
Estadios avanzados e sintomáticos (IB, IIB; III y IV Rai) N = 15	3	Normal	0	3,7
	5	Del 13	1	3,94
	4	Trisomía 12	1	2,25
	2	Del 11q	1	1,4
2	Del 17p	1	7,5*	
2	Normal	0	1,8	

*FISH ejecutado después de varios años de seguimiento en la mitad de los pacientes.

PAPEL DE LA CITOMORFOLOGÍA, CITOMETRÍA EN EL ESTADIAJE DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

P-142

Muñiz S, Martín S, García Iglesias L, Noriega V, Mirás F, Alborns M, Noya MS, Amor MA, Debén G, Batlle FJ
 Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña

Introducción: En el estadiaje de síndromes linfoproliferativos el estudio de médula es un procedimiento de rutina utilizado para el estudio de extensión, monitorización de la respuesta y evaluación de la recaída. El gold estándar es la biopsia de médula ósea (BMO), que nos informa de la infiltración de la médula ósea, el patrón infiltrativo, el porcentaje de invasión y el subtipo histológico. La citometría de flujo (CMF) no ha podido sustituir a la histología, aunque aumenta la sensibilidad y especificidad. El aspirado de médula ósea (AMO) puede infradiagnosticar la infiltración medular.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de pacientes diagnosticados de síndromes linfoproliferativos crónicos desde enero de 2004 hasta mayo de 2007. Se revisan muestras del estadiaje medular en las que al diagnóstico se realizó AMO, CMF y BMO unilateral o bilateral, con intención de analizar la concordancia que existe en nuestro hospital entre las tres pruebas.

Resultados: Se revisan las muestras de 94 pacientes diagnosticados de: 42 de LLC, 19 LNH difuso de célula grande B (DCGB), 16 LNH folicular, 2 LNH marginal, 3 LNH MALT, 5 LNH manto, 1 LNH Burkitt, 5 LNH T y 1 leucemia prolinfocítica T. La BMO estaba infiltrada en 57 casos, de los cuales en 52 la CMF y AMO fueron positivas, con una concordancia del 78,2%. Existen 10 casos con AMO positivo, CMF positiva y BMO negativa. En los 42 pacientes con LLC las tres pruebas fueron positivas en 35 casos, en 6 casos presentaron CMF y AMO positivo con BMO negativa. La concordancia fue del 85,7%. En LNH B se revisaron 46 muestras, 15 presentaban las tres pruebas positivas y 20 negativas, con una concordancia del 76%, aumentando al 85% si sólo se compara BMO y CMF. En los LNH DCGB existen 4 casos con las tres pruebas positivas y 12 casos negativos con una concordancia del 84,2%. En los LNH foliculares en 8 pacientes las tres pruebas eran positivas y 5 negativas con una concordancia del 81,25%. Se revisaron 5 casos de LNH T existiendo una concordancia entre las tres pruebas del 60%.

Conclusiones: Los resultados sobre concordancia en nuestro centro son similares a los de las series publicadas, excepto en el caso de los LNH foliculares, que en nuestro centro existe una mayor concordancia. Resaltar que en nuestra serie existen 10 casos con CMF+ y AMO+. En LLC la CMF es discretamente más sensible que la BMO. En LNH B existe una buena correlación. En el caso de los LNH T la concordancia descendiendo de forma importante, pero también se trata de una serie poco significativa. La BMO es la prueba estándar, aunque debemos tener en cuenta la CMF y AMO con intención de aumentar la sensibilidad a la hora de objetivar infiltración medular.

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL (MYOCET®) EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS: EXPERIENCIA EN DOS CENTROS

P-143

Moreno M^[a], Coll R^[b], Sancho JM^[a], Gardella S^[b], García O^[a], González Y^[b], Rodríguez J^[b], Gallardo D^[b], Ribera JM^[a]

^[a]Servicio de Hematología. Hospitales ICO-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ^[b]ICO-Hospital Universitari Josep Trueta. Girona

Fundamento y objetivo: La doxorubicina liposomal (Myocet®) ha demostrado una menor toxicidad cardíaca que la doxorubicina convencional. El objetivo de este estudio es valorar la eficacia y seguridad de los esquemas de quimioterapia que incluyen doxorubicina liposomal en pacientes diagnosticados de síndromes linfoproliferativos. **Pacientes y método:** Estudio retrospectivo de los pacientes con síndromes linfoproliferativos que han recibido tratamiento con doxorubicina liposomal en 2 hospitales. Se recogieron las características demográficas, clínicas y biológicas, así como el tratamiento, la respuesta y la toxicidad al mismo.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes entre enero de 2003 y mayo de 2008, con una mediana de edad de 76 años (extremos 42-86); 14 (61%) eran mujeres. Dos (9%) pacientes presentaban un ECOG > 2. Dieciséis (70%) pacientes tenían un linfoma difuso de célula grande B, 4 (17%) linfoma folicular, 1 (4%) linfoma del manto, 1 (4%) linfoma primario mediastínico y 1 (4%) leucemia linfática crónica. Diecisiete pacientes (74%) se hallaban en estadio avanzado (III/IV), 5 (22%) tenían una masa voluminosa, 12 casos (52%) β_2 -microglobulina elevada, 12 (52%) LDH elevada y 9 (39%) un IPI de alto riesgo (>2). Tres pacientes (13%) presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% previa al tratamiento. Factores de riesgo cardiovascular: HTA: 11 pacientes (48%); dislipemia: 8 (35%); diabetes mellitus 5 (22%); cardiopatía isquémica 3 (13%), otras cardiopatías 3 (11%) y obesidad 2 (9%). Todos los pacientes recibieron doxorubicina liposomal como parte de la pauta R-COMP. En 17 casos (74%) el tratamiento con R-COMP se administró en primera línea y en 6 (26%) como segunda línea. Un paciente presentó muerte súbita tras la administración del primer ciclo y dos pacientes están pendientes de la reevaluación en el momento del análisis. De los 16 pacientes que han completado el tratamiento en primera línea, 10 (63%) alcanzaron RC, 2 (13%) RP y 3 progresaron. De los 5 pacientes tratados en segunda línea, 3 alcanzaron RC, 1 RP y 1 progresó. Once pacientes (48%) presentaron neutropenia grado III/IV, 10 (43%) neutropenia febril y 19 (23%) precisaron ingreso hospitalario. Se utilizó G-CSF como profilaxis de la neutropenia febril en 19 pacientes (86%). La mediana de SG fue de 37 meses (IC 95% 2,37-71,56) y la de SLE de 18 meses (IC 95% 0-47,11). Aparte de la muerte súbita, no se registraron eventos de toxicidad cardíaca.

Conclusiones: La principal indicación para la administración de doxorubicina liposomal en este estudio retrospectivo fue el linfoma difuso de célula grande B. En esta serie de pacientes el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos con pautas de quimioterapia que incluyen doxorubicina liposomal ha mostrado una eficacia similar a la descrita con antraciclina convencional. La toxicidad observada en nuestro estudio fue aceptable.

Financiado en parte con la beca P-EF/07 de la FIJC.

LINFOCITOSIS B POLICLONAL PERSISTENTE: EXPERIENCIA DEL CLUB CATALÀ DE CITOLOGIA HEMATOLOGICA (CCCH)

P-144

Florencia L^[a], Navarro I^[a], Pérez Vila M^[a], Domingo A^[a], De la Banda E^[a], Rozman M^[a], Camós M^[a], Millà F^[a], Peres G^[a], Alonso E^[a], Ayas R^[a], Avellan A^[a], Espinet J^[a], Romero J^[a], Sánchez C^[a], Juset E^[a], Feliu E^[a], Fernández C^[a], Gallart M^[a], Vallespi T^[a], Woessner S^[a]

^[a]Lab. Citología Hematológica, Club Català de Citologia Hematològica, ^[b]Servi de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona. ^[c]Escuela de Citología Hematológica, Sociedad Wossner IMAIS. ^[d]Ser. d' Hematologia, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). ^[e]Lab. de Citología Hematológica, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ^[f]Unitat d' Hematopatologia, Hospital Clínic i Provincial, IDIBAPS, Barcelona. ^[g]Lab. Departament, CS Parc Taulí, Sabadell (Barcelona). ^[h]Lab. Citogenética, Hospital del Mar, Barcelona

La linfocitosis B policlonal (LBPP) persistente es una entidad poco frecuente relacionada con tabaquismo. Se ha referido en hermanos, en un niño y rara vez, en no fumadores lo que sugiere que puedan requerirse para su expresión una base genética y otros factores patogénicos distintos al tabaco. No está clara su naturaleza premaligna o benigna de ahí el interés en su conocimiento evolutivo. La serie publicada más extensa es de 43 casos.

Pacientes: Se han estudiado retrospectivamente 35 LBPP de 5 hospitales de Barcelona.

Métodos: Se realizó una valoración morfológica simultánea de sangre por 19 citólogos en un microscopio múltiple y se analizaron datos clínicos y biológicos, entre ellos: morfológicos (óptico y ultraestructural), inmunofenotípico, citogenético, molecular, virológico, tabaquismo, biopsia esplénica (1 caso) y evolución hasta 10 años.

Resultados y discusión: En la mayoría de los casos hemos observado linfocitosis B absoluta policlonal (coexpresión k y l) persistente, de intensidad moderada; incide en fumadores con predominio de mujeres. El distintivo morfológico fue linfocitos de aspecto activado, en ausencia de enfermedades víricas recientes, y un porcentaje discreto de linfocitos con núcleo bilobulado y/o hendido, y algunos con bolsillos nucleares (ultraestructura). Se detectó aumento policlonal de IgM sérica en todos los casos y expresión del haplotipo HLA DR7, anomalías cromosómicas como i(3)(q10) y múltiples reordenamientos de *BCL-2/IgH* en la mayoría de los casos estudiados. En un caso, al que se le practicó una esplenectomía por sospecha de linfoma, se detectó infiltración difusa de la pulpa roja por linfocitos B policlonales. 33 de los 35 pacientes permanecen vivos y asintomáticos, dos han fallecido, uno por un adenocarcinoma de pulmón y otro por un linfoma B difuso de célula grande, sin demostración de relación alguna entre éste y la LBPP. Nuestros resultados contribuyen al conocimiento de la LBPP de la que se ha cuestionado su naturaleza benigna y en ocasiones diagnosticada erróneamente de neoplasia de células B. Se insiste en el interés de su correcto diagnóstico y seguimiento evolutivo.

EXPANSIONES DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES: REACCIÓN O PROLIFERACIÓN

P-145

Paz Coll A, Alba García P, Monge Gil M, Mendoza Campos CA

Servicio de Hematología.

Hospital Clínico Universitario de Puerto Real. Cádiz

Introducción: Los linfocitos grandes granulares (LGG) son células linfoides T maduras (CD3+) o células NK (CD3-). Su expansión puede presentar tendencias proliferativas. En las células CD3+ puede evaluarse por monoclonalidad (reordenamiento TCR), no así en las NK. Se presenta el seguimiento de pacientes con expansión de LGG.

Material y método: Consulta de hematología. Período: 1997-2007. Motivo de estudio: linfocitosis persistente. Estudios: hemograma, frotis, inmunoglobulinas, serología viral e inmunofenotipo.

Resultados: Evaluados 159 pacientes (74 mujeres-M y 85 hombres-H) de los cuales 14 (6,8%) fueron linfocitosis de LGG (9 H y 5 M). El inmunofenotipo identificó 9 expansiones NK (CD3-CD16+) (5 M y 4 H) y 5 CD3+CD8+CD56+ (5 H). Por edades, los NK, 6 estaban < 65ª y 3 < 40ª, mientras que 4 de los 5 pacientes CD3+ estaban > 60ª. Los NK, 3 tenían neutropenia no observada en los CD3+. Los 5 pacientes CD3+ eran monoclonales TCR. En las causas, 1 NK se asoció a leucosis linfocítica crónica (LLC) B clásica con megalias, 2 virales, 1 por interferón (IFN), 2 a expresión de cadenas ligeras kappa y 3 a origen incierto. En los CD3+, 2 no aparente asociación, 1 Ca. recto, 1 fibroma nasofaríngeo y 1 paludismo. En la evolución, sólo 2 con expansión NK recibieron tratamiento (asociado a cadenas kappa por citopenia y asociado a LLC por esta última). Sólo desapareció la expansión en 2 pacientes (CMV e IFN). Seguimiento mínimo de 1 año (1 paciente) y máximo de 9 años (6 pacientes).

Discusión: Se describe una escasa incidencia de cuadros linfoproliferativos con LGG (2-5% de los síndromes T/NK). Pero las expansiones de estas células son relativamente frecuentes y requieren seguimiento con actitud expectante. En la revisión, sólo 2 pacientes de células NK progresaron estando relacionados con otros cuadros (cadenas ligeras y LLC), pero tan sólo 2 pacientes controlaron la expansión (CMV e IFN). Las visceromegalias no son un dato llamativo y la clínica infecciosa, en nuestros casos, no se manifestaba. En los CD3+ se dispuso de monoclonalidad TCR para reconocer aquellos con necesidad de control a largo plazo. En los NK no existe salvo la ausencia de mecanismo o posibles selecciones monoclonales previas y los que aparecen con citopenias que deben ser controlados. Recientemente, se han descrito 4 subtipos de células NK con anticuerpos monoclonales (GL183 y EB6): (GL183+EB6- GL183+EB6+, GL183-EB6+ GL183-EB6-). Su aplicación a los cuadros proliferativos permitiría mostrar monoclonalidad.

Conclusiones: 1. El inmunofenotipo permite un adecuado estudio de las linfocitosis. 2. La expansión de LGG más frecuente es de células NK y en todas las edades. 3. La expansión de CD3+ aparece en pacientes de edad avanzada. 4. Debe realizarse reordenamiento de TCR en los casos CD3+ para su seguimiento. 5. Determinar utilidad de GL183 y EB6 en NK.

UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN EL SEGUIMIENTO Y ESTRATIFICACIÓN DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO

P-146

Jiménez J^[a], Peñalver MA^[b], Barbosa N^[c], Hdo. de Larramendi C^[d]

^[a]Servicio de ^[b]Análisis Clínicos y ^[c]Hematología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). ^[d]Dirección Científica The Binding Site

La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) se define como un componente monoclonal (CM) menor de 30 g/L, células plasmáticas en médula ósea menor de 10%, mientras que en orina presenta un débil CM o ausencia del mismo; sin afectación de órganos (renal, óseo...). Afecta al 3-5% de la población general mayor de 70 años. Se asocia con progresión a mieloma múltiple alrededor de 1% al año (Kyle & Rajkumar, 2006). Según Rajkumar *et al.*, la relación anómala de cadenas ligeras libres en suero (CLL) es un factor de riesgo independiente para la progresión de GMSI; así establece un sistema de estratificación del riesgo que predice el riesgo de progresión basada en tres factores: CM > 15 g/L, CM no IgG y cociente alterado de cadenas ligeras libres en suero.

Objetivo: A lo largo de 21 años la incidencia de GMSI en nuestro hospital ha sido de 83,6%, de 1.227 CM estudiados. Valoramos la utilidad de las CLL en suero en un pequeño grupo de pacientes afectados de GMSI como hallazgo casual en un control de salud o al ser estudiados por otras patologías. Estratificar su riesgo de progresión utilizando el modelo de estratificación propuesto por Rajkumar *et al.* (Blood 2005; 106: 812-7).

Material y métodos: Se analizan 30 muestras de pacientes que son remitidos a nuestro laboratorio la mayoría de las veces para realizar analítica para el estudio de cualquier patología y en los que fue detectado de manera fortuita la mayoría de las veces un CM (14 mujeres y 16 varones de edades comprendidas entre 36 y 91 años, media: 64 años). Se les realizó EEF suero en agarosa y EEF de orina mediante agarosa alta resolución (Sebia), cuantificación de inmunoglobulinas (nefelometría BNII. Siemens), inmunofijación suero y orina (Biometra), cuantificación CM mediante escaneado electroforético, cuantificación cadenas ligeras libres en suero (The Binding Site realizadas mediante nefelometría BN ProSpec. Siemens).

Resultados: El 81% pertenecían al isotipo IgG. El 61,5% de los CM en nuestro grupo de pacientes se producía por encima de los 70 años. En el 46% de los pacientes se realizó proteinuria de Bence Jones siendo todas negativas.

Conclusiones: • La cuantificación de CLL en suero y la relación entre CLL K/L nos permitiría clasificar a los pacientes con GMSI en función del riesgo de progresión, realizando un seguimiento más ajustado de cada paciente evitando medidas innecesarias que conllevan costes elevados y angustia en el enfermo.

• La cuantificación de CLL en suero nos ha llevado a la puesta en marcha del protocolo conjunto para optimizar el seguimiento de las GMSI.

Bibliografía: Rajkumar *et al.* Blood 2005; 106 (3).

Kyle R, Rajkumar V. *BJH* 2007; 139: 730-43.

Factores de riesgo %	
Bajo riesgo	• Relación CLL normal (0,26-1,65 mg/L) • CM <15 g/L • Isotipo IgG
Riesgo bajo-intermedio	1 factor anormal
Riesgo alto-intermedio	2 factores anormales
Riesgo elevado	3 factores anormales
	38%
	23%
	38%
	0%

EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN MEF2 EN MIELOMA MÚLTIPLE**P-147**Álvarez-Fernández S^[a], Chen X^[a], Montero JC^[a], Garayoa M^[a], Maiso P^[a], Ocio EM^[a,b], San Miguel JF^[a,b], Pardiella A^[a]^[a]Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC/CISC. Universidad de Salamanca.^[b]Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Dentro de las rutas intracelulares responsables de la transducción de la señal mitogénica parecen tener un papel prioritario las rutas de MAPK y de PI3K/Akt. La vía de Erk5 ha sido implicada en la transmisión de la señal proliferativa. Uno de los sustratos más conocidos de Erk5 son los factores de transcripción Mef2, estos factores tienen un importante papel en el desarrollo cardiovascular, neuronal y músculo-esquelético. En vertebrados existen cuatro isoformas Mef2A, B, C y D. Mef2 es capaz de regular la expresión de genes diferentes en función del cofactor al que se asocie, de tal manera que puede estar involucrado en procesos de supervivencia y diferenciación celular como en procesos apoptóticos. Analizamos la expresión de dos isoformas de Mef2, C y D, en diferentes líneas celulares de MM mediante Western Blot. Estas isoformas son sustratos de Erk5 y son susceptibles de su fosforilación. Al analizar la expresión de Mef2 en las líneas de MM vimos que la mayoría de las líneas expresan las dos isoformas pero, por el contrario, la expresión en las líneas de diferente estirpe, como las 293 y las MCF7, es prácticamente nula. Para investigar la función de estos factores utilizamos una forma dominante negativa de Mef2D que actúa como dominante negativa de todas las isoformas. Este mutante se subclonó en un vector retroviral (PLZR-IRES-GFP-HA) y se infectaron células MM1S con esta construcción y con el vector vacío como control. Hicimos un ensayo de proliferación celular y observamos que las células que expresan la forma dominante negativa proliferan menos que las células control, lo que nos indica que estos factores de transcripción MEF2 podrían ejercer un papel importante en la proliferación de las células de mieloma. Estudiamos la función de Mef2 en respuesta a fármacos clásicos en el tratamiento del MM, como melfalán, dexametasona y doxorubicina, y nuevos fármacos como bortezomib, apilidina y revlimid. Para ello utilizamos las células control que transfectamos con el vector vacío y las células que transfectamos con la forma dominante negativa de Mef2. Las dosis que utilizamos de los fármacos se habían probado en células MM1S sin transfectar y producían una reducción elevada de la viabilidad celular. La viabilidad celular fue cuantificada mediante el ensayo de MTT. Observamos que las células que expresan la forma dominante negativa son más resistentes a los fármacos. Este efecto se observa con bortezomib y apilidina tanto a 24 como a 48 horas, mientras que con doxorubicina la diferencia se observa tras 48 horas. Con melfalán y dexametasona las diferencias no son tan claras y las células parecen tener una resistencia similar. Estos resultados parecen indicarnos que los tratamientos empleados en mieloma múltiple precisan del correcto funcionamiento de las proteínas Mef2 para su efectividad.

PREVALENCIA DE COMPONENTES MONOCLONALES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON DURETA: ESTUDIO RESTROSPECTIVO**P-149**Ballester C^[a], Bautista AM^[a], Belmonte M^[b], Maffiotte E^[b], Durán MA^[a], Besalduch J^[a]Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Análisis Clínicos.

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Introducción: Las gammopatías monoclonales representan un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de una clona de células plasmáticas o linfocitos con capacidad de producción de inmunoglobulinas (Ig) o un fragmento de ellas, detectable en sangre y/u orina como componente monoclonal (CM). En nuestro medio los pacientes con detección de banda monoclonal son derivados a hematología para descartar malignidad.

Objetivos: Ante el aumento creciente de consultas por detección de componente monoclonales, nos decidimos a estudiar las características de dicha población, el tipo de paraproteína detectada y el diagnóstico asociado, así como la prevalencia de mieloma múltiple y gammapatía monoclonal de significado incierto en nuestro medio.

Material y métodos: Se recogieron todos los pacientes estudiados durante el periodo 2005-2006 en nuestro centro. **Métodos analíticos:** la concentración de proteínas totales es suero se determinó mediante el método de Buriat (Advia 2400, Bayer Diagnostics). La electroforesis de proteínas séricas se realizó mediante electroforesis capilar (EPS) (Paragon CZE, Beckmann-Coulter). La cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) se realizó por inmunonefelometría cinética (Immage, Beckman Instruments). La inmunofijación (UFE) se realizó sobre gel de agarosa (Helena). **Procesamiento de datos:** los pacientes atendidos se incluyeron en una base de datos informatizada que incluía: nombre, sexo, edad, diagnóstico, fecha de detección del CM, tipo y cuantificación de Ig.

Resultados: Entre 2005-2006 se realizaron 58.088 EPS (12,6%), de los 891 presentaron IFE positiva (1,53%) Tabla 1. Esta población presenta una media de 69 años (18-104), con 52,6% hombres y 47,4% mujeres. Un 83,7% presentaron un CM y en un 16,3% el CM sólo se insinuaba. Los isotipos de los CM fueron: 235 IgG k, 192 IgG λ, 65 IgA k, 63 IgA λ, 68 IgM k, 33 IgM λ, 73 C. Biconales, 5 C. Triconales, 5 cadenas ligeras, 6 bandas oligoclonales y 1 cadena pesada Tabla 2. Del total de CM: 20,2% fueron gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), 12,3% mieloma múltiple (MM), 0,3% plasmocitoma, 0,9% macroglobulinemia de Waldenström, 2,4% enfermedades linfoproliferativas, 0,6% amiloidosis, 0,3% enfermedad de cadenas ligeras, 1,8% otras patologías hematológicas y un 61,02% no hematológicas. Al 62,8% de IFE positivas, no se les asignó un diagnóstico.

Conclusiones: El elevado número de pacientes sin diagnosticar (62,8%) indica un elevado número de EPS solicitados sin justificación clínica aparente. Las principales GM diagnosticadas fueron MGUS y MM, con una mayor frecuencia de detección de CM tipo Ig G, seguido de Ig A e Ig M. Los CM asociados a otras patologías no hematológicas, constituyen un 61%, siendo las más frecuentes las hepatopatías y neoplasias. La edad media de los pacientes fue de 69 años con 52,6% hombres y 47% mujeres, muy similar a otras series más numerosas.

ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS EN 58 CASOS DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE**P-148**

Fernández R, Pujol R, Cusidó L, Carbonell D, Rigola MA, Hernando C, Escorihuela S, Pujol N, Muñoz C, Comadran L, Preciado C, Martos J, Leal S, Casablancas O, Rodríguez E, García B, Cuartero M, Pleguezuelos M, Hernández J, Grao MP

Departamento de Citogenética. Laboratorio CERBA Internacional SAE. Sabadell (Barcelona)

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B en el estadio último de maduración (células plasmáticas). Representa el 1% de las neoplasias y aproximadamente el 10% de las hemopatías malignas. El estudio citogenético es esencial en relación al diagnóstico y pronóstico, siendo útil además para la prescripción del tratamiento más adecuado para el paciente.

Material y métodos: Presentamos 58 pacientes diagnosticados de MM con alteraciones citogenéticas en su cariotipo. El estudio se ha realizado a partir de preparaciones obtenidas tras el cultivo, procesamiento y tinción estándar con bandas G de muestras procedentes de aspirado medular.

Resultados: Al realizar el estudio citogenético de estos 58 casos, se observa que 35 de ellos presentan un cariotipo complejo (en un mismo clon se observan 3 o más anomalías). De los 23 casos restantes, 11 presentan un cariotipo 45,X,-Y/46,XY y 12 otras anomalías citogenéticas.

Al estudiar la implicación específica de cada cromosoma, se observa que en el caso de los cariotipos complejos, los cromosomas más frecuentemente relacionados con anomalías numéricas son los cromosomas 9 y 15 como trisomías y el cromosoma 13 como monosomía y en anomalías de tipo estructural los cromosomas 1 y 12. En el resto de casos, que no presentan cariotipo complejo, se observa una mayor presencia de anomalías de tipo estructural, siendo los cromosomas 9 y 11 los más implicados.

Conclusión: Según nuestros resultados, la mayoría de mielomas con alteraciones citogenéticas presentan un cariotipo complejo con ganancia de los cromosomas 9 y 15, pérdida del cromosoma 13 y reorganizaciones que involucran a los cromosomas 1 y 12.

Estos resultados coinciden con otras series al detectar un elevado número de cariotipos complejos, y si bien las alteraciones numéricas se corresponden con las descritas, las alteraciones estructurales presentan resultados más variables.

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO PARA EL DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**P-150**Jiménez J^[a], Peñalver MA^[a], Barbosa N^[a], Pérez Rodríguez C^[b], Hdo. de Larramendi C^[a]Servicio de ^[a]Análisis Clínicos y ^[b]Hematología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid).^[a]Dirección Científica The Binding Site

Introducción: La cuantificación de las concentraciones de las cadenas ligeras libres kappa (K) y lambda (L) en suero ha sido descrita como una herramienta sensible y específica para el diagnóstico y monitorización de gammapatías monoclonales. Un ratio K/L anormal indica un exceso de una de las cadenas ligeras vs. la otra, siendo interpretado como un buen marcador para la expansión clonal. Además, según los nuevos criterios de respuesta uniforme para el mieloma múltiple (MM) la utilización del ratio K/L nos permitirá distinguir pacientes considerados en respuesta completa (CR) de pacientes considerados en respuesta completa estricta (sCR).

Objetivo: Comparar la sensibilidad del ratio K/L como marcador de clonalidad en comparación con el método tradicional de inmunofijación (IF).

Pacientes y métodos: Se analizaron 46 muestras pertenecientes a 18 pacientes remitidos por el Servicio de Hematología, diagnosticados de MM, MM BJ, Waldenström, amiloidosis, leucemia mielomonocítica y linfoma no Hodgkin. De edades comprendidas entre 47 y 84 años, 7 mujeres y 11 varones. Se dividieron en dos grupos: 7 pacientes presentaban alguna banda monoclonal detectada por IF (grupo 1) y 11 considerados en respuesta completa y que no presentaban ninguna banda monoclonal por IF (grupo 2). Se realizó espectro electroforético (EEF) a todas las muestras (Sebia), IF (Biometa) y cadenas ligeras libres FreeLite (The Binding Site) mediante nefelometría (BNII, Siemens), calculándose el ratio K/L en cada suero.

Resultados: Tras inspección visual no se observó presencia de componente monoclonal en ninguno de los EEF. De los 7 pacientes analizados que presentaban una banda monoclonal por IF (grupo 1), todos ellos presentaron un ratio K/L alterado (VR:0,26-1,65 mg/L) estando el tipo monoclonal (K o L) de acuerdo con los resultados obtenidos en IF en suero. En el grupo 2, de los 11 pacientes analizados, 7 (63,6%) presentaron un ratio K/L dentro de los rangos de normalidad, mientras que 4 (36,4%) presentaron un ratio K/L anormal.

Conclusiones: El 100% de los sueros IF + (grupo 1) presentaron un ratio K/L alterado siendo el tipo monoclonal (K o L) el mismo que el obtenido por IF. Por tanto el ratio K/L es un marcador efectivo de clonalidad. En el grupo 2, en los pacientes con el ratio K/L alterado nos indicaba mayor sensibilidad de este ensayo en la detección de una recaída en comparación con IF. La total concordancia entre el ratio K/L y los resultados de IF es una validación muy útil de los resultados de cadenas ligeras libres.

VALOR PREDICTIVO PRECOZ DE LA DETERMINACIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO (FREE-LITE) EN LA RECAÍDA POSTRASPLANTE EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

P-151

Recasens V, Rubio-Martínez A, Rubio-Escuin R, Rodríguez T, Giraldo P
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La determinación de cadenas ligeras libres (CLL) en suero FreeLite[®], es un procedimiento cuantitativo sensible, que puede ser útil como biomarcador para predecir la recaída precoz y/o progresión en pacientes con mieloma múltiple (MM) en situación de aparente respuesta completa. Las CLL son pequeñas proteínas que atraviesan con facilidad el poro glomerular y se reabsorben y metabolizan en el túbulo proximal. En pacientes con baja masa tumoral, la cantidad de CLL que se produce es tan pequeña que es reabsorbida totalmente en el riñón y, por tanto, indetectable en orina. Sin embargo, la concentración en suero aparece aumentada constituyendo un buen marcador de seguimiento.

Objetivo: Determinar el valor predictivo del cociente de CLL en suero en la detección precoz de recaída en pacientes con MM en respuesta completa tras trasplante autólogo.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, analítico y retrospectivo, realizado en 17 pacientes con MM incluidos en programa de autotrasplante de precursores hemopoéticos entre 2004-2005 el HUMS. Todos los pacientes habían recibido tratamiento de inducción con el esquema VBCMP/VBAD (x4), movilización y recolección de células CD34⁺ con factores de crecimiento y acondicionamiento con altas dosis de Melphalan. Se recolectaron y almacenaron congeladas a -80 °C, muestras de suero en los días 0, +4, +7, +21, +30, +60 y +90. Hemos analizado la concentración de CLL en el nefelómetro Bhering al que se le ha aplicado una tarjeta de lectura. La concentración de CLL se ha correlacionado con el subtipo de gammapatía monoclonal, número de CD34⁺ infundidas, tiempo hasta reconstitución inmune, administración de tratamiento con AM3-glycopeptical, infecciones en el periodo posttrasplante inmediato, tratamiento de mantenimiento y tiempo libre de progresión. Se aplicó estadística descriptiva, análisis comparativo ANOVA comparative test any análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier.

Resultados: 17 pacientes, mujeres: 47,0 %, edad media 63,2 años (38-72), IgG (46,1%), IgA (15,4%), cadenas ligeras (23,0%), nosecretor (7,7%), media de células CD34⁺ infundidas $5,39 \times 10^6/\text{kg}$ (2,24-18,8), tiempo hasta reconstitución inmune 15-17 días, cociente kappa/lambda en el día 0: 57,0 (CI95% 0,8,20,3), en el día +4: 37,3 (CI95% 0,1, 3,2), +7: 1,85 (CI95% 1, 3), +21 2,37 (CI95% 0,4, 2,0), +30 0,87 (CI95% 0,2, 0,9), +60 0,4 (0,2, 2,1) y +90 1,26 (CI95% 0,3, 2,9). Supervivencia libre de recaída 27,6 m (CI95% 9, 55), OS 59,0 m (CI95% 27, 76), 6 pacientes han fallecido por progresión. En el día +21 se observa correlación entre el cociente kappa/lambda y SLR
Comentarios: La determinación de CLL en el seguimiento de los pacientes con MM es un marcador muy útil y sensible para detectar recaída/progresión y para predecir SLR en los pacientes en situación de respuesta completa.

SEGUIMIENTO DE MARCADORES GENÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRAS RECIBIR TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

P-153

Fernández Guijarro M^[a], Martín Ramos ML^[a], Montejano L^[b], Montalbán MA^[b], Ferré E^[b], Flechoso F^[a], Padilla J^[a], Barreiro Miranda E^[a], Lahuerta Palacios JJ^[b]

^[a]Unidad de Genética. ^[b]Servicio de Hematología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: El estudio de alteraciones genéticas en Mieloma Múltiple (MM) ha contribuido a conocer la biología de la enfermedad y ha permitido categorizar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo. Sin embargo, son raros los estudios citogenéticos descritos en pacientes que han recibido tratamiento. Hemos realizado el seguimiento de marcadores citogenéticos encontrados al diagnóstico en 16 pacientes tras recibir tratamiento de inducción.

Objetivo: Evaluar la utilidad del seguimiento de marcadores citogenéticos y relacionarlos con la persistencia o no de infiltración plasmática.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 190 pacientes incluidos en el Protocolo de GEM2005. Los pacientes fueron clasificados como mayores de 65 años (randomizados en dos líneas de tratamiento) y menores de 65 años (randomizados en tres líneas). De los 190 pacientes estudiados al diagnóstico el 50% (n = 80) presentaron marcadores citogenéticos. De estos, solo en 16 hemos podido realizar el seguimiento; 10 fueron mujeres y 6 hombres, la edad media era de 59 años y la mediana de infiltración plasmática patológica (IPP) medida por citometría de flujo fue de 16,5% (rango: 0,75-55%). A todos los pacientes se les realiza el análisis de la FISH en células plasmáticas CD138⁺ purificadas mediante separador celular *AutoMac*, utilizando las sondas LSI Rb-1 (13q14), p53 (17p13), IgH (14q32) y sus partners más frecuentemente implicados.

Resultados: De los 16 pacientes estudiados con marcadores genéticos al diagnóstico, 10 eran menores de 65 años. De éstos el 80% mantuvieron los mismos marcadores que al diagnóstico, tanto de bajo como de alto riesgo. En los pacientes más viejos en el 67% también se detectaron las alteraciones vistas al diagnóstico. Con relación a la citometría de flujo se observó que, en aquellos pacientes en los que se mantenían los marcadores genéticos tras la inducción, la mediana de IPP descendió desde un 18% hasta un 3%. Sin embargo, en pacientes que consiguieron la remisión citogenética el descenso de la IPP fue mayor (0,3%).

Conclusiones: A la vista de nuestros resultados consideramos importante el seguimiento de marcadores genéticos para una mejor valoración de la respuesta al tratamiento pues: 1) El 75% de los pacientes estudiados mantuvieron los mismos marcadores. 2) Parece existir una correlación directa entre la persistencia de marcadores genéticos y la infiltración plasmática. Pacientes que mantuvieron los marcadores genéticos la infiltración no descendió del 3%.

El seguimiento de los marcadores nos permitirá conocer finalmente cuál es la mejor rama de tratamiento.

USO DEL PET EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. NUEVA CLASIFICACIÓN DURIE SALMON PLUS. EXPERIENCIA DE NUESTRO SERVICIO

P-152

Entrena L, Ramos C, Cabrera I, Jurado M
Servicio de Hematología y Medicina Nuclear.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad heterogénea que puede presentarse con diferente sintomatología. Con objetivo de estandarizar el tratamiento es esencial caracterizarla desde el diagnóstico. Con el creciente uso de la RMN, TC y PET, ha surgido una nueva clasificación para el MM, la Durie Salmon Plus, según el número de lesiones en RM y PET (I: 0-4 lesiones; II: 5-20 lesiones; III: > 20 lesiones).

Hasta el momento, la técnica Gold Standard era la serie ósea, pero hasta un 25% es negativa en presencia de lesiones y en las lesiones extramedulares la sensibilidad disminuye mucho.

La ventaja del PET frente TC y RMN, es que diferencia entre tejido necrótico, cambios posradioterapia, tejido cicatricial, lesiones nuevas y antiguas y otras lesiones como fibromas y lipomas. No da falsos negativos en la diferenciación de GMSI y MM, es especialmente útil en las recaídas y la única forma de evaluar el MM no secretor.

Los últimos estudios muestran así un papel complementario muy importante del PET en el MM desde un punto de vista anatómico y funcional.

Objetivos: Valorar el uso del PET en el MM comparándolo con otras técnicas de imagen.

Paciente, material y método: Estudio descriptivo de 13 pacientes afectados de MM y de las pruebas de imagen que se utilizaron en el diagnóstico y reevaluaciones.

Resultados: En los 13 pacientes con MM se realizó un total de 18 PET, 6 RMN y 20 TC. En todos se realizaron varias series óseas metastásicas y gammagrafías óseas.

Al comparar los resultados obtenidos, se comprobó una infravaloración del número de lesiones en 4 de los pacientes, con aparición de 18 lesiones nuevas, que supuso un cambio de estadio I a II y de remisión completa a estadio II en 2 pacientes, según la clasificación de Durie Salmon Plus.

En 4 el PET fue negativo, al igual que en el resto de pruebas complementarias.

En 4 el PET resultó negativo frente a la positividad en RMN y TC, comprobándose histológicamente que no existía infiltración mielomatosa en ninguno. En uno el PET sólo mostraba 2 lesiones activas frente a las 7 observadas en RMN. Esto confirmaría el problema del TC y RMN para el diagnóstico diferencial entre lesiones antiguas y activas.

Conclusiones: Es esencial integrar las nuevas técnicas de imagen en el diagnóstico y seguimiento del MM. La nueva clasificación Durie Salmon Plus integra PET y RMN para la clasificación del MM, fundamental de cara al pronóstico y tratamiento. Al igual que en el resto de estudios publicados, con nuestra serie de pacientes comprobamos que el PET resulta positivo en el 100% de los MM activos, aumentando de forma significativa el número de lesiones en muchos de ellos, lo que significó un cambio en la clasificación y actitud terapéutica. Además diferencia lesiones antiguas de activas, permitiendo, comprobado histológicamente la ausencia de infiltración mielomatosa, la abstención terapéutica.

INCIDENCIA DE LAS LESIONES OSTEOLÍTICAS MANDIBULARES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

P-154

Moreno MJ^[a], De Arriba B^[a], Jiménez C^[b], Oñate RE^[b], Cabrerizo MC^[b], Canteras M^[c], Vicente V^[a]

^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia.

^[b]Unidad Docente de Pacientes Especiales. Clínica Odontológica Universitaria de Murcia.

^[c]Unidad Docente de Estadística. Facultad de Medicina de Murcia

En los últimos años se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula asociado al uso de bisfosfonatos en pacientes con neoplasias. No se ha establecido una relación entre el desarrollo de esta complicación y la afectación previa de la mandíbula por el tumor; sin embargo, su incidencia es mayor en pacientes con MM, y podría sugerir que existe una especial predisposición en estos enfermos.

El **objetivo** de nuestro estudio fue analizar la incidencia y localización de lesiones óseas líticas en mandíbula en pacientes con MM en el momento del diagnóstico.

Material y métodos: Estudiamos de forma retrospectiva 48 pacientes (VH: 22/26) con una mediana de edad de 61 años (30-73 años) al diagnóstico o durante el tratamiento de 1.ª línea de MM. Las características de la serie eran (nº casos): 1) *Componente monoclonal* (CM) IgG: 48% (23), IgA: 25% (12), B₂ 27% (13), 2) *Serie ósea:* normal 15% (7), menos de cuatro regiones afectas 46% (22), cuatro o más regiones 29% (14) y no disponible en 5 casos. 3) *Estadio Durie-Salmon (D-S):* I 13% (6), II 31% (15) y III 56% (27); 4) *ISS:* I 27% (13), II 17% (8), III 39% (19), no disponible en 8 casos. El estudio de las lesiones osteolíticas de la mandíbula se realizó mediante inspección visual por un único examinador de la ortopantomografía realizada según la técnica estándar; la hemimandíbula se dividió en 10 regiones anatómicas (Rouviere) sobre las que se analizó la presencia o no de lesiones osteolíticas; para evitar contabilizar lesiones aparecidas en el contexto de la evolución del MM, se excluyeron los casos estudiados con posterioridad a la 1.ª progresión. El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados: La mandíbula se vio afectada con alguna lesión osteolítica en 28 pacientes (58%), y no observamos diferencias en la incidencia de lesiones al comparar la afectación mandibular derecha e izquierda. Identificamos 5 áreas anatómicas con una mayor frecuencia en la afectación por lesiones osteolíticas. No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la presencia o no de lesiones osteolíticas en mandíbula, con las variables tipo de componente monoclonal, afectación ósea por la serie ósea radiológica, estadio D-S o ISS.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que la afectación mandibular por lesiones osteolíticas es frecuente en enfermos con MM, afectando a más de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico, y refuerza las recomendaciones sobre su cuidado estomatológico.

EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES OSTEOLÍTICAS MANDIBULARES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN: ESTUDIO PILOTO

P-155

Oñate RE^[a], Jiménez C^[b], Moreno MJ^[b], De Arriba F^[b], Cabrerizo MC^[a], Canteras M^[a]
^[a]Unidad Docente de Pacientes Especiales. Clínica Odontológica Universitaria de Murcia. ^[b]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.
^[c]Unidad Docente de Estadística. Facultad de Medicina de Murcia

La aparición de cuadros de osteonecrosis de los maxilares en pacientes sometidos a terapia con bisfosfonatos, y su mayor incidencia en pacientes con MM, sugiere una predisposición en estos enfermos a padecer esta complicación. Esta circunstancia justifica el interés por conocer la afectación mandibular y la evolución de las lesiones óseas relacionadas con el MM.

El **objetivo** de nuestro estudio piloto ha sido valorar radiológicamente, la evolución de las lesiones osteolíticas en la mandíbula de pacientes con MM, tras ser sometidos a tratamiento de inducción por su enfermedad.

Material y métodos: Se han estudiado 10 pacientes con MM a los que se les realizó una valoración estomatológica, que incluye la realización de una radiografía panorámica de boca (OPG), al diagnóstico y tras el tratamiento de inducción como parte del estudio pretrasplante. En la segunda valoración todos los pacientes se encuentran en respuesta de su MM. Para la localización de lesiones óseas, se ha distribuido la hemimandíbula en 10 regiones anatómicas (Rouviere) y se ha contabilizado la presencia o ausencia de lesiones en dichas áreas. Todas las lecturas de las OPG han sido realizadas por el mismo profesional, al cual se calibró previamente, obteniendo un índice de concordancia Kappa de 0,87. El tratamiento estadístico de los datos obtenidos ha sido realizado con el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados: 1) El 90% de los enfermos (9/10) presentaba al menos una región afectada por lesiones osteolíticas, con un total de 66 zonas afectadas en la 1.ª revisión oral. En la 2.ª revisión fueron detectadas lesiones óseas, al menos una región hemimandibular, en 7 pacientes (70%), con un total de 54 zonas afectadas. 2) Al valorar la evolución de las lesiones en los pacientes hemos encontrado que el número de regiones afectadas disminuye en 5 casos (50%), se mantiene estable en 3 casos (30%), mientras que se incrementa en 2 (20%). 3) Al realizar el análisis inferencial (t^2 de Student para datos apareados y chi-cuadrado) de estos resultados, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones. Merece especial interés la imagen de una lesión lítica de gran tamaño, en un paciente sometido a tratamiento de primera línea con veicade-talidomida-dexametasona y bisfosfonatos que alcanzó remisión completa, en la que se aprecia en la 2.ª OPG, un aumento de radioopacidad de la lesión, asociado al aumento de grosor de la cortical mandibular.

Conclusión: Nuestro estudio piloto sugiere una mejoría de las lesiones osteolíticas de mandíbula tras el tratamiento de inducción en pacientes con MM.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

P-157

Rivas I, Rodrigo E, Muñoz I, Salvatierra G, López de la Guía A, Canales MA, Hernández D, Sanjurjo MJ, Martín Salces M, De Paz R, Hernández Navarro F
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La introducción de nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) ha mejorado el pronóstico de estos pacientes, especialmente en aquellos no candidatos a trasplante. Lógicamente, el perfil de seguridad de estos fármacos es diferente, lo que se debe tener en cuenta a la hora de la elección terapéutica de estos agentes.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la experiencia en nuestro centro con el empleo de la talidomida (TAL) en el tratamiento del MM, evaluando la toxicidad asociada a su administración.

Pacientes y métodos: Entre marzo/04 y mayo/08 33 pacientes, mediana de edad 65 años (intervalo 46-79) (H/M: 13/20) diagnosticados de MM han recibido tratamiento con TAL en el H.U. La Paz, tanto en monoterapia como tratamiento de mantenimiento (7 pacientes) como asociado a otros fármacos en diferentes líneas de tratamiento: en combinación con dexametasona (DEX) (12), diferentes regímenes quimioterápicos (7), DEX + quimioterapia (6). La dosis inicial fue de 100 mg/día en el 48,5% de los casos. El 54,5% de los casos no presentaba factores de riesgo tromboembólico.

Resultados: En 22 pacientes (66%) se observaron efectos secundarios, aunque sólo en 2 se suspendió el tratamiento por toxicidad, y en un 3.º fue necesaria la reducción de la dosis. La neuropatía fue el efecto secundario más frecuente (13 pacientes [39%] [6 grado I, 5 grado II, 1 grado III, 1 grado IV]), seguido de trombosis venosa profunda en 3 ([9,1%] [2 en tratamiento con TAL + DEX y otro con TAL + bortezomib + DEX]), neutropenia (2), rash (1); otros efectos secundarios (astenia, caquexia, anemia, pérdida de agudeza visual, descompensación cardiaca, bloqueo A-V, dolores osteomusculares, depresión...) se describieron en 11 pacientes. Ningún paciente presentó somnolencia o hipotiroidismo.

Conclusiones: El tratamiento con TAL en pacientes con MM se asocia a la aparición de efectos adversos en una proporción alta de pacientes, especialmente en terapia combinada. Sin embargo, en su mayoría son de grado leve a moderado, lo que no obliga a la suspensión del fármaco.

EXPERIENCIA CON LAS NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

P-156

Valencia SL, Knoue C, Hernández JM, Queizán JA, Olivier C, Fisac-Herrero RM, Fisac-Martín MP, Martínez M, Calmuntia MJ
 Servicio de Hematología. Hospital General de Segovia

La introducción de las nuevas terapias para el mieloma múltiple (MM) ha abierto en los últimos años muchas expectativas sobre el futuro de esta enfermedad. Analizamos nuestra experiencia sobre el uso de talidomida y bortezomib en MM en recaída, en el ámbito de un hospital de 2.º nivel.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 19 episodios de 1.ª o ulterior recaída de MM (17 pacientes) tratados con talidomida o bortezomib (en distintos esquemas de tratamiento, la mayoría con esteroides) desde 2004 hasta el 2007 en el Hospital General de Segovia. Un 85% de los tratamientos con talidomida y un 50% de los de bortezomib lo fueron en 2.ª línea, siendo el resto de 3.ª o 4.ª línea (p = NS). Ambos grupos de pacientes son homogéneos en cuanto a las principales características clinicobiológicas de valor pronóstico en el momento del diagnóstico.

Se analizó tipo de respuesta según criterios de Bladé, tiempo hasta la respuesta (TAR), duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de acontecimiento (SLE) y supervivencia global (SG) desde el inicio de la terapia de rescate. La toxicidad fue evaluada según criterios NCI v.3.0. Estadísticos: Tablas de contingencia test chi-cuadrado (corrección Fisher) y test no-paramétricos para comparación de medias. Análisis de tiempos por Kaplan-Meier (comparación por test log-rank y Breslow).

Resultados: Un 42,9% de los pacientes tratados con talidomida alcanzaron respuesta global (remisión completa (RC) + respuesta parcial (RP)) vs. 66,7% de los tratados con bortezomib (p = NS). El porcentaje de RC fue mayor con la talidomida (14,3% vs. 8,3%; p = NS). El TAR fue similar con ambos tratamientos (2,83 m vs. 2,13 m; p = NS). La DR y SLE en los pacientes con talidomida fueron mayores que las del grupo de bortezomib de forma no significativa (DR: 9 m vs. 4,5 m (p = NS); SLE: 6,53 vs. 5,1 (p = NS). La SG de ambos grupos no fue estadísticamente diferente, pero fue menor en los tratados con talidomida (21,43 m vs. 38,63 m; p = NS).

En todos los episodios se observó toxicidad hematológica. Cuando analizamos los porcentajes de toxicidad grave (3 o 4) no encontramos diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los tres parámetros (anemia: 14,3% vs. 25%, p = NS; leucopenia: 37,5% vs. 35%, p = NS; trombopenia: 37,5% vs. 35%, p = NS).

La toxicidad neurológica periférica (NP) fue mayor en el grupo del bortezomib (57,2% vs. 91,72%, p = 0,053). Al analizar sólo la toxicidad grave (3 y 4) las diferencias se mantuvieron (14,3% vs. 50%) de forma no significativa. No se observó NP dolorosa grave en ninguno de los dos grupos, siendo sensitiva en todos los casos. No se registraron infecciones graves, siendo las leves similares en ambos grupos (57,1% vs. 75%; p = NS).

Conclusión: La utilización de talidomida y/o bortezomib es factible en hospitales de 2.º nivel, produciendo resultados similares a los comunicados en grandes series.

TALIDOMIDA POSTRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

P-158

Breaña J, Ríos P, Pérez G, Trujillo M, Jover S, Mesa C, Hernanz N, Marrero C, Cabello A, Bello T, Pecos P, León A, Herrera M, Oliva A, Ríos M, Sánchez A, García-Talavera J
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple (MM) que progresan después de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es malo. En los últimos años han surgido fármacos inmunomoduladores capaces de conseguir respuestas en estos pacientes. La talidomida pertenece a este grupo y consigue aumentar la supervivencia en estos pacientes.

Objetivo: Valorar de forma retrospectiva la respuesta obtenida en pacientes diagnosticados de MM que han recibido talidomida sola o en combinación después de TAPH.

Material y métodos: Desde marzo de 2001 hemos tratado 22 pacientes post-TAPH, 15 por progresión de enfermedad y 8 por mala respuesta al TAPH (respuesta inferior a muy buena respuesta parcial [VGPR]). En la mayoría se asoció dexametasona (n = 16) y ciclofosfamida en sólo 2 (TaCidex). Inicialmente intentamos alcanzar dosis máxima de 800 mg diarios. Posteriormente se decidió ajustar a la dosis mínima efectiva.

Resultados: De los 15 pacientes tratados por progresión, 13 alcanzaron algún tipo de respuesta (RC [n = 2], RCH [n = 2], RP [n = 6], RM [n = 3]), progresión (n = 1) y otro no valorable. De los 8 tratados por mala respuesta al TAPH, 2 alcanzaron RCH, 1 RP, 2 RM, 2 EE y 1 no valorable. La duración mediana del tratamiento con talidomida fue de 24 meses. Tras una respuesta inicial ocho han progresado. Con una mediana de seguimiento desde el TAPH de 35 meses, 4 han fallecido por progresión y 4 más por causas no atribuibles directamente a su enfermedad (1 muerte súbita, 1 Cán. pulmón, 1 cardiovascular y otro por autolisis). Cuatro pacientes han abandonado tratamiento por efectos secundarios: neuropatía periférica, rash, alteraciones del estado de ánimo o astenia en grados 2-3 la mayoría.

Conclusiones: La talidomida consigue respuestas parciales y completas mantenidas en el tiempo.

Su uso asociado a dexametasona logra mejores resultados.

Los efectos secundarios observados en nuestros pacientes fueron tolerables.

INTERFERÓN ALFA-2B CONJUGADO CON POLIETILENGLICOL (PEGINTRON®) S.C. EN DOSIS ÚNICA SEMANAL COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO POST-TASPE EN MIELOMA MÚLTIPLE: ANÁLISIS INTERMEDIO DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN 34 PACIENTES

P-159

Alegre A¹, Aguado B², García-Laraña B³, García-Escribano FL⁴, Mateos MV⁵, Lahuerta JJ⁶, San Miguel JF⁷
 Servicio de Hematología. ¹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Hospital Clínico Universitario. Salamanca. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción: Para incrementar la duración de las respuestas se han empleado diferentes estrategias de mantenimiento en MM. En metanálisis el IFN estándar mostró una diferencia de SLE de unos 6 meses respecto a grupo control siendo uno de sus inconvenientes la tolerancia y la administración continua de varias dosis semanales. Para intentar obviarlos y mejorar los resultados conocidos se está realizando un estudio fase II, abierto, no comparativo, multicéntrico, con interferón- α 2b conjugado con polietilenglicol en administración única semanal en pacientes con MM con respuesta en la etapa post-TASPE.

Pacientes y métodos: Entre 05/2003 y 03/2007, se incluyeron 34 pacientes con MM, 64% m y 36% h con una mediana de edad de 57 años (44-65). Todos recibieron Pegintron® (Schering Plough, USA) una vez a la semana de forma subcutánea como tratamiento de mantenimiento después de respuesta favorable post-TASPE. La dosis inicial fue de 15 mcg/semana x 2 semanas, siendo aumentada a 25 mcg/semana y 35 mcg/semana también por dos semanas. La dosis final fue adaptada según la tolerancia clínica y hematológica. El tratamiento de mantenimiento se mantiene hasta 5 años después del trasplante o hasta toxicidad, recidiva o progresión.

Resultados: La mediana de tiempo desde el trasplante al tratamiento fue de 4 m (1-12). La mediana de dosis de Pegintron® fue de 15 mcg/semana. 19 pacientes (55%) suspendieron el tratamiento 13 (38%) por progresión, 3 (7%) por toxicidad y 3 (7%) por abandono o pérdida. Mediana de SLP post-TASPE 38 m. En el momento del análisis sólo un paciente había fallecido por progresión. 15 pacientes (45%) continúan el tratamiento manteniendo la respuesta clínica, con una mediana de duración de 26 meses (11-58). Respecto a la toxicidad: sólo se objetivó un SAE severo (TVP en subclavia). Los efectos adversos más observados fueron citopenias 45%, \geq grado II en 11 casos (32%) y los extrahematológicos 75%, \geq grado II en 16 casos (47%), sobre todo astenia, síntomas pseudogripales, eritema en punción, en general reversibles tras reducción de dosis. Un paciente (2,9%) suspendió el tratamiento rash-prurito IV.

Conclusiones y comentarios: Aunque se precisa de mayor seguimiento para evaluar los objetivos en términos de mantenimiento de respuesta, el tratamiento con una dosis semanal de Pegintron® s.c. es bien tolerado como mantenimiento tras TASPE en MM. No se observaron efectos adversos mayores y no hubo impacto negativo en el injerto. El Pegintron® se puede ser una alternativa al interferón estándar con la principal ventaja de una terapia simple con una dosis semanal. Se precisa mayor casuística y seguimiento en esta etapa de la terapia del MM en la que han de valorarse también otros agentes como son los esteroides, la talidomida, el bortezomib o la lenalidomida.

COMBINACIÓN DE BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECAÍDA: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

P-161

Rodrigo E, Muñoz I, Rivas I, López de la Guía A, Reinoso F, Romero E, Canales MA, Martín Salces M, De Paz R, Hernández Navarro F
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La introducción de bortezomib ha supuesto un cambio notable en el manejo de los pacientes con mieloma múltiple (MM) refractario o en recaída, lo que ha supuesto en la actualidad su aplicación a tratamientos de primera línea.

Objetivo: Nuestro objetivo ha sido analizar la eficacia y tolerancia del tratamiento con bortezomib y dexametasona en pacientes con MM refractario o en recaída.

Pacientes y métodos: En los últimos 5 años, han recibido bortezomib en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz 57 pacientes, de los cuales 32 recibieron el esquema bortezomib más dexametasona. Se han excluido los pacientes que recibieron otros regímenes o bortezomib en monoterapia. Por tanto, evaluamos nuestra experiencia en 32 pacientes, con mediana de edad de 67 años (intervalo 53-85). El esquema previsto era administrar 3 ciclos de bortezomib asociado a dexametasona, en 2.º o posteriores líneas de tratamiento, con reevaluación tras el 4.º y 8.º ciclo. Se administró en 2.ª línea en 17 pacientes, 9 en 3.ª línea, 4 en 4.ª línea, y como 5.ª y 6.ª línea en 2. La mediana de ciclos recibidos fue de 6 (intervalo 1-10).

Resultados: De los 32 pacientes, 7 reciben menos de 4 ciclos: en 4 se suspende por intolerancia, 2 fallecen y 1 progresa, por lo que se decide cambio de tratamiento. De los 25 pacientes reevaluados al 4.º ciclo, 22 alcanzan respuesta: 3 MBRP, 19 respuesta parcial (RP) y 3 progresan. Sólo 10 pacientes reciben los 8 ciclos previstos, alcanzando RP 7 mientras los 3 restantes se encuentran en progresión al final del tratamiento. La mayoría de los pacientes (24) experimentaron efectos secundarios durante el tratamiento, siendo los más frecuentes toxicidad gastrointestinal (11), trombopenia (17), neuropatía (18, en 9 de ellos grado I), hepatotoxicidad (3), reactivación de virus herpes zóster (4), neutropenia (2) e hiperglucemia (1). En 8 pacientes fue necesaria la reducción de la dosis, 9 sufrieron retrasos del tratamiento y en 14 fue necesaria la suspensión por intolerancia.

Conclusiones: El tratamiento con bortezomib asociado a dexametasona, es una aceptable opción en pacientes con MM refractario o en recaída, teniendo en cuenta que en la mitad de los casos en nuestra experiencia han recibido al menos 2 líneas de tratamiento previas. Es importante conseguir el manejo adecuado de sus efectos secundarios al tratarse de una población de edad avanzada.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BORTEZOMIB MÁS DEXAMETASONA EN PACIENTES AFECTOS DE PLASMOCIOMAS

P-160

García-Sánchez R, Saldaña R, Caparrós I, Gallardo AI, Campos A, Queipo de Llano MP, Moreno MJ, Pérez I, De la Torre S, Del Castillo S, Ramírez G
 Servicio de Hematología.
 Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Introducción: El 15-20% de los pacientes afectados de mieloma múltiple (MM) presentan plasmocitomas al diagnóstico y un 15% adicional lo desarrolla a lo largo de la enfermedad. En menos del 5%, la enfermedad se presenta como plasmocitoma sin criterios de MM.

Material y método: Desde noviembre de 2004 a mayo de 2008, 37 pacientes con MM refractario o en recaída han sido tratados en nuestro centro con bortezomib más dexametasona, 7 de ellos (19%) presentaban plasmocitomas al inicio del tratamiento (4 de éstos no reunían criterios de MM). Las características de estos pacientes están recogidas en la tabla I. La respuesta al tratamiento fue valorada de acuerdo a los criterios de la EBMT y la toxicidad según los criterios de la OMS.

Resultados: La tasa de respuesta global fue del 71,4%. 3 de ellos (42,8%) alcanzaron RC, 1 RP (14,3%), 1 RM y 2 progresaron (28,6%). La mediana de ciclos recibidos fue de 5 (rango 2-8). La toxicidad hematológica se limitó a trombopenia en 3 pacientes (2 grado I y 1 grado II) y la neurológica a neuropatía en 3 pacientes (1 grado I y 2 grado II). 4 pacientes (57,1%) presentaron infección por virus herpes zóster.

Conclusiones: Bortezomib en monoterapia o en combinación ha demostrado actividad en el tratamiento de plasmocitomas extramedulares. En nuestra serie la tasa de respuestas es elevada sin toxicidad severa.

Tabla I. Características de los pacientes al inicio del tratamiento.

N	Edad/sexo	Componente M	CPMO	B2M	LDH	Localización
1	57/V	Ig G K	3	1,9	330	D11
2	59/V	Ig A	6	2,2	167	Costal
3	46/V	Ig G K	2	2,3	145	D8-ilíaco
4	68/V	Ig G K	10	4,5	253	Eternal
5	70/V	Ig A	1	2,7	231	Sacro-calota
6	61/V	C ligeras L	NR	3,6	125	Costal
7	63/M	C ligeras L	40	4,8	206	Frontoparietal

BORTEZOMIB-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE. TRATAMIENTO DE SEGUNDA Y POSTERIORES LÍNEAS

P-162

García-Montero MO¹, García-Sánchez R², Cuesta MA³, Almagro M⁴, López JA⁵, Domínguez B⁶, Durán M⁷, Sánchez A⁸, Heiniger AI⁹, Ramírez G¹⁰, Jurado M¹¹, Alcalá A¹², Gracia A¹³
¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ³Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ⁴Complejo Hospitalario de Jaén. ⁵Complejo Hospitalario Torredárdenas, Almería

Introducción: Bortezomib es un inhibidor del proteosoma que ha mostrado respuestas con duración aceptable en pacientes con mieloma múltiple (MM) previamente tratados, tanto en monoterapia como asociado a dexametasona, sin excesiva toxicidad. Los últimos estudios publicados muestran una tasa de remisiones del 43% en pacientes que han recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento.

Objetivos: Analizar el índice de respuestas de la combinación bortezomib-dexametasona en pacientes con MM refractario y/o en recaída, así como la evaluación de la toxicidad asociada al fármaco y la tasa de supervivencia global.

Pacientes y métodos: Analizamos 150 pacientes diagnosticados de MM en hospitales de Andalucía Oriental, y tratados con bortezomib (1,3 mg/m² iv, los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo, cada 3 semanas) y dexametasona (40 mg/d v.o. los mismos días) desde noviembre de 2004 hasta enero de 2008. La mediana de edad al diagnóstico es 60,5 (rango 36-74 años). Los marcadores pronósticos al diagnóstico fueron: b2m > 3,5 en el 34% de los pacientes; albúmina < 3,5 en 19,3%. Al diagnóstico, la mediana de células plasmáticas en médula ósea fue 27%, con plasmocitomas en 19,3% de los pacientes y hallándose un 16,6%, 25,3% y 58% de los enfermos en estadio I, II y III, respectivamente. La mediana de líneas de tratamiento fue 2 (rango 1-7), incluido autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en un 29,3% de los casos.

Resultados: Los pacientes han sido evaluados según los criterios de respuesta de la EBMT, obteniéndose los siguientes resultados: al 4.º ciclo, se evalúan 120 pacientes con respuesta completa (RC) en 10,8% de los casos, respuesta casi-completa (RcC) en 19,2%, respuesta parcial (RP) en 39,2%, respuesta menor (RM) en 2,5%, enfermedad estable (EE) en 8,3% y progresión en 10,8%. Completan 8 ciclos de tratamiento 86 pacientes, con las siguientes respuestas: RC en 26,7%, RcC en 20,9%, RP en 13,9%, RM en 3,5%, EE en 3,5% y progresión en 8,1%. La evaluación de la respuesta de los pacientes que han acabado el tratamiento se detalla en la siguiente tabla:

Respuesta	4.º ciclo (n: 86)	8.º ciclo (n: 86)
RC	9,3%	27,9%
RcC	22%	20,9%
RP	37,2%	12,8%
RM	3,5%	3,4%
EE	8,1%	3,4%
Progresión	6,9%	8,1%

La supervivencia global, tras 38 meses de seguimiento, es 66,6%. Presentaron toxicidad grado 3-4 (OMS): neuropatía 22% (suspensión del tratamiento en el 6%); trombopenia 9,3%; gastrointestinal 4%; VVZ 8%. El 33% de los pacientes necesitaron reducción de dosis de bortezomib y el 10% reducción de dexametasona.

Conclusiones: Bortezomib es un fármaco eficaz en el tratamiento de 2.ª o posteriores líneas para pacientes con MM mostrando una toxicidad aceptable. Las tasas de respuesta, de toxicidad asociada al tratamiento y de supervivencia global en nuestra serie son similares a las descritas.

BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**P-163**Rodríguez JN, Moreno MV, Martín E, Diéguez JC, Quesada JA, Chacón A, Romero MJ, Gómez K, Amian A, Fernández-Jurado A
Servicio de Hematología. Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva**Introducción:** La combinación de BZ y DEX es una opción importante en el tratamiento del MM en recaída y refractario. Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de 25 pacientes con dicho protocolo.**Pacientes y método:** Se han estudiado 25 pacientes, 15 varones y 10 mujeres, edad media 63,7 años (44-83). Los subtipos de MM fueron: IgA 9; IgG 12; y cadenas ligeras 4. La media de tratamientos previos fue 1,6 (1-5). La situación de la enfermedad al inicio del protocolo fue: recaída 5; progresión 11; respuesta no satisfactoria al tratamiento previo 9 casos. El esquema de tratamiento fue 8 ciclos + 2 de consolidación con BZ 1,3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11 y DEX 20 mg/día (el de BZ y el siguiente). Se redujo un 50% la dosis de BZ en el primer ciclo de los pacientes con insuficiencia renal. Se administró radioterapia adyuvante a los pacientes con plasmocitoma que lo precisaron.**Resultados:** El número total de ciclos administrados fue de 115, media 4,6 (1-10; mediana 4). En 4 pacientes se redujo la dosis por insuficiencia renal y en otros 2 (en ciclos posteriores) por trombocitopenia. Sólo el 20% de los pacientes completaron el esquema inicial de tratamiento y sólo el 12% completaron tratamiento y consolidación. El número medio de visitas en el primer ciclo (n = 21) fue de 2,1 (1-4; mediana 2) y en ciclos sucesivos (n = 18) 1,3 (1-2; mediana 1). Tres pacientes recibieron radioterapia adyuvante. Un 84% de pacientes experimentaron efectos secundarios: citopenias (28% trombocitopenia, un paciente falleció por hemorragia cerebral durante trombocitopenia grado 4; 8% neutropenia); parestesias 28%; síndrome febril 24%; dolor no relacionable con su MM o neuropatía 20%; astenia 16%; hipotensión 16%; edemas 12%; y otros (<10%): herpes zóster, estreñimiento e inestabilidad de la marcha. Diez pacientes (40%) respondieron (8 RC y 2 RP), otros 10 pacientes no y 5 no fueron evaluables. El número medio de ciclos hasta respuesta fue de 3,8 (2-8; mediana 2,5). Ningún paciente con plasmocitoma (n = 5) respondió y sólo uno mostró enfermedad estable con el tratamiento. Ningún paciente trasplantado previamente a BZ+DEX (2 auto y 1 mini-alo) respondió. La supervivencia global de los pacientes con este protocolo fue de 7,8 meses (0,5-33+; mediana 3). La supervivencia de los que respondieron fue de 14,3 meses (1,5-33+; mediana 9,5) y la de los pacientes que finalizaron el tratamiento fue de 22,2 meses (14-32,6+; mediana 19,3).**Conclusiones:** 1. La respuesta global de los pacientes de nuestro grupo ha sido menor que la publicada. 2. La mayor parte de pacientes experimentan efectos secundarios leves si exceptuamos la trombocitopenia. 3. No hemos observado respuesta en los pacientes con plasmocitoma o en aquellos que habían recibido un trasplante previamente.**LENALIDOMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO. ANÁLISIS PRELIMINAR EN 12 PACIENTES****P-165**Cánovas A, Barreiro G, Alonso JJ
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)**Introducción y objetivos:** La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador, análogo de la talidomida pero con mayor potencia y diferente perfil de toxicidad, que ha mostrado su actividad en mieloma múltiple (MM) en recaída o refractario. En España está comercializada desde enero de 2008 por lo que existe todavía poca experiencia fuera de determinados ensayos clínicos.**Objetivo:** Comunicar nuestra experiencia con lenalidomida asociada a dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractarios tratados desde enero de 2007.**Pacientes y métodos:** Los primeros 7 pacientes, tratados antes de 2008, recibieron lenalidomida a través del programa de uso compasivo y los 5 últimos, cuando el fármaco estaba ya comercializado. Debían presentar MM en recaída o refractariedad después de al menos 2 pautas de tratamiento previo y recibían la dosis habitual de 25 mg/día durante 21 días cada 4 semanas. La dexametasona se administró a dosis bajas (40 mg semanal) para mejorar la tolerancia a la misma y como profilaxis anti-trombótica recibieron enoxaparina a dosis de 40 mg/día. Se consideraron valorables para la respuesta los que habían completado al menos un ciclo y los criterios de la misma fueron los de la EBMT. Métodos estadísticos: prueba exacta de Fisher, *log rank test* y tablas de Kaplan-Meier.**Resultados:** Se trataron 12 pacientes, 5 mujeres y 7 varones con edad media de 69 años (52-80). El número medio de tratamientos previos era de 5 (2-13) y el tiempo medio desde el diagnóstico de 6 años (0,3-14). Cinco pacientes estaban en progresión y siete eran recaídas. Los 12 habían recibido bortezomib previo, 4 talidomida y ocho, TASPE previo, dos de ellos doble. Nueve fueron valorables para la respuesta. De los tres restantes, dos aún no han completado un ciclo de tratamiento y uno lo suspendió precozmente por angioedema facial. Respuestas: RC 1 (11%), RP 6 (67%) EE 1 (11%) PROG 1 (11%). Mediana de tiempo hasta fallo del tratamiento (TFT): 6 meses. Evaluación de la respuesta: No son significativas para la obtención de la misma, el sexo, la edad ni el motivo del tratamiento (recaída o refractariedad). En cuanto al TFT: tendencia a mayor TFT en las mujeres (LRT:p:0,1); motivo del tratamiento: n.s. Con una mediana de observación de 5,5 meses, todos los pacientes están vivos. Toxicidad: Neutropenia grado 3: 6 pacientes y grado 4: 3 pacientes (75%); 6 (50%) precisaron G-CSF. Trombocitopenia grado 3: 4, grado 4: 1 (41%); 6 (50%) precisaron EPO. Reducciones de dosis por neutro o trombocitopenia: 42%. Un paciente presentó un angioedema facial. No hubo otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o más. No se dio ningún caso de TVP/TEP ni de neutropenia febril.**Conclusiones:** Aunque el seguimiento es corto, nuestros datos son concordantes con lo referido en cuanto a efectividad de lenalidomida en MM en recaída o refractario. La mayor toxicidad hematológica puede deberse al número más elevado de tratamientos previos y a la mayor edad media de nuestros pacientes.**TRATAMIENTO COMBINADO DE LENALIDOMIDA CON CICLOFOSFAMIDA Y DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O PROGRESIÓN. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO****P-164**De Miguel D, Gil-Fernández JJ, García-Suárez J, Pascual T, Martín Y, Magro E, Calero Ma, Burgalata C
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)**Introducción:** La combinación de lenalidomida con dexametasona ha demostrado su utilidad en pacientes con Mieloma múltiple (MM) en recaída o progresión. El empleo de ciclofosfamida (CFM) asociada al régimen estándar de lenalidomida ha conseguido buenas respuestas sin aumentar excesivamente la toxicidad.**Objetivos:** 1) Evaluar la respuesta del régimen combinado. 2) Valorar el perfil de toxicidad. 3) Definir el grupo de pacientes candidatas a su empleo.**Material y métodos:** Se registraron 10 pacientes en los que se ha empleado lenalidomida en regímenes combinados. En dos pacientes se empleó dentro de un ensayo clínico y en los demás dentro de la indicación.**Resultados:** Mediana de edad 55 años (22-72), 6 hombres. El tipo de MM: 4 Bence-Jones, 4 IgG, 2 IgA. La mediana de líneas de tratamiento previo fue de dos (1-4). 8 pacientes habían recibido bortezomib, 6 TASPE, 8 poliQTy 2 talidomida previamente. 4 pacientes mostraron plasmocitomas extramedulares, uno desarrolló una leucemia de células plasmáticas y 3 presentaron amiloidosis asociada. En 3 pacientes el Acl. de creatinina estaba 30-50 mL/min. La dosis inicial de lenalidomida fue de 25 mg/d v.o. x 21 días (salvo en insuficiencia renal en que se redujo a 15/10 mg). Todos recibieron dexametasona (20/40 mg v.o. D1-4, 12-17), y CFM 300 mg/m² D1, 7, 15 v.o. Todos recibieron profilaxis con HBPM, en función del Acl. de creatinina; excepto dos que por circunstancias especiales (HDA, amiloidosis gastrointestinal, trombopenia grado 3) recibieron AAS 100 mg/d v.o. En el momento de recoger los datos, sólo dos pacientes habían finalizado el tratamiento: Paciente n.º 1, progresó tras 3 ciclos de lenalidomida, recibiendo previamente 2 líneas de QT, incluida talidomida. Paciente n.º 2, tras 2 líneas previas a la lenalidomida (incluyendo TASPE) progresó localmente como plasmocitoma sacro a los 3 meses de finalizar la lenalidomida. Recibió RT local, y a los 5 meses hizo una recaída sistémica con plasmocitomas en serosas, falleciendo al mes. La toxicidad en los pacientes evaluables fue: 1) fiebre no neutropénica durante la toma del tratamiento en 2 pacientes; 2) neutropenia G3-4 en 2 pacientes que obligó al empleo de G-CSF, y a retrasar el tratamiento en uno de ellos, junto con reducción de dosis. 3) Trombopenia G3-4 en 2 pacientes. No se ha registrado ningún episodio trombótico ni hemorrágico grave, ni más efectos adversos en los pacientes con insuficiencia renal.**Conclusiones:** Es necesario mayor tiempo de seguimiento para valorar la respuesta. La tolerancia a la combinación de fármacos es aceptable, siendo la mielosupresión el efecto adverso más frecuente, pudiendo manejarse de modo ambulatorio. La respuesta al tratamiento es rápida, observándose desde el primer mes. Está por definir el n.º de ciclos que deben emplearse y las dosis óptimas de los fármacos con los que se combina la lenalidomida.**ANÁLISIS TRANSVERSAL DE PACIENTES TRATADOS CON LENALIDOMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECAÍDA DE FORMA COMPASIVA. RESULTADOS CLÍNICOS EN 72 PACIENTES****P-166**Alegre A, Aguado B, Ríos E, Cánovas A, Ibáñez A, Nicolás JN, Menchaca C, Vercher J, González AP, Arilla MJ, Ramírez G, Pérez R, Asensio A, Aguilar C, Ansó V, Calvo JM, Casanova M, Fuentes M, Girdano P, Guzmán JL, López A, Martínez J, Olalla JI, Oriol A, Osorio S, Ríos F, Villalón L, Petit J, De la Serna J, García-Escribano JL
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid**Introducción y objetivos:** La lenalidomida (Revlimid®) es un nuevo agente recientemente autorizado para MM en recaída/progresión. Con objeto de recoger la experiencia alcanzada con lenalidomida, el grupo GEM-PETHEMA, está realizando un análisis transversal de casos tratados de modo compasivo, antes de su aprobación. Se presentan los resultados iniciales.**Material y métodos:** Análisis transversal y retrospectivo, multicéntrico, de casos tratados hasta 12-2007, de forma compasiva, en MM refractario o recaída, fuera de ensayos clínicos. La decisión de tratar a estos pacientes fue anterior e independiente de la decisión de realizar el presente análisis y dependió únicamente del criterio clínico de los médicos responsables. Los pacientes incluidos debían tener al menos una evaluación de respuesta.**Resultados:** Se han recogido los datos de 72 pacientes. 59 se incluyen en el análisis general por presentar al menos una evaluación de respuesta. La edad media es 64,5 a (38-81); 30 h y 29 m. La mediana del n.º de líneas de tratamiento previo recibido es 4 (1-8). 21 pacientes (35,6%) habían recibido talidomida; 52 (88,1%) bortezomib; 15 y (25,4%) pacientes presentaban plasmocitomas extra medulares. La dosis media de lenalidomida recibida fue 22,8 mg (±4,8); 46 (78,0%) recibieron la dosis y pauta estándar (25 mg/día, 21 d., cada 4 semanas) y 13 (22,0%) recibieron menos dosis y/o pautas diferentes. 53 (89,8%) pacientes recibieron dexametasona junto con lenalidomida (dosis media de Dex 64,91 mg/s). Se realizó profilaxis de TVP/EP en 47 (79,7%) casos: 4 (8,3%) recibieron ACO, 16 (33,3%) AAS y 28 (58,3%) HBPM. La respuesta global fue: 1 (1,7%) RCs, 4 RC (6,8%), 7 MBRP (11,9%), 24 RP (40,7%), 15 EE (25,4%), 3 EP (5,1%), 5 NV (8,5%). Por subgrupos: la respuesta fue favorable en el 52,4% de los pacientes que recibieron talidomida previa al tratamiento, en el 57,6% de los que recibieron bortezomib y en el 46,7% de los pacientes con plasmocitomas extramedulares. La duración del tratamiento media fue de 220,2 días (±137,9). En el momento de realizar este análisis, 26 (44,1%) pacientes siguen en tratamiento. Toxicidad: neutropenia, 31 (52,5%) (grado III/IV 45%); trombopenia, 28 (47,5%); TVP, 1 (1,7%); rash 2 (3%); fiebre neutropénica 4 (6,8%) [hospitalización grado IV, 1 (1,7%)]; otros, 8 (13,6%). No se registró ningún caso de EP.**Conclusiones y comentarios:** Los resultados de este análisis confirman la eficacia de la lenalidomida en pacientes con MM refractario o en recaída/progresión con un alto porcentaje de respuestas objetivas, independientemente de la edad y las terapias previas. En la mayoría de los casos este agente se asoció con dexametasona oral y resultó también eficaz en casos de plasmocitomas extramedulares. La mielosupresión fue la toxicidad más relevante, sin repercusión clínica notable y siendo reversible con el ajuste de dosis.

BORTEZOMIB EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISCRASIAS SANGUÍNEAS CON INSUFICIENCIA RENAL SEVERA**P-167**

Caballero-Velázquez T^[a], Mateos MV^[a], Lerma JL^[b], Martín A^[b], Taberero JM^[b], Sebastián E^[b], Graciani I^[a], López L^[a], San Miguel JF^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Nefrología.
 Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Introducción: Un 20-30% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) presentan insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, siendo considerado un factor pronóstico adverso y, en un 10% el deterioro de la función renal es severo con necesidad de diálisis. El esquema VAD ha sido clásicamente el esquema de tratamiento estándar por no precisar ajuste de acuerdo a la función renal, si bien la recuperación de la misma es infrecuente. Bortezomib (Bz), a través de la inhibición del NF- κ B tiene una acción directa sobre la fibrosis y la inflamación glomerular de los riñones de pacientes con MM, lo que hace que resulte atractivo su uso en pacientes con discrasia de células plasmáticas e insuficiencia renal.

Objetivos: 1. Determinar la eficacia terapéutica de Bz en 5 pacientes con discrasias de células plasmáticas y afectación renal. 2. Analizar la evolución de la función renal a lo largo del tratamiento.

Material y métodos: 5 pacientes con discrasia de células plasmáticas e insuficiencia renal fueron diagnosticados desde Enero 2007 hasta abril 2008. Edad media: 63 años. Distribución de patología y sexo: 3 varones con MM (2 Ig G kappa, 1 Ig A lambda), 2 mujeres (1 enfermedad de cadenas ligeras kappa y 1 con amiloidosis primaria -AL-). Todos los pacientes recibieron Bz a dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11, no precisando ajuste de dosis, seguido de diez días de descanso en combinación con dexametasona 20 mg el mismo día y el día después. Se monitorizó la función renal y los parámetros hematológicos durante el periodo de seguimiento.

Resultados: 4 pacientes a largo de su evolución precisaron diálisis, bien por fallo multiorgánico (2 casos), bien por insuficiencia renal avanzada desde el diagnóstico (enfermedad de cadenas ligeras, MM Ig A kappa). Todos los pacientes consiguieron recuperar la función renal tras una mediana de dos ciclos y llegaron a hacerse independientes de la diálisis tras una mediana de 4 ciclos. La toxicidad hematológica y no hematológica fue similar a la previamente comunicada en otros estudios en pacientes con función renal normal. Todos los pacientes tienen función renal independiente de diálisis y permanecen vivos en el momento actual.

Conclusiones: 1. Bortezomib es eficaz en pacientes con discrasias de células plasmáticas, sin necesidad de ajuste de dosis y la tolerancia es buena. 2. Aunque se desconoce su mecanismo de acción a nivel renal, su efecto antiproliferativo a nivel mesangial podría beneficiar la evolución de la nefropatía asociada. 3. El tratamiento precoz de estos pacientes con insuficiencia renal asociada permitirá controlar la enfermedad y recuperar la función renal.

MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA TRAS QUIMIOTERAPIA CON AGENTES ALQUILANTES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**P-169**

Tolosa A, Ribas P, Andreu R, Pla A, Sayas MJ, Juan ML, Pedreño M, Yagüe N, Cejalvo MJ, Ferrer S, Rafecas J
 Servicio de Hematología. Hospital Dr. Peset. Valencia

Introducción: En pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico la combinación de quimioterapia a altas dosis que incluye agentes alquilantes (VBMCP/VBAD) seguido de intensificación y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ATPH) ha demostrado ser altamente eficaz.

Objetivos: Analizar el impacto de la quimioterapia de primera línea con agentes alquilantes sobre la recolección de progenitores hematopoyéticos (CPS) en función de la movilización empleada.

Material y métodos: Evaluamos 28 pacientes de nuestro centro (16 hombres) menores de 70 años que recibieron quimioterapia de inducción según protocolo PETHEMA GEM-00 entre 1998-2006 (VBMCP/VBAD, 4 ciclos). El régimen de movilización consistió en factores de crecimiento a altas dosis (20 microg/kg/sc/día) durante 5 días y/o ciclofosfamida (1,5 g/m²) i.v. el día 1 seguido de factores de crecimiento (5 microg/kg/sc/día) hasta el final de recolección. Se consideró como respuesta efectiva la recolección de más de 1,5 x 10⁶ células CD34⁺/kg.

Resultados: La edad mediana fue de 60 años (rango, 46-69). La mediana de tiempo entre diagnóstico y movilización fue de 4 meses (rango, 3,5-10 meses). El estado de la enfermedad tras 4.º ciclo fue remisión completa (RC) en 5 casos (3 con inmunofijación negativa) y 23 pacientes en remisión parcial (RP). La mediana de células CD34⁺ recogidas fue 2,38 x 10⁶/kg (rango 0,07-9,9). La mediana de aféresis fue de 3 (rango, 2-5). En 20 pacientes (71%) se consiguió una movilización efectiva. El estado de la enfermedad no influyó en la recolección (80% de movilizaciones efectivas en pacientes en RC y 69% en RP). Cuatro de los ocho pacientes con pobre respuesta a la movilización, fueron sometidos a una segunda movilización (3 con ciclofosfamida más G-CSF y 1 con altas dosis de G-CSF) con una mediana de células CD34⁺ de 1,72 x 10⁶/kg (rango, 0,17-2,62), permitiendo una recolección efectiva en 3 sin ninguna toxicidad. En los otros 4 pacientes no se realizó la movilización; 3 de ellos por progresión intratratamiento y otro por neoplasia de recto concomitante. Se realizó el ATPH en 21 pacientes, en 2 con 1,1 x 10⁶/kg de CD34⁺, sin influir en los tiempos medios de recuperación de parámetros hemoperiféricos (mediana de recuperación de neutrófilos > 0,5 x 10⁹/L 11 días y plaquetas > 20 x 10⁹/L de 12 días). En 7 pacientes no se realizó ATPH, uno por falta de movilización, cuatro por progresión intratratamiento, uno por segunda neoplasia y el restante por decisión propia.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la administración de quimioterapia alterna con VBMCP/VBAD seguido de movilización con G-CSF a altas dosis permite la recolección de suficiente cantidad de CPS. Una segunda movilización con ciclofosfamida a bajas dosis consigue recolectar de nuevo progenitores sin ninguna toxicidad añadida. El estado de la enfermedad no influye en la recolección de PH.

EMPLEO DE BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE E INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS**P-168**

Marín K, Martínez-Sánchez P, Lahueta JJ, Martínez-López J
 Servicio de Hematología.
 Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

El bortezomib, el primer inhibidor del proteasoma, utilizado en el tratamiento de mieloma múltiple (MM) ha demostrado ser muy efectivo en esta enfermedad, debido a esto su empleo es cada vez más frecuente. A pesar de ello, la experiencia de su uso en ciertas situaciones aún es muy limitada, éste es el caso de enfermos afectados con MM y hepatopatía asociada. Tampoco existe experiencia en su empleo en enfermos con infecciones por virus de la hepatitis. En otras infecciones latentes como el virus herpes zóster bortezomib favorece su reactivación.

Presentamos 5 casos de pacientes con MM afectados de hepatopatía viral con enfermedad persistente tipo VHB y VHC (determinada por carga viral) y que han sido tratados con bortezomib.

Enfermos: 5 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple edad media 67-84 (mediana 78), mujeres 3 y hombres 2. Tratamiento: bortezomib fue empleado en primera línea en 4 enfermos y en 1 en segunda. 2 recibieron el bortezomib en combinación con melfalán y prednisona, dos en combinación con talidomida y prednisona y 1 con dexametasona.

Tabla 1. Resumen de las características de los enfermos y tratamiento recibido

Casos	Edad	Tipo VH	Tipo MM	Estadio ISS	Tiempo desde inicio (meses)	N Ciclos Bortezomib	Combinación	Respuesta	Tto. post-Velcade
Caso 1	67	VHB			3	3	M+P+B	RP	-
Caso 2	84	VHC			6	6	T+P+B	RP	-
Caso 3	78	VHC			14	5	T+P+B	Refractario	Lenalidomida
Caso 4	82	VHC			12	2	M+P+B	RC	-
Caso 5	69	VHB			18	9	B+D	RP	TAPH

M+P+B, melfalán, prednisona, bortezomib; T+P+B talidomida, prednisona, bortezomib; B+D, bortezomib, dexametasona. RP respuesta Parcial. RC respuesta completa. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Resultados: El caso 5 tras recibir 9 ciclos de bortezomib y dexametasona fue sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Previo al acondicionamiento presentaba parámetros bioquímicos normales. 3 meses tras el trasplante presentó una reactivación de la infección por VHB, requiriendo tratamiento con lamivudina y adefovir dipivoxilo, actualmente con normalización de parámetros bioquímicos y asintomática. El resto de los enfermos no han presentado ninguna complicación en relación a su hepatitis viral con el empleo de bortezomib.

Conclusión: De acuerdo a los datos obtenidos se puede apreciar, que el uso de bortezomib ha resultado seguro. En nuestra experiencia no hemos observado ningún inconveniente para no indicar su utilización en enfermos con MM y hepatitis viral sin enfermedad hepática severa.

COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO**P-170**

Peñarrubia MJ^[a], Cuello R^[b], Cantalapiedra A^[a], Dueñas A^[a], Borrego D^[b], Gutiérrez O^[b], Guerras L^[b], Fernández Fontecha E^[a], Silvestre LA^[a], Martín Antorán J^[a], Conde J^[a], Fernández Calvo J^[b], García Frade L^[a]
 Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.
^[b]Hospital Clínico Universitario. Valladolid

En el trasplante autólogo de los pacientes con mieloma múltiple se han utilizados distintos regímenes de acondicionamiento. Sin embargo, ninguno ha demostrado una clara ventaja sobre los demás.

Objetivo: Comparar la eficacia y toxicidad de dos esquemas de acondicionamiento en pacientes con mieloma múltiple tratados con trasplante autólogo.

Pacientes y métodos: Se analizaron los datos de 36 pacientes con mieloma múltiple consecutivos tratados con trasplante autólogo en nuestro servicio entre abril-96 y junio-05. Fueron 19 varones y 17 mujeres con una mediana de 54 años (rango: 33-67). En todos los casos el trasplante formaba parte del esquema terapéutico inicial. Treinta y dos pacientes recibieron como quimioterapia de inducción el esquema altermnante VBMCP/VBAD; los 4 restantes recibieron VAD. El esquema de acondicionamiento fue melfalán 200 mg/m² dividido en dos días (MEL200) en 21 pacientes y busulfán 12 mg/kg dividido en cuatro días más melfalán 140 mg/m² al quinto día (BUMEL) en los restantes 15 pacientes.

Resultados: No se observaron diferencias en las características de los pacientes de ambos grupos, ni en el momento del diagnóstico, ni en el momento del trasplante. El número de células CD34⁺ x 10⁶/kg infundidas fue similar en los dos grupos: mediana (rango), 2,5 (1,6-4,3) en el grupo BUMEL y 2,35 (1,8-7,8) en el grupo MEL200. El injerto leucoplacquetar fue también similar en ambos grupos. La mediana de tiempo para alcanzar > 20 x 10⁹ plaquetas/L fue el día 11 en los dos grupos y para alcanzar > 50 x 10⁹ fue el día 14 en el grupo de BUMEL y 15 en el de MEL200 (p = 0,11). La mediana de estancia hospitalaria fue de 14 días desde el momento de la infusión en ambos grupos (p = 0,16). Ningún paciente falleció en los primeros 100 días posttrasplante. La supervivencia global a los 5 años fue del 66,7% en el grupo BUMEL y 55,1% en el grupo MEL200 (p = 0,54). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 66% en el grupo BUMEL y 26% en el grupo MEL200. Con una mediana de seguimiento de 52 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue superior en el grupo BUMEL: 70 meses frente a 29 meses en el grupo de MEL200, aunque no llegó a alcanzar significación estadística (p = 0,10). No hubo diferencias significativas en cuanto al tipo o severidad de las toxicidades ocurridas. Hubo un caso de enfermedad veno-oclusiva leve en el grupo de BUMEL.

Conclusión: Nuestros datos muestran una mayor eficacia frente al mieloma del esquema BUMEL frente al MEL200, que probablemente hubiera alcanzado significación estadística con un mayor número de pacientes. Por otra parte, no parecen existir claras diferencias en cuanto a toxicidad.

LABORATORIO BÁSICO Y BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

INFORME ANUAL DE RESULTADOS DE LOS PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD DE HEMATOLOGÍA-HEMATIMETRÍA, CORRESPONDIENTES A 2007

Gutiérrez C^[a,b], Jou JM^[a,b], Reverter JC^[a,b], Pérez A^[a], Domingo A^[b], Tassies D^[a,b], Remacha A^[b], Vacas M^[b], Merino A^[a,b]
^[a]Hospital Clínic i Provincial, Barcelona. ^[b]Comité de Estandarización de la AEHH

Programa Hematología General. Hematimetría: Participaron en este programa 602 laboratorios con 834 analizadores hematológicos. Para la evaluación de resultados se consideraron 14 grupos de métodos. Se eliminó el grupo miscelánea, de manera que los resultados proporcionados por analizadores que no pueden incluirse en un grupo homogéneo, se compararon únicamente con la media global. Las muestras enviadas tuvieron los siguientes rangos de valores: leucocitos: $1,9-13 \times 10^9/L$; hemoglobina: 84-141 g/L; hematocrito: 0,25-0,42 L/L; hematíes: $2,7-4,7 \times 10^{12}/L$ y plaquetas: 70-225 $\times 10^9/L$. Los coeficientes de variación (CV%) medios de leucocitos por grupo de métodos oscilaron entre 4,1% (ABX Pentra 60, 80) y 6,7% (Siemens Advia 120, 2120). Cuando se consideran las muestras con valores de recuento inferiores a $3 \times 10^9/L$, los CV% no variaron considerablemente: 4,4% (Coulter LH) y 7,4% (Siemens Advia 120, 2120). Los CV% medios globales para el resto de magnitudes fueron: hematíes: 2,4; Hb: 2,2; Hto.: 6,1; VCM: 5,0; HCM: 2,6; CCMH: 5,6; plaquetas: 10,6.

Morfología celular: Se detallan las patologías enviadas y sus correspondientes porcentajes de respuestas correctas: LAL: 91%; paludismo: 85%; LMC: 89%; mononucleosis: 73%.

VSG: Participaron un total de 188 centros con 201 analizadores. Se constituyeron 3 grupos de métodos de composición homogénea: Becton Dickinson (BD), Menarini Vesmatic 60 y Menarini Vesmatic 30, y 2 miscelánea. Para las muestras con VSG entre 7 y 15 mm/h, los CV% oscilaron entre 15 (BD) y 31% (Vesmatic 30) y para la VSG entre 50 y 90 mm/h, entre 10 (Vesmatic 60) y 26% (miscelánea).

Recuento diferencial leucocitario: Se enviaron 5 matrices de muestras diferentes, correspondientes a 5 tipos de analizadores. A su vez, los sistemas Coulter y Sysmex se agruparon por modelo de analizador. El porcentaje de monocitos es el que observó una mayor diferencia entre los diferentes modelos de cada una de estas matrices, con los siguientes valores medios: Coulter: GENs: 0,6%; LH 750: 2,9% y MAXM-HMX: 4,1%; Sysmex: XE: 1,9% y XT: 4,3%.

Recuento automático de reticulocitos: Se constituyeron 4 grupos de métodos: Siemens: Advia 120 y 2120; Coulter: GenS y LH 750, Sysmex: XE y XT, Abbott: Abx. Se enviaron 2 controles con valores inferiores a 2% con CV % entre 12 (Abbott-ABX) y 19% (Sysmex); 3 controles de 4-5%, con CV % entre 6 (Coulter) y 18% (Abbott-ABX) y 3 controles con valores entre 7 y 9%, con CV % entre 9 (Coulter) y 18% (Abbott-ABX).

Hemoglobinas A_{1c} y F: Se enviaron 2 niveles de muestras. Los valores medios de Hb A_{1c} fueron 2,9 y 5,8% y obtuvieron 16 y 12 % de CV respectivamente. La HbF tuvo valores de media de 1,9 y 9,2% para cada nivel, con CV% de 20 y 13%.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA VSG: WESTERGREIN VERSUS FOTOMETRÍA CINÉTICA

López Rubio M, Magro E, Pardilla V, Merino V, Clemente C, Turrión E, González V, Burgaleta C
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

P-172

Introducción: La velocidad de sedimentación globular (VSG) se basa en la precipitación de los eritrocitos en un tiempo determinado, y se relaciona directamente con la tendencia de los glóbulos rojos a formar agregados y con la concentración plasmática de las proteínas. Es una técnica inespecífica que se utiliza para detectar procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos, así como para el control evolutivo de ciertas enfermedades crónicas o infecciosas. El método de referencia de la medida de la VSG es el método Westergren, que utiliza tubos de citrato de especial calibre, obteniendo un gran número de resultados no valorables por muestras coaguladas, niveles de llenado inadecuado, etc.

Objetivo: Analizar la utilidad de un nuevo método de VSG, utilizando sangre total en un tubo primario de EDTA, comparándolo con el método de Westergren de referencia.

Material y métodos: Se procesan las muestras de 580 pacientes a los que se les solicitó VSG y hemograma de manera consecutiva. Se utilizan los siguientes equipos y muestras: 1. Alifax (distribuido por IZASA): tubo primario de EDTA. La tecnología es por fotometría cinética, que mide la cadena de formación de agregados de hematíes y su tamaño, durante 20 segundos. Realiza 1.000 mediciones (50 medidas/seg) de la densidad óptica de la muestra en un sistema capilar. Un algoritmo matemático transforma la lectura de la densidad óptica en mm/hora. Se estudia el resultado inmediato a la extracción y a las 24 horas de la misma.

2. Vesmatic 30 (Menarini): tubo de citrato. Método de Westergren: tras la agitación, se produce la sedimentación de los hematíes, midiendo óptimamente el nivel de los hematíes sedimentados.

Resultados: Sobre un total de 580 pacientes, se han rechazado 84 muestras, de las que 66 fueron de citrato (por coaguladas o insuficientes) y 18 de EDTA (coaguladas); siendo válidas para el estudio 496.

La comparación entre los dos métodos, estudiado mediante la correlación de Pearson, es de 0,88 y el coeficiente de correlación intraclass de 0,92, con intervalo de confianza de 95% de 0,88-0,94. Para evitar la posible interferencia de la variable "n.º de hematíes" hemos analizado la velocidad corregida con el n.º de hematíes, siendo la correlación de 0,92 con el método de Westergren y de 0,89 para el método de fotometría cinética.

Realizamos lectura doble (recién extraída y a las 24 horas) de las muestras de EDTA, obteniendo una correlación de 0,96.

Conclusiones: 1. El porcentaje de muestras rechazadas es menor con tubo de EDTA respecto al citrato. 2. Existe una magnífica correlación entre el método de fotometría cinética y Westergren. 3. La lectura a las 24 horas por fotometría muestra una buena correlación con la lectura inmediata. 4. Todos estos resultados, unidos a la ventaja de menor cantidad de muestra extraída al paciente, nos permite recomendar el método de fotometría cinética (Alifax) como el más adecuado para la determinación de la VSG.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS RESULTADOS DE VSG EN EQUIPOS AUTOMATIZADOS TEST 1 BCL® COMPARATIVAMENTE CON VESMATIC 60®

Carvalho C^[a], Pereira I^[a], Meireles M^[a], Costa T^[b], Durão J^[a],
 Bentahar A^[a], Andrade A^[a], Calle M^[a], Ventura H^[a]
^[a]Departamento de Patología Clínica, Hospital Garcia de Orta, Almada (Portugal).
^[b]IZASA Portugal. ^[c]IZASA Espanha

P-173

Introducción y objetivos: Evaluación de un método alternativo para determinar la velocidad de sedimentación globular (VSG) en el Laboratorio de Hematología, Hospital Garcia de Orta (HGO), Almada (Portugal), asociando a una buena calidad de resultados, la disminución en la extracción de sangre y la posibilidad de procedimientos multiparamétricos con un solo tubo primario con K₂EDTA.

Se evaluó el comportamiento de los resultados obtenidos de acuerdo con el intervalo de valores esperados para la determinación de la VSG por un método alternativo, según el artículo descrito en *J. Clin. Pathol.* 1993; 46:198-203 de la ICSH.

Material y métodos: Se determinó el valor de VSG por métodos automatizados Vesmatic 60® (tubo primario con citrato trisódico 0,109 M) instalado en nuestro laboratorio desde 1997 y Test 1 BCL® de ALIFAX® (tubo primario con K₂EDTA) en muestras aleatorias de 169 usuarios de los servicios de internamiento y consultas externas, con rango de edad de 18-90 años, 69 varones y 81 mujeres y tomando valores de hematocrito entre 0,240-0,510 L/L. El análisis en el Test1 BCL® de la reproducibilidad de los resultados muestra un CV de 0,0% y 2,69%. También la estabilidad en el tiempo de los resultados es aceptable hasta 24 horas después de la extracción, y la proporción de sangre/anticoagulante en los tubos es aceptable para volúmenes entre 1,6-2,6 mL. Mediante el análisis de la curva ROC^[2], se determinó una sensibilidad (S) de 97,1% y una especificidad (E) de 77,8 en los resultados obtenidos por el Test1 BCL® para un cut-off de 20 mm / 1.^a h^[4,5], utilizando como referencia los valores del método automatizado Vesmatic 60® de Diesse®.

Se estudió el comportamiento de los resultados obtenidos dependiendo de la gama de valores esperados^[3,4] para la determinación de VSG por un método alternativo, apareciendo válido para valores inferiores a 94 mm/1.^a h.

Conclusión: Los resultados obtenidos por el equipo Test1 BCL® son válidos para los valores < 94 mm / 1.^a h^[4,5] si se comparan con los valores esperados a que se refiere el artículo *J. Clin. Pathol.* 1993; 46: 198-203 la ICSH.

En la valoración de la comparación con el equipo Vesmatic 60® llegamos a la conclusión de que el analizador TEST 1 BCL® demostró una igualdad en cuanto a la sensibilidad, y mayor especificidad para un cut-off de 20 mm/1.^a h.

El TEST 1 BCL® también mostró la ventaja de reducir la cantidad de residuos biológicos generados anualmente, llevando a una reducción en los costes indirectos de nuestra institución.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DIFERENTES MÉTODOS DE RECuento DE PLAQUETAS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS CON TROMBOPENIA

P-174

Lorente P^[a], Aznar E^[b], Picón I^[a], Sánchez M^[b], Pérez P^[b], Ortiz B^[b], Maiquez J^[b]
^[a]Unidad de Hematología Clínica. ^[b]Servicio de Laboratorio de Diagnóstico Clínico.
 Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Introducción y objetivo: La cuantificación de la cifra de plaquetas (CP) es una herramienta esencial en el diagnóstico, tratamiento y control evolutivo de los pacientes oncohematológicos, la exactitud de estos resultados es especialmente relevante en pacientes con trombopenia severa, ya que pueden estar directamente relacionados con la toma de diferentes decisiones terapéuticas. En el presente estudio, analizamos y comparamos tres métodos de obtención del recuento plaquetar, utilizando como referencia el método inmunológico (CD61).

Pacientes y métodos: Se analizaron un total de 51 muestras procedentes de 24 pacientes oncohematológicos, 12 hombres y 12 mujeres, con una edad media de 53 años (31-81) y con una CP $\leq 50 \times 10^9/L$. Todas las muestras se procesaron en un analizador hematológico Cell Dyn Sapphire Abbott. Este instrumento proporciona el recuento de plaquetas con tres métodos: impedancia, análisis óptico de doble ángulo y método inmunológico, que se efectuó con el reactivo Cell Dyn ImmunoPLt (CD61). Se recogieron los principales datos clínicos de los pacientes así como las transfusiones de plaquetas realizadas. En el análisis estadístico de datos se utilizó el programa SPSS15.0. La relación lineal entre variables se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para la comparación de rangos de métodos se utilizó la Prueba de Friedman.

Resultados: La media de la cifra de plaquetas obtenida por el método de impedancia fue de $41,8 \times 10^9/L$, por el método óptico de $22,7 \times 10^9/L$ y por CD61 de $22,9 \times 10^9/L$, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre CD61 e impedancia ($p = 0,000$), no se encontraron diferencias entre CD61 y óptica ($p = 0,94$). Se obtuvo un coeficiente de correlación entre CD61 y óptica de 0,99, y entre CD61 e impedancia de 0,891. Los rangos promedios fueron 3 para impedancia, 1,49 óptica y 1,51 CD61.

Conclusiones: 1. El método inmunológico Cell Dyn ImmunoPlot CD61 es sencillo y proporciona resultados en pocos minutos. 2. El método de impedancia sobreestima el recuento de plaquetas probablemente por la mayor presencia, en este tipo de pacientes, de alteraciones hematológicas (eritroblastos, esquistocitos, etc.). 3. Recomendamos la utilización de métodos ópticos y/o inmunológicos en la evaluación de las trombopenias severas, en especial, aquellas que se puedan asociar a la toma de decisiones terapéuticas.

ANÁLISIS DEL ASPIRADO MEDULAR EN AUTOANALIZADORES ADVIA2. PATRONES MEDULARES Y ORIENTACIÓN DEL ESTUDIO MEDULAR

P-176

García Alonso L^[a], Martín-Rubio I^[a], Bxergel E^[b]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Análisis Clínicos.
 Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Los autoanalizadores hematológicos (AH) clasifican los elementos de la sangre y de otros líquidos biológicos. Los equipos Advia2 de SiemensTM utilizan el análisis óptico con láser y por mieloperoxidasa. Las últimas versiones cuentan eritroblastos y recalculan la cifra LEUC. EL aspirado de médula ósea (aMO) es una mezcla de sangre, grasa y celularidad medular difícil de homogeneizar y clasificar. Aún así los AH se utilizan para conocer la concentración de células totales nucleadas (CCTN) en el aMO previo a la citometría (CF). El resto de la información se infrutiliza. Comunicamos los datos preliminares del estudio de la cifra de LEU, NEU, Blastos, LUC y algunos patrones de celularidad y grasa que en este AH orientan el estudio del aMO.

Material y métodos: Estudio preliminar de 36 aMO enviados para estudio por CF siguiendo un mismo procedimiento. Se aspiró < 5 cc y se envió 1-2 cc en EDTA mezclándolo unos 30 s. El aMO sin prediluir se pasó por aguja fina y luego por el AH. Se analizó LEUC, LEUB y LEUP para el cálculo de CCTN. Se evaluó el %blastos, %LUC, %NEU y %MON del AH. Se comparó con el mielograma manual en 500 células y las ratios cel/grasa del informe de rutina. Se revisaron las gráficas del AH definiendo unos patrones que están evaluándose para VPP en la segunda fase del estudio. Se utilizó SPSS para el análisis estadístico.

Resultados: LEUB en el aMO fue > LEUC > LEUP y se utilizó como CCTN con un rango 4-308 $\times 10^9/L$ y mediana Me = $77 \times 10^9/L$. El valor de LEUB en el $p_{25} = 34 \times 10^9/L$ (CEL-baja) y $p_{75} = 191 \times 10^9/L$ (CEL-alta). El %blastos (Me = 1,2%) con el 80% de casos < 2,4%, siendo > 3% en leucemias o SMD-t activos. El %LUC (Me = 3,5%) se relacionó con LLC, LNH, MM o LA cuando fue > 7%. La correlación entre el %NEU y la serie granulocítica del mielograma manual fue buena ($r = 0,8$). Se definen los patrones gráficos del aMO con el AH Advia (normal, insuficiente, aplásico, hiperclular, blástico, linfoproliferativo, mieloma, MPO) cotejándolos con el informe. Estos datos actualizados sobre 100 aMO de rutina y el estudio de VPP/VPN de dichos patrones se comunicaran en el congreso una vez completa la segunda parte del estudio.

Conclusiones: 1. Los AH carecen de un software específico para el análisis del aMO pero obtienen información que ayuda a organizar el estudio del aMO y de las pruebas especiales. 2. La cifra de CCTN debe obtenerse de la cifra de LEUB. Este parámetro se relaciona con la celularidad global medular cuando se realiza en el primer aspirado sin diluir. 3. Los patrones de grasa y de celularidad en los ADVIA2, apoyados en el %blastos, %LUC y %NEU del aspirado orientan sobre la situación hematopoyética y la causa de ésta. La grasa muestra curvas características que facilitarían poder cuantificarla.

EVALUACIÓN DE LINFOCITOSIS EN LA CONSULTA DE CIRUGÍA OCULAR IMPLANTO-REFRACTIVA

P-175

Simões AT, Barreira R, Santos SA, Oliveira AC, Marques A, Gonsalves P, Salvado R, Duarte M, Ribeiro ML
 Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra.
 EPE. Portugal

Fundamentos: Los datos epidemiológicos muestran incidencia de las enfermedades linfoproliferativas (ELP) en adultos, en particular, leucemia linfática crónica B (LLC-B) y linfoma no Hodgkin (LNH), con tendencia creciente, que podrá estar asociada con el aumento de la vida media poblacional. La linfocitosis (linfocitos $> 4 \times 10^9/L$), frecuentemente detectada en hemogramas "de rutina", en adultos, puede corresponder a una proliferación policlonal (linfocitosis reactiva) o a una proliferación monoclonal, generalmente de linfocitos B, (síndrome linfoproliferativo B, SLP-B). Técnicas sencillas que permitan distinguir estas 2 entidades son de gran utilidad en la rutina laboratorial.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de linfocitosis en los usuarios de la consulta de cirugía ocular implanto refractiva (COIR) del CHC y caracterizar el tipo de linfocitosis: reactiva o monoclonal.

Material y métodos: Entre 2006 y 2008: estudiadas 1.662 muestras de sangre periférica de usuarios de COIR (excluidos enfermos con patología hematológica y niños). En todas las muestras fue observado el scattergram (ALL) vs. fluorescencia ADN (FL3 ADN). Se observaron 73 frotis con linfocitos y agrupados en 2 categorías: (ELP) linfocitos pequeños con cromatina madura cuarteada (grumelé), sin nucléolo y citoplasma escaso donde se incluye la LLC-B; linfocitos muy pequeños, hendidos y con escaso citoplasma como en el LNH-B. (Reactivos) Linfocitos de características morfológicas bizarras, atípicos y heterogéneos sugestivos de infecciones víricas. Estudio de TCD4/TCD8 en 27/73 muestras (técnica Imuno T-Cell Assay); 5/27 fueron caracterizadas por citometría de flujo.

Resultados: Edad: media = 72,5 años, rango 26-91; relación M/F 1:1,4; prevalencia de linfocitosis 10% (116/1662); relación M/F 1:1,7. Morfología de los linfocitos: en el 63% (46/73) sugería linfocitosis reactiva; en las restantes era dudosa o sugería LLC-B o LNH. En estas muestras fue echa la caracterización con Imuno T-Cell Assay: en el 81% (22/27) se registró un aumento de los TCD8 (linfocitosis reactiva) y en las restantes 5 se diagnosticaron: 1 LNH-B y 4 LLC-B. Las LLC-B eran las únicas muestras positivas en el scattergram ALL.

Conclusiones: La media de edad de estos pacientes (72,5 años) podrá justificar el elevado porcentaje de linfocitosis (10%) es, todavía, de resaltar el mayor número de mujeres y la identificación de 5 pacientes con ELP en una consulta mayoritariamente quirúrgica. La observación morfológica permitió seleccionar las muestras para los estudios con anticuerpos monoclonales (27/73), lo que representa una importante economía de recursos, todavía, en 22 observaciones la morfología no permitió concluir por linfocitosis reactiva. La atenta observación de los scattergram de los analizadores, en particular FL3-ADN, permite sospechar linfocitosis monoclonales, lo que es muy útil para seleccionar las muestras que deberán ser analizadas y así economizar tiempo y recursos.

DETERMINACIÓN DE PROGENITORES CD34+ COMPARANDO DOS MÉTODOS. ESTUDIO PRELIMINAR

P-177

Molero T, Lemes A, De la Iglesia S, López J, Rodríguez C, Guerra L, Jiménez S
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
 Las Palmas de Gran Canaria

El recuento de células CD34+ por métodos citofluorométricos (CF) es sin duda el adecuado actualmente para monitorizar el momento del inicio de la aféresis de progenitores hematopoyéticos (PH) y el recuento de las CD34+ en su producto.

Algunos autoanalizadores son capaces de procesar de forma semi-automatizada muestras de sangre utilizando anticuerpos monoclonales (AcMo) marcados con fluorocromos. Se ha demostrado la excelente correlación de determinación de poblaciones linfocitarias en el autoanalizador Cell-Dyn Sapphire/4000 con el método de referencia (CF).

El objetivo de este estudio fue comparar el recuento de células madre CD34+/CD45dim en el Cell-Dyn Sapphire con el mostrado por CF, en especímenes de SP y de aféresis procedentes de pacientes y donantes en programa de trasplante de PH.

Material y métodos: Se procesaron 28 muestras del producto de la aféresis de PH y 11 de sangre total en EDTA después de la movilización con factores de crecimiento. Los AcMo utilizados fueron antiCD45FITC/CD34PE (Becton Dickinson) y preparándose según el método habitual de CF. Paralelamente se marcaron con los mismos AcMo siguiendo la técnica de tubo abierto con 5min de incubación, realizándose la lisis y el lavado de forma automática en el Cell-Dyn Sapphire. Los archivos se descargaron en un dispositivo memoria USB (pen-drive) y se analizaron en el programa VCS Express v3.0.

Resultados: El tiempo empleado en el procedimiento fue de 7 minutos por muestra en el autoanalizador y de 20 minutos en el citómetro. Aplicamos los tests de Bland-Altman y Passing Bablock donde la línea de identidad entre las dos medidas en el producto de aféresis fue ($y = 0,8857x + 0,0144$) con un slope de 0,886 para un IC del 95%. En sangre periférica se obtuvo una correlación ($y = 0,75x + 0,0175$) con un slope de 0,750 para el mismo IC.

Conclusión: En nuestra serie el resultado del conteo de CD34 en el Cell-Dyn Sapphire mostró una buena correlación con el método de referencia, siendo ésta mejor en el producto de aféresis que en la sangre periférica. Estas diferencias están en probable relación con la diferente cantidad de eventos positivos en los dos tipos de muestra. La determinación de progenitores en el autoanalizador podría resultar orientativo a la hora de decidir el comienzo de la aféresis y estimar la concentración de aquellos en su producto. Será necesario analizar mayor cantidad de muestras para confirmar los hallazgos. La técnica debe ser mejorada para poder en un futuro contar con un recuento automatizado para realizar con fiabilidad dicha determinación.

ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DE PROGENITORES MEGACARIOCÍTICOS (UFC-MK) Y CÉLULAS CD34+ EN 445 CULTIVOS

P-178

Cabañas-Perianes V^[a], Majado MJ^[a], Salgado-Cecilia C^[b], González C^[a], Blanquer M^[a], Menchón P^[a], Sánchez-Ibáñez MV^[a], García-Hernández A^[a], Berenguer M^[a], Morales A^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología e ^[b]Inmunología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: En el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) el prendimiento de las plaquetas es el más tardío y variable, por lo que es importante saber si la cantidad de células CD34+ infundidas se correlacionan con los progenitores megacariocíticos. El objetivo principal de nuestro estudio es demostrar si dicha correlación existe. El objetivo secundario es estudiar la influencia el número de plaquetas de la muestra en el crecimiento de las UFC-MK.

Material y métodos: Analizamos 445 cultivos de UFC-MK, 346 en productos de aféresis y 99 en bolsas descongeladas para trasplante. Los cultivos se realizaron en medio conteniendo trombopoyetina (MethocultTM-C, Stem cell Technologies Inc. Vancouver Canada), realizando una tinción inmuno-citoquímica con anticuerpo monoclonal anti-glicoproteína IIb/IIIa para su identificación. Las células CD34+ se midieron por citometría de flujo (FACScan, Becton-Dickinson). Establecimos tres grupos de UFC-MK, según las colonias contengan: de 3 a 20 células, de 20 a 30 células, de 50 o más células. El análisis estadístico fue realizado con el coeficiente de correlación de Pearson (SPSS v12.0).

Resultados: La tabla 1 muestra los descriptivos de las variables. En la tabla 2 mostramos la relación entre las cifras de plaquetas, el porcentaje de CD34+ y el número de colonias megacariocíticas. Observamos como existe una correlación débil positiva significativa entre el número de CD34+ con los subgrupos de colonias UFC-MK de 3 a 20 células, de 20 a 50 células, como con la suma de colonias, pero no con las colonias de 50 o más células. Cabe mencionar también la correlación débil negativa significativa entre la cifra de plaquetas y el número de colonias de 3 a 20 células.

Tabla 1. Cifra de plaquetas, CD34+ y UFC-MK

Plaquetas (x 109/L)	Col CD34+ (%)	Col 3-20 células	Col 20-50 células	Col 50 células	Suma Colonias
114,37 ± 4,65	6,84 ± 1,09	4,94 ± 0,87	1,11 ± 0,23	1,75 ± 1,08	7,80 ± 1,59

Col: colonias. Valores expresados en media ± error estándar

Tabla 2. Correlaciones CD34+ y plaquetas con UFC-MK

	Col 3-20 células	Col 20-50 células	Col 50 células	Suma Colonias
CD34+ p	r = 0,488 < 0,01	r = 0,280 < 0,01	r = 0,023	r = 0,322 < 0,01
Plaquetas p	r = -0,103 < 0,03	r = -0,062 0,19	r = 0,014 0,77	r = -0,056 0,24

Col: colonias. r: coeficiente de correlación de Pearson.

Discusión: Nuestro estudio demuestra que las células CD34+ se correlacionan con las UFC-MK, con una correlación débil, aunque dicha correlación no existe con las colonias más grandes, quizá las más primitivas. Por lo que la determinación de CD34+ en el TPH parece un buen indicador de CFU-MK infundido. No encontramos una influencia clara de la cifra plaquetaria en los cultivos clonogénicos de CFU-MK, aunque ha sido descrito por otros autores (inhibición por factor plaquetario 4).

COMPARACIÓN DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO VS. AUTOANALIZADOR HEMATOLOGICO (SYSMEX-2100) PARA LA DETECCIÓN DEL MOMENTO ÓPTIMO PARA LA AFÉRESIS

P-179

Magro E, Bañas H, Gil-Fernández JJ, Pascual T, De Miguel D, García-Suárez J, López-Rubio M, Guindal B, Burgaleta C
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: Un punto crucial para la optimización de la recogida de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) es conocer con exactitud el momento de iniciar la aféresis. Los métodos clásicos han sido las unidades formadoras de colonias y la cuantificación de CD34+ por citometría de flujo (CMF). Sin embargo, estos métodos son caros, difíciles de estandarizar y exigen demasiado tiempo, por lo que se hacen necesarios otros métodos. El autoanalizador Sysmex XE-2100 aporta una estimación del número de células inmaduras referidas como HPC (haematopoietic progenitor cells) en el canal IMI.

Objetivo: El objetivo es comparar el método estándar de cuantificación de células CD34+ mediante análisis multiparamétrico por citometría con la detección de las CPH por el autoanalizador Sysmex 2100 para conocer la cinética de las mismas en el seno de la movilización para el trasplante e identificar el momento mejor para la aféresis.

Pacientes y métodos: Las CPH se comparan mediante CMF, cuantificando las CD34+, y por el valor del HPC obtenido en el canal IMI del Sysmex-2100. El estudio incluye 70 muestras de sangre periférica procedentes de 21 pacientes (6 linfoma no-Hodgkin (LNH), 7 mieloma múltiple (MM), 4 leucemia mieloide aguda (LMA) y 4 linfoma Hodgkin (LH)). El canal IMI permite identificar las células inmaduras, puesto que éstas son resistentes al agente lítico empleado y se localizan en un área concreta del gráfico. Las CD34+ son medidas mediante CMF con una combinación de monoclonales que incluye anti-CD45 y anti-CD34 utilizando un FacScan (BD) y empleando una plataforma dual y el software Cell-Quest para análisis. Para el estudio estadístico e empleó el coeficiente de correlación. Las muestras incluidas corresponden a CPH antes de la aféresis y después.

Resultados: El coeficiente de correlación global entre el valor de las HPC y las CD34+ fue r = 0,74 en n = 70. Los resultados antes de la aféresis muestran valores mayores por HPC que por CMF en 19 de los 21 pacientes [mediana 161 ± 158 cels/uL y 47 ± 51 cels/uL, respectivamente]. El coeficiente de correlación entre el valor de las HPC y las CD34+ antes de la primera aféresis fue de r = 0,57. Los valores de HPC y CD34+ obtenidos en las aféresis fueron: 1.532 ± 1.218 y 1.234 ± 1.111, respectivamente con un coeficiente de correlación de r = 0,62. La presencia de HPC ≥ 10 cels/uL se asoció con éxito en la recogida en todos los casos, sin embargo en cuatro pacientes, que no se obtuvo una aféresis óptima presentaban valores ≤ 10 cels/uL de HPC y CD34+.

Conclusiones: El HPC del Sysmex-2100 es un método rápido, sencillo que permite la identificación de las CPH de sangre periférica tras la movilización y puede ser aplicado para indicar el momento de la aféresis en aquellos pacientes con valores mayores de 10 cels/uL. Sin embargo, en la actualidad, el método estándar para medir estas células continúa siendo la CMF por lo que la medida del HPC no lo puede sustituir.

ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN: 7 NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN RPS19

P-180

Pereira J^[a], Martínez Carrascal A^[b], Molinés A^[c], Muñoz A^[d], Ribeiro ML^[a]
 Servicio de Hematología. ^[a]Centro Hospitalar de Coimbra, EPE, Portugal. ^[b]Hospital General de Requena, Valencia. ^[c]Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. ^[d]Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

La anemia de Diamond-Blackfan (DBA) es una rara anemia congénita caracterizada por la ausencia o disminución de los precursores eritroides, que afecta a 4-7/10⁶ de recién nacidos vivos. La mayoría de los casos de DBA son esporádicos, siendo el 10-25% familiar con transmisión autosómica dominante o recesiva. Hasta el momento fueron descritos 3 genes asociados a DBA: RPS19, localizado en el cromosoma 19q, que presenta mutaciones en el 25% de los pacientes y RPS24, RPS17 que presentan mutaciones solamente en 2% de los casos. Estudios de linkage han demostrado, en algunas familias, una asociación del cromosoma 8p con la enfermedad.

Metodología: Estudio molecular de 61 individuos con diagnóstico clínico de DBA pertenecientes a 32 familias europeas y a 5 australianas. 5 de estos pacientes son seguidos en nuestro servicio. Después de la extracción de ADN fueron amplificadas, por PCR, los seis exones del gen RPS19 incluyendo las regiones limitrofes, 667pb de la región promotora y 5' UTR y 200pb de la región 3' UTR. Los fragmentos amplificados fueron estudiados por SSCP y secuenciación. Todas las mutaciones fueron confirmadas por secuenciación de la cadena complementaria y/o con digestión con endonucleasas de restricción en un 2º producto de PCR.

Resultados: En 11 de 37 familias estudiadas fueron encontradas mutaciones, en heterocigotía, en el gen RPS19. Estudios familiares solamente fueron posibles en 6 de las 11 familias: en 3 la mutación es de novo y en los otros 3 la misma mutación fue encontrada en uno de los padres. Ninguna de las 15 familias portuguesas presentó mutaciones en el gen RPS19.

Familia	Origen	N	Mutación	Dependiente Transf.	Malformaciones	Heredit.
1	NZ	4	IVS2+2 Δa *	DS	No	Esporádica
2	Inglaterra	1	IVS2+3 del 4 *	DS	Si	ND
3	Australia	1	IVS1-460 g>t	AS	¿	ND
4#	Australia	3	5'UTR (+135) g>a *	AS	No	Familiar
5	Australia	1	-187 g>a *	AS	No	¿
6#	Noruega	6	17G>C *	Ala17Pro	¿	Polegar
7#	España	5	62C>T	Arg62Trp	¿	Familiar
8	España	3	160-161insT *	fs 54/stop 153	¿	Esporádica
9	Belgica	1	304delC *	fs 102/stop 110	¿	ND
10	Belgica	2	388-389delGA *	fs 130/stop 152	¿	ND
11	España	4	388-389delGA *	fs 130/stop152	Si	Esporádica

*Mutación descrita por 1º vez. *Mutación encontrada en el padre. *Mutación encontrada en el padre y en la hermana. ND = no determinada. N = número de individuos. fs = frameshift. DS = "Down splice site". AS = "Acceptor splice site".

Discusión: Se encontraron mutaciones, en heterocigotía en el gen RPS19, en el 25% de las familias europeas estudiadas, de acuerdo con lo descrito anteriormente. Es extraño que no se hayan encontrado mutaciones en las 15 familias portuguesas, lo que sugiere que en nuestra población, el DBA se asocia con mutaciones en otro gen. En estas familias se está realizando el estudio de los genes RPS17 y 24. No fue posible la realización de estudios de linkage que nos permitan determinar si hay asociación al cromosoma 8.

LOCALIZACIÓN DE LA CÉLULA MADRE TUMORAL CIRCULANTE EN SANGRE MEDIANTE MARCADORES DE SUPERFICIE (BCRP1, CD133 Y EPCAM)

P-181

Ramírez-Castillejo C^[a,b], Gil C^[a,b], Castro P^[a,b], Poblet E^[b,c], García JM^[b,c], Marín A^[d], Santiago J^[d], Gómez J^[d]
^[a]Laboratorio de Células Madre Tumorales. CRIB. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete. ^[b]Unidad de Investigación AECC. Servicio de ^[c]Anatomía Patológica, ^[d]Hematología y ^[e]Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción: Las células madre tumorales (CSC, Cancer Stem Cells) parecen ser las responsables, no sólo de la aparición de los tumores, de su expansión y producción de metástasis, sino también de las recaídas y recidivas. Si conseguimos dirigir las terapias frente al cáncer contra las células madre tumorales, estas podrían ser más efectivas evitando la reaparición de los tumores, y su expansión posterapia.

El objetivo principal ha sido localizar la población de células madre tumorales circulantes en sangre con los marcadores EpCam, CD133 y BCRP1, que actualmente son los más utilizados para localizar este tipo celular.

Material y métodos: Se utilizan muestras de sangre de pacientes con resistencia a quimioterapia y presencia de recidivas, y la **metodología** se resume: 1. Cultivos de células tumorales circulantes en sangre y estudio del porcentaje de proteínas BCRP1, EpCam y CD133 presentes y separar las células por el marcador más abundante según la muestra. 2. Cultivarlas las células en presencia y ausencia de la droga a la que han sido resistentes, y en combinación con el inhibidor de autorrenovación C-ter-PEDE. 3. Análisis, mediante curvas de supervivencia de la diferente resistencia a los tratamientos, de las células con los marcadores BCRP1, EpCam y CD133, y la modificación de dicho comportamiento en presencia del inhibidor de autorrenovación.

Resultados: Los porcentajes de células BCRP1, EpCam y CD133 elevados, correlacionan con una peor evolución de los pacientes en recidiva y una peor respuesta a los tratamientos antineoplásicos. C-ter PEDE permite una mejor respuesta a quimioterapia incluso en poblaciones BCRP1, EpCam, CD133 positivas.

Conclusiones: La detección de células madre tumorales circulantes en sangre con los marcadores seleccionados puede ser un factor pronóstico de mala evolución y falta de respuesta a los tratamientos antineoplásicos en enfermos en recidiva. Los inhibidores de la autorrenovación de las células madre tumorales, como la proteína truncada c-ter PEDE, pueden ayudar a mejorar la respuesta de las poblaciones resistentes a los tratamientos antineoplásicos actuales.

ANÁLISIS BIOMORFOLÓGICO DE LAM CON INV(16) CORE BINDING FACTOR (CBF). ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 10 CASOS EN LA COMUNIDAD CANARIA

P-182

Lemes A^[a], Molero T^[a], Bosch J^[b], Raya JM^[c], Peri V^[b], Rodríguez C^[a], Nieves I^[b], Calvo JM^[d], Gómez-Casares MT^[a]
 Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. ^[b]Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. ^[c]Hospital Universitario de Canarias. ^[d]Hospital General de Lanzarote

La LAM CBF con Inv(16) representa el 8% de las LAM *de novo*. El subtipo FAB más asociado es LAM M4Eo, sin embargo está descrito en M2, M5, M4 sin Eo. Cursa con leucocitosis con blastosis medular y periférica e infiltración extramedular. El 2/3 de los pacientes con LAM CBF tienen esta alteración como única, la cual por sí sola no explicaría la variedad clínico-biológica que en ellos acontece, ya que hasta 1/3 recaen dentro del primer año postratamiento. En la búsqueda de alteraciones que pudieran explicar estos hechos han surgido varios candidatos: la mutación/ITD de FLT3; la mutación de KIT y/o la de NRAS.

En el club citológico canario analizamos los datos biomorfológicos y la evolución clínica de 10 pacientes LAM que tenían la Inv(16) sola o unida a otras alteraciones cariotípicas.

Resultados: La mediana de edad fue 44 años (R = 18-73). Un 70% de ellos mostraron agrandamiento visceral al diagnóstico. Según FAB: LMA M4Eo (n = 8); LMA M4 (n = 1); LMA M5a (n = 1). Todos se trataron con esquemas del tipo PETHEMA ajustados a edad o similares.

SP (m ± DE)			MO (m ± DE)		
Leucos x 10 ⁹ /L	% blastos	% Eos	% monos + promonos	% blastos	% monos + promonos
100 ± 114	49 ± 22	1,2 ± 1,8	28 ± 11	61 ± 21	21 ± 6
					11 ± 7

El recuento de plaquetas y el nivel de Hb estaban descendidos en 9/10 casos.

El 100% de las LAM M4 Eo presentaban eosinófilos atípicos con coexistencia de granulación pre y eosinófila; 2 casos tenían blastos mieloides sólo de tipo 2; el resto tenían ambas categorías. **Inmunofenotipo:** Todos los casos expresaban CD13⁺/DR⁺. El 90% CD33⁺/CD34⁺. Le seguían en frecuencia CD2 (87%) y CD14 (55%). Ninguno expresó CD7 y/o CD19.

El **cariotipo y/o FISH** registró como única anomalía la Inv16 (70%); alteraciones múltiples (MACA) en los Cr 7;11;13;16;18 en un 20% y un caso mostró un Cr marcador junto a la Inv16. El **CBFb/MYH11** fue positivo en el 100% de los pacientes; no así la mutación *Kit (D816)* ni el FLT3-ITD, que resultaron negativos en todos los casos estudiados (9/10). Los casos con MACA tenían el mayor n.º de blastos en MO (>80%).

3 pacientes continúan vivos después de 1; 2 y 15 años del diagnóstico. Todos ellos con la Inv16 como única alteración. Permanece en RC desde su tratamiento inicial el paciente de más larga SV, habiendo tenido recaída temprana los otros dos casos (8 y 11 m postdiagnóstico) precisando uno de ellos TPH. Las únicas variables distintivas en el paciente con mejor evolución fueron: la presencia sólo de blastos tipo 2 y ser el único caso con ausencia de CD33.

Conclusión: Observamos una mala evolución en el 70% de los casos estudiados, no encontrando diferencias en los datos clínicos y/o biológicos recogidos que incidan en la supervivencia. Recientes publicaciones no encuentran correlación entre la mala evolución clínica observada en un subgrupo de estos pacientes y la presencia de las mutaciones de KIT; FLT3 y/o NRAS. Se precisan más estudios que descifren las alteraciones moleculares responsables de esta heterogeneidad en las LAM CBF.

IMPLICACIÓN DE LAS ITD DEL GEN FLT3 EN UNA SERIE DE 158 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

P-184

Cabezón M^[a], Zamora L^[a], Grau J^[a], Morgades M^[a], Patiño B^[b], Guardia R^[c], Marcé S^[d], Sancho E^[e], Ayats J^[b], Domínguez D^[a], Granada I^[a], Lloberas N^[a], Oriol A^[a], Arnan M^[a], Duarte R^[f], Fernández de Sevilla A^[a], Gallardo D^[g], Ribera JM^[a], Milla F^[a], Feliu E^[a]
^[a]Hospital Germans Trias i Pujol. ICO. Badalona (Barcelona). ^[b]Hospital Duran i Reynals. ICO. Hospital de Llobregat (Barcelona). ^[c]Hospital Universitari Josep Trueta. ICO. Girona

Antecedentes: Las alteraciones citogenéticas son uno de los factores pronósticos independientes más importantes en las leucemias agudas mieloides (LAM). El 40-50% de los pacientes tienen un cariotipo normal que les confiere un pronóstico intermedio, aunque con una supervivencia variable. Es en este grupo de pacientes donde el gen FMS-like tyrosine kinase3 (FLT3) tiene un papel importante. El 20% de pacientes pueden presentar una duplicación interna en tandem (ITD) de este gen, lo que les confiere un pronóstico desfavorable. Algunos estudios recientes han descrito que aquellos pacientes con valores elevados de la ratio alelo duplicado/normal (ITD/WT) tienen una menor supervivencia.

Objetivo: Caracterizar el significado pronóstico de la ratio ITD/WT, así como del tamaño de dicha duplicación.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo en 158 pacientes con LAM al diagnóstico (93 LAM no promielocítica, 15 LAM promielocíticas, 36 LAM con displasia multilineal y 14 LAM secundarias). Los estudios citogenéticos se realizaron en médula ósea sin estimular. La presencia de FLT3-ITD se realizó en ADN genómico siguiendo las recomendaciones de Nakao *et al.* (Leukemia 1996). El producto se analizó en un gel de agarosa al 3%. Aquellos pacientes que presentaban una ITD se reanalizaron mediante electroforesis capilar (primer *forward* marcado con 6-FAM). Esta metodología nos permitió establecer la ratio ITD/WT, así como el tamaño de las duplicaciones.

Resultados: De los 158 pacientes estudiados 31 presentaban una ITD (19,6%), 23 con cariotipo normal ($p < 0,001$). Se observó una mayor incidencia de FLT3-ITD en el subtipo LAM M4 ($p = 0,025$). Los pacientes con FLT3-ITD presentaban un mayor porcentaje de blastos en médula ósea ($p = 0,002$), mayor número de leucocitos en sangre periférica ($p = 0,001$) y una mayor probabilidad de recaída ($p = 0,05$). En aquellos pacientes con cariotipo intermedio y FLT3-ITD se observó una menor supervivencia global (SG, $p = 0,004$), supervivencia libre de enfermedad (SLE, $p = 0,005$) y menor probabilidad de alcanzar la remisión completa (RC, $p = 0,034$). La mediana de la ratio ITD/WT fue 0,463 y la media 0,748 (rango 0,04-5,43). La mediana del tamaño de la ITD fue 42,42 y la media 45,51 (rango 14,69-188,78). No se observaron diferencias significativas en la SG, SLE, RC y recaídas.

Conclusiones: 1) La presencia de FLT3-ITD se asocia a un mayor porcentaje de blastos en médula ósea y leucocitosis en sangre periférica. 2) Las FLT3-ITD confieren un peor significado pronóstico en pacientes con LAM y cariotipo intermedio. 3) El ratio ITD/WT y el tamaño de dicha duplicación no tienen ningún impacto en el pronóstico de los pacientes de nuestra serie.

Agradecimientos: FIJC-P-EF-07 y RD06/0020/1014 de RETICS.

REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA VÍA WNT POR METILACIÓN ABERRANTE DE LOS GENES INHIBIDORES DE WNT EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

P-183

Valencia A^[a], Román-Gómez J^[b], Cervera J^[b], Such E^[a], Barragán E^[a], Bolufer P^[a], Senent ML^[a], Moscardó F^[a], Sanz MA^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[b]Servicio de Hematología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. ^[c]Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: Diversas alteraciones en la vía Wnt de señalización celular se asocian a gran variedad de neoplasias ya que varios de sus genes diana pueden actuar como genes supresores de tumores o protooncogenes. La metilación aberrante de genes de las familias DKK y sFRP, inhibidores naturales de la vía Wnt, resulta en la activación de dicha vía y se ha observado como fenómeno epigenético en neoplasias hematológicas.

Objetivos: 1. Detectar patrones de metilación aberrante de los antagonistas de la vía Wnt *sFRP1*, *sFRP2*, *sFRP4*, *sFRP5*, *DKK1* y *DKK3* en LMA; 2. Correlacionar dicha alteración con el nivel de expresión de *TCF1* y *LEF1*, genes intermediarios de la vía Wnt, así como de *cd1na D1*, uno de los genes diana de la misma; 3. Estudiar los cambios biológicos producidos en líneas celulares tras tratamiento con azacitidina (AZA).

Material y métodos: El análisis de la metilación se estudió en 184 pacientes diagnosticados de LMA *de novo* (no-LPA) (110H/74M; mediana de edad: 60 años, extremos: 16-92) y en 4 líneas celulares (Kasumi 1, KG1A, HL-60 y TPH-1), mediante PCR específica de metilación. La expresión se detectó mediante PCR en tiempo real con FastStart ADN Master SYBR Green 1. Se prepararon cultivos de las líneas celulares tratados con AZA (2 µM) durante 4 días.

Resultados: La hipermetilación se observó en todos los genes inhibidores de Wnt estudiados. Entre los 184 pacientes, la frecuencia de metilación fue: 42% *sFRP1*, 32% *DKK1*, 31% *sFRP2*, 22% *sFRP5*, 16% *DKK3* y 4% *sFRP4*. El 56% de los pacientes no presentaba ningún gen metilado o sólo uno (grupo I), mientras que el 44% presentaba 2 o más genes metilados (grupo II). La expresión de *TCF1*, *LEF1* y *cd1na D1* fue significativamente más elevada en los pacientes del grupo II ($p = 0,015$, $0,01$ y $0,002$, respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las características clínicas más relevantes, incluidas las alteraciones de *FLT3* y *NPM1*. Los pacientes menores de 60 años con citogenética de riesgo intermedio pertenecientes al Grupo II presentaron una reducción significativa de la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (49% vs. 27%, respectivamente, $p = 0,001$) y de la supervivencia libre de recaída (61% vs. 28%, respectivamente, $p = 0,03$). Sin embargo, el análisis ajustado a otras variables mostró que las mutaciones *FLT3ITD* era la variable con significación pronóstica independiente en la supervivencia. La expresión de los genes antagonistas se reinstauró tras el tratamiento con AZA en las cultivos, mientras que los genes de la vía Wnt redujeron su expresión.

Conclusión: La hipermetilación de los genes inhibidores de Wnt es un evento frecuente en la LMA que podría facilitar la activación de dicha vía. Este patrón de metilación aberrante podría estar relacionado con un peor pronóstico en términos de supervivencia. El tratamiento *in vitro* con agentes hipometilantes es capaz de revertir este patrón.

Trabajo financiado parcialmente: FIS 060657 y RTICC RD06/0020/0031.

FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN ITD Y D835 DE FLT3 EN UNA POBLACIÓN CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DEL SUR DE ESPAÑA

P-185

Garrido P^[a], Vilchez JR^[b], García EM^[a], Moratalla A^[a], Romero A^[a], Jiménez P^[a], Ruiz-Cabello F^[b], Jurado M^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y Hemoterapia, ^[b]Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: FLT3 es un receptor de la tirosina kinasa que se expresa de forma precoz en las células progenitoras hematopoyéticas y juega un papel importante en su supervivencia y diferenciación. La duplicación interna en tandem (ITD) surge de las duplicaciones de un dominio, que codifica para la porción intracitoplasmática proximal y da lugar a la activación de la proteína de FLT3. Esta alteración se ha identificado en un 20% de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) y parece asociarse con un peor pronóstico. El segundo tipo de mutación de FLT3, la mutación del residuo del ácido aspártico 835 (D835), se ha descrito en un 7% de las LMA y también se asocia con un pronóstico desfavorable.

Objetivos: estudiar la prevalencia de estas mutaciones en un grupo de LMA de novo o secundarias síndromes mielodisplásicos (SMD) remitidas a nuestro centro entre enero del año 2007 y mayo del 2008, viendo si existe algún predominio por sexo y subtipo de LAM, comparándolas con las descritas en la literatura.

Material y métodos: las muestras estudiadas han sido tanto sangre periférica como médula ósea, de las cuales se ha extraído ADN usando una técnica inmunomagnética. Se ha realizado una PCR múltiple según el protocolo de amplificación descrito (Murphy *et al.*, J Mol Diagn 2003; 5: 96-102). En el caso de FLT3-ITD, los *primers* empleados para la porción ITD han sido las secuencias 11F y 12R, uno de ellos marcado con FAM. La técnica usada para D835 consistió en amplificación con oligonucleótidos específicos y digestión con Eco-RV. Ambas muestras fueron analizadas en electroforesis capilar (ABI310; Applied Biosystems).

Resultados: se han estudiado 44 pacientes, 23 hombres y 21 mujeres, con edades comprendidas entre los 32 y 84 años, con los siguientes diagnósticos: 42 LMA *de novo*, de las cuales 8 eran LMA-M2, 6 LMA-M5, 1 LMA-M5b, 15 LMA-M1, 2 LAM-M3, 10 LAM-M4, y 2 LAM secundarias a SMD (1 LAM-M1 y otra LAM-M2). En los casos de LAM *de novo*, el porcentaje de blastos osciló entre el 17% y el 90%, y en los casos secundarios a SMD entre un 9 y un 20%. De todos ellos, sólo una paciente con diagnóstico de LAM-M2 ha sido positiva para FLT3-D835 (2,27%), y 4 pacientes (3 hombres y 1 mujer) lo han sido para FLT3-ITD (9,09%) (2 LAM-M5, 2 LAM-M1). Nuestros resultados difieren a los descritos en la literatura consultada, con una menor prevalencia tanto de la mutación ITD (9,09% vs. 20%) como de D835 (2,27% vs. 7%) en la población de LMA estudiadas, que puede estar a su vez relacionada con diferencias étnico-geográficas, ya descritas en la población española para otras mutaciones en LMA como es el caso de t(15;17) y t(8;21) (San Miguel *et al.*, Leuk Res 2006; 30: 943-8).

UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA MEDIANTE RO-PCR PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES SUBGRUPOS MORFOLÓGICOS Y CITOGÉNÉTICOS EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

P-186

Chilón MC¹, Sainza C², Díez-Vielva J³, Ramos F⁴, García de Coca A⁵, Alonso JM⁶, Gálido P⁷, Bernal T⁸, Diquez-Otero JC⁹, Quintan JA¹⁰, Fernández-Abellán P¹¹, Bárez A¹², Parrubia M¹³, Amigo ML¹⁴, Martín García-Sánchez A¹⁵, Gutiérrez NC¹⁶, Hernández-Ruano M¹⁷, Balanzategui A¹⁸, Sarasquete ME¹⁹, Alcocba M²⁰, Asinara M²¹, García-Sanz R²², San Miguel JP²³, González M²⁴

¹Hospital Clínico Universitario Salamanca, ²Centro de Investigación del Cáncer Salamanca, ³Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ⁴Complejo Hospitalario de León, ⁵Hospital Clínico de Valladolid, ⁶Hospital General Río García, Palencia, ⁷Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, ⁸Hospital Central de Asturias, Oviedo, ⁹Hospital General Juan Ramón Jiménez, Huelva, ¹⁰Hospital General de Segovia, ¹¹Hospital Universitario de Alicante, ¹²Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles, Avila, ¹³Hospital Universitario del Río Hongo, Valladolid, ¹⁴Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, ¹⁵Hospital Virgen de la Candelaria, Canarias

Introducción: Son numerosos los estudios que demuestran la utilidad del análisis de expresión génica mediante tecnología de microarrays en la identificación de patrones genéticos asociados a anomalías genéticas o subtipos morfológicos en la leucemia mieloblástica aguda (LMA). Sin embargo, pocos estudios analizan si un número reducido de genes puede discriminar subtipos morfológicos y/o citogenéticos.

Objetivos: 1) Seleccionar y validar genes de forma individual que puedan estar desregulados específicamente en cada subgrupo de LMA. 2) Comprobar la utilidad de la RO-PCR como técnica alternativa y menos costosa, que ayude en la correcta clasificación de los pacientes.

Métodos: Se analizaron 166 pacientes al diagnóstico clasificados en 6 subgrupos citogenéticos: 16 con inv(16), 8 con t(8;21), 88 con t(15;17), 9 con alteraciones en 11q23, 5 con cariotipo complejo y 40 con cariotipo normal. Los análisis de expresión se realizaron mediante los TaqMan Gene Expression Assays. Se analizaron los genes: MYH11, CLIPR59, SPARC, MN1, HOXB2, CEBPA, ETO, POU4F1, CAV1, HGF, FGF13, HOXA7, HOXA9, MEIS1 y PBX3. Además, se estudiaron mutaciones en NPM1 por curvas de *meltin* y secuenciación y las ITD en FLT3 por Genescan.

Resultados: En cuanto al perfil de expresión de cada subgrupo, las LMA con inv(16) sobreexpresaron 4 de los genes estudiados: MYH11 ($p < 0,0001$), CLIPR59 ($p < 0,0001$), SPARC ($p < 0,0001$) y MN1 ($p < 0,0001$). Las t(15;17) presentaron niveles altos de HGF ($p < 0,0001$) y FGF13 ($p = 0,001$). En las t(8;21) se observó un patrón típico: sobreexpresión de ETO ($p < 0,0001$), POU4F1 ($p < 0,0001$) y CAV1 ($p < 0,0001$) y expresión disminuida de HOXB2 ($p = 0,010$) y CEBPA ($p = 0,011$). En cambio, en las LMA con alteraciones en 11q23 solo algunos pacientes sobreexpresaron HOXA7, HOXA9 y MEIS1, y no fueron específicos. En el subgrupo con cariotipo normal se detectaron ITDs en 9/40 pacientes (22,5%) y mutaciones en NPM1 en 18/40 (45%). De estos 40 casos, 3 que estaban clasificados como M4, M4Eo y M5, sobreexpresaron MYH11, SPARC, CLIPR59 y MN1, demostrándose posteriormente la fusión CBFb-MYH11 por RO-PCR, lo que permitió su reclasificación en el grupo de buen pronóstico. Asimismo, de los 9 casos diagnosticados por citogenética como LMA con t(8;21), uno no expresó ninguno de los genes típicos, demostrándose la ausencia de la fusión AML1-ETO por RO-PCR. En los pacientes con mutaciones en NPM1 se observó sobreexpresión de HOXA7 ($p = 0,008$), HOXA9 ($p = 0,017$) y MEIS1 ($p = 0,012$).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que la RO-PCR es una metodología fiable y reproducible en el análisis de expresión génica, ya que identifica perfectamente los subgrupos mediante el estudio de pocos genes. Además, es muy útil para la exclusión de falsos positivos y negativos de otras técnicas lo que permite una clasificación más precisa de las LMA.

ALTERACIONES DE LOS GENES GATA5, P53, RARB, ESR1 Y CDH13 EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

P-187

Del Rey M^{1a}, Benito R^{2a}, Lumbreras E^{3a}, Galende J^{4a}, De las Heras N^{5a}, Martín-Núñez C^{6a}, Gálido P^{7a}, Prieto T^{8a}, Ramos MA^{9a}, García JL^{10a}, Hernández JM^{11a}

^{1a}Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, ^{2a}Hospital del Bierzo, Ponferrada (León), ^{3a}Hospital Virgen Blanca, León, ^{4a}Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres), ^{5a}Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, ^{6a}Unidad de Investigación HUS, ^{7a}Hospital Clínico Universitario, Salamanca

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo diagnóstico se basa en criterios morfológicos y citogenéticos. En la mayoría de estos casos se desconocen las alteraciones genéticas y se carece de marcadores de clonalidad. Por este motivo, es necesario disponer de nuevos procedimientos que puedan contribuir a definir la clonalidad en estas enfermedades.

Objetivo: Estudiar en los SMD: i)La presencia de ganancias y de pérdidas de material genético que identifiquen marcadores genéticos relacionados con estas enfermedades. ii) El patrón de metilación de un grupo de 25 genes relacionados con cáncer.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 48 pacientes: 4 tenían una anemia refractaria (AR), 17 una anemia refractaria sideroblástica (ARS), 6 estaban diagnosticados de una citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM), 10 de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), 7 tenían una anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y uno un síndrome 5q-, mientras que los 3 restantes eran enfermos sin hemopatías malignas que se utilizaron como control. El ADN se obtuvo de células mononucleadas de MO, separadas por gradiente de densidad (ficol). La técnica utilizada para el análisis de las ganancias, pérdidas y de la metilación fue la de amplificación de sitios metilados por PCR dependiente de la unión a sonda (MS-MLPA). En todos ellos se analizaron de manera simultánea 25 genes relacionados con tumores: BRCA1, BRCA2, ATM, TP53, PTEN, MGMT, PAX5A, CDH13, TP73, WT1, VHL, GSTP1, CHFR, ESR1, RB, MSH6, THBS1, IGSF4, STK11, PYCARD, PAX6, CDKN2A, GATA5, RARB y CD44.

Resultados: El 64% de los enfermos presentaban ganancia o pérdida de material genético y el 29% metilación de alguno de los genes analizados. Se observó una ganancia del gen GATA5 en 6 de 42 casos, 3 de los cuales tenían una ARS. Además se observaron ganancias de los genes CDKN2A, MGMT, WT1 y PYCARD en 4 enfermos. Sin embargo, las ganancias de WT1 sólo aparecieron en las ARS. Las pérdidas afectaron a P53 en 8 de los 42 casos (2 AR, 2 CRDM, 2 LMMC, 1 ARS y 1 AREB). Cinco de estos enfermos tuvieron una supervivencia inferior al año y en tres de ellos (1 AR, 1 LMMC y 1 AREB) se produjo una transformación a leucemia aguda. También se observó pérdida del gen STK11 en 3 casos. Las pérdidas genéticas no se relacionaron con ninguno de los grupos de SMD. El estudio de metilación reveló que RARB, ESR1 y CDH13 estaban metilados en 4 enfermos. Mientras que RARB estaba metilado en los casos de ARS, ESR1 se encontraba en los enfermos con AREB y la metilación de CDH13 no se relacionaba con ningún grupo específico. No se observó metilación en los enfermos con AR o en el caso de síndrome 5q-.

Conclusión: En más de la mitad de los SMD se producen ganancias y de pérdidas de material genético. La metilación se observa con frecuencia en estas enfermedades. Por ello, la aplicación del MLPA puede contribuir a definir la clonalidad y ayudar al diagnóstico de los enfermos con SMD.

ANÁLISIS MEDIANTE DHPLC DE JAK1 EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS BCR-ABL1 NEGATIVA

P-188

Ormazábal C, Hurtado C, Aranz P, Erquiaga I, García-Delgado M, Novo FJ, Calasanz MJ, Vizmanos JL

Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). *BCR-ABL1* negativas constituyen un grupo de leucemias caracterizadas por la proliferación clonal excesiva de uno o más linajes de la línea mieloides y por la ausencia del transcrito de fusión *BCR-ABL1*. Su etiología molecular se conoce sólo en parte, viéndose afectados genes codificantes de proteínas con actividad tirosín-quinasa (TK).

JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 son proteínas de la familia Jak con actividad TK citoplasmática que participan en vías de transducción de señales implicadas en la proliferación y diferenciación celular. La mutación V617F de *JAK2* es considerada como la causa molecular de un 50-90% de los NMPCs *BCR-ABL1* negativas clónicas. Dado que se han descrito mutaciones en *JAK1* en pacientes con leucemia aguda tanto mieloides como linfoides, y su similitud con *JAK2*, hacen a este gen candidato a presentar mutaciones activantes en otro tipo de neoplasias relacionadas cuya etiología molecular se desconoce.

Material y métodos: Se han analizado los exones codificantes de los dominios SH2 y TK de *JAK1* mediante dhPLC en 44 muestras de pacientes con NMPC *BCR-ABL1* y V617F *JAK2* negativas (4 con PV, 15 con TE, 4 con MFI y 21 con NMPC atípicas), recibidas en el Departamento de Genética de la Universidad de Navarra. Posteriormente se ha procedido a secuenciar aquellas muestras con perfiles distintos a lo normal. Además, con objeto de analizar la frecuencia de los polimorfismos encontrados en la población normal se incluyeron en el análisis 20 muestras control.

Resultados y conclusiones: Se han identificado dos cambios de secuencia no descritos previamente en heterocigosis, en dos pacientes con TE (1 varón y 1 mujer). La primera mutación (118975 C> T) está localizada en la región de *splicing* del intrón 12. El segundo cambio (128529 G> A) se encuentra en el exón 19 pero no produce cambio de aminoácido (D947D) y no se ha descrito como SNP. Además se han detectado numerosos polimorfismos de tipo SNPs tanto en los pacientes como en los individuos control. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos que pudiesen relacionar la presencia de éstos SNPs con el desarrollo de la enfermedad. Uno de los cambios encontrados se encuentra en una zona de *splicing*, pudiendo afectar al procesamiento del transcrito del gen. Sin embargo, *JAK1* no parece estar mutado en este tipo de neoplasias.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS PI040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)

ANÁLISIS DE LOS GENES SYK Y ZAP70 EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS BCR-ABL1 NEGATIVAS MEDIANTE FISH Y DHPLC

P-189

Aranaz P, Hurtado C, Ormazábal C, García-Delgado M, Novo FJ, Calasanz MJ, Vizmanos JL

Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Las neoplasias hematológicas crónicas (NMPC). *BCR-ABL1* negativas son un conjunto muy heterogéneo de desórdenes clonales hematopoyéticos caracterizados por un aumento de la proliferación de uno o más linajes mieloides. Se clasifican en: NMPCs clásicas, que incluyen la *placemina vera* (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis idiopática (MFI), y NMPC atípicas, en las que se incluyen enfermedades mal caracterizadas y de rasgos clínicos solapados. La causa molecular de estas neoplasias se conoce sólo parcialmente y en los últimos años, se han descrito alteraciones activantes en genes codificantes de tirosín-quinasas (TK) que pueden explicar la génesis de la enfermedad.

Los genes de la familia Syk, *SYK* (9p22) y *ZAP70* (2q12), codifican TK citoplasmáticas y se expresan ampliamente en células hematopoyéticas, principalmente en linfocitos B y T, donde juegan un importante papel regulador de las vías de señalización celular. Presentan una estructura común, con dos dominios SH2 N-terminales y un dominio TK C-terminal. Ambos se han descrito alterados en distintos tipos de neoplasias hematológicas. *SYK* se ha encontrado fusionado con *ETV6* en un paciente con síndrome mielodisplásico, y con *ITK* en linfomas de células T periféricas inespecíficos (U-PTCL). Por su parte, *ZAP70* se encuentra sobreexpresado en los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Material y métodos: Hemos realizado el análisis de posibles mutaciones mediante dhPLC en muestras de 146 pacientes con NMPCs *BCR-ABL1* negativas (19 PV, 98 TE, 8 MFI y 21 NMPC atípicas) recogidas del Departamento de Genética de la Universidad de Navarra. También se han incluido 21 muestras normales como control, con objeto de comparar la frecuencia de los polimorfismos detectados en esas regiones con respecto al grupo de pacientes. En ambos casos se han analizado los exones correspondientes a los dominios SH2 y TK. Además, en 30 de estos pacientes hemos realizado un análisis FISH para buscar posibles fusiones, amplificaciones o deleciones que afecten a estos genes y que pudieran ser la causa de la enfermedad. Para este ensayo hemos empleado sondas no comerciales.

Resultados: En el análisis FISH, no hemos detectado ninguna alteración en estos genes que expliquen la enfermedad en los pacientes seleccionados. En el análisis mediante dhPLC únicamente hemos detectado la presencia de polimorfismos. Mediante análisis estadístico hemos comprobado que las frecuencias alélicas y genotípicas de todos los polimorfismos no presentan diferencias entre pacientes y controles, indicando que no existe asociación entre ellos y la enfermedad.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS PI040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830).

ANÁLISIS MEDIANTE FISH Y DHPLC DE LOS GENES ABL1 Y ABL2 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS CRÓNICAS BCR-ABL 1 NEGATIVAS

Aranaz P, Hurtado C, Ormazábal C, García-Delgado M, Novo FJ, Calasanz MJ, Vizmanos JL

Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona

P-190

Introducción: Las neoplasias hematológicas crónicas (NMPC) son desórdenes clonales hematopoyéticos en los que se produce un aumento de la proliferación de uno o más linajes mieloides. La NMPC más conocida es la leucemia mieloide crónica (LMC), caracterizada por la presencia de la fusión *BCR-ABL1*. El resto de NMPC, son un grupo muy heterogéneo de enfermedades cuya causa molecular se conoce sólo parcialmente.

En este estudio hemos analizado mediante FISH y dHPLC la posible existencia de otras fusiones y mutaciones que puedan afectar a los genes de la familia *Abl* y que pudieran ser oncogénicas. Esta familia engloba los genes *ABL1* (9q34) y *ABL2* o *ARG* (1q25). Ambos codifican para CTK con un dominio N-terminal SH3 seguido de uno SH2, un dominio TK en posición central y un dominio C-terminal de unión al ADN.

Se han descrito fusiones de a ambos genes (distintas a las *BCR-ABL1*) en algunos casos de neoplasias hematológicas. En todos los casos, su resultado es la activación constitutiva de la actividad TK de estas proteínas químéricas.

Material y métodos: Se han analizado muestras de 44 pacientes con NMPC *BCR-ABL1* negativas (4 PV, 4 MFI, 15 TE y 21 NMPCs atípicas) recogidas en el Departamento de Genética de la Universidad de Navarra. Todos ellos eran *BCR-ABL1* negativas y *JAK2* V617F negativas. Se han analizado mediante dHPLC la existencia de posibles mutaciones en los exones codificantes de los dominios SH2 y TK de ambos genes, y posteriormente se han secuenciado los perfiles diferentes detectados. Se han incluido además 21 muestras normales como control, con objeto de comparar, mediante un análisis estadístico, la frecuencia de los polimorfismos detectados en esas regiones con respecto al grupo de pacientes. Además, se realizó una búsqueda de posibles translocaciones, amplificaciones o deleciones que afecten a los genes *ABL1* y *ABL2* mediante FISH. Este análisis se llevó a cabo sobre material de 30 de los anteriores pacientes, mediante la utilización de sondas comerciales.

Resultados: Los cambios de secuencia detectados en los genes *ABL1* y *ABL2* corresponden, por una parte, a sustituciones de una sola base localizadas en regiones intrónicas sin efecto en la transcripción, y por otra, a polimorfismos ya descritos. El análisis estadístico de estos polimorfismos no revela ninguna diferencia significativa entre pacientes y controles, lo que indica que no existe ninguna asociación entre la presencia de estos polimorfismos y el desarrollo de la enfermedad. En los ensayos de FISH no hemos encontrado ninguna alteración genética que afecte a los genes *ABL1* y *ABL2* que pudieran explicar la enfermedad.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS PI040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830).

ANÁLISIS MEDIANTE DHPLC DE LA FAMILIA III DE LAS RTK EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS BCR-ABL1 NEGATIVAS

Ormazábal C, Hurtado C, Aranaz P, Erquiaga I, García-Delgado M, Novo FJ, Calasanz MJ, Vizmanos JL

Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona

P-191

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) *BCR-ABL1* negativas constituyen un grupo desordenes clonales caracterizados por la proliferación excesiva de uno o más linajes de la línea mieloide y por la ausencia del transcrito de fusión *BCR-ABL1*. Su etiología molecular se conoce parcialmente, viéndose principalmente afectados genes codificantes de proteínas con actividad TK.

La familia III de los RTK engloba a *PDGFRA*, *PDGFRB*, *CSF1R*, *c-KIT* y *FLT3*, todos ellos receptores de factores de crecimiento que participan en vías de transducción de señales implicadas en la proliferación y diferenciación celular. Se han descrito alteraciones como fusiones, amplificaciones, deleciones y, en algunos casos, mutaciones puntuales que provocarían su actividad constitutiva e independiente de ligando.

Material y métodos: Se han analizado los exones codificantes de los dominios yuxtamembrana y TK de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *CSF1R*, *c-KIT* y *FLT3* mediante dHPLC en 44 muestras de pacientes diagnosticados de NMPC *BCR-ABL1* y V617F *JAK2* negativos (4 con PV, 15 con TE, 4 con MFI y 21 con NMPC atípicas), recibidas en el Departamento de Genética de la Universidad de Navarra. Posteriormente se han secuenciado aquellas muestras con perfiles de elución distintos a lo considerado como normal. Además, se han incluido en el estudio 20 muestras de individuos sanos como control para analizar la frecuencia de los polimorfismos encontrados en la población normal.

Resultados y conclusiones: Se han identificado cambios de secuencia no descritos previamente en heterocigosis, tanto en los intrones como en los exones de las regiones de los genes estudiados que quedan recogidos en la siguiente tabla.

Gen	Posición	Localización	Aa	N.º muestras
PDGFRA	59668G > A	Intrón 20		2 (NMPCa)
PDGFRB	31055G > A	Exón 13	T618T	3 (1 TE, 2 NMPCa)
	57328C > G	Exón 19	L845L	2 (TE)
CSF1R	57982G > A	Intrón 20		2 (TE)
	69376A > G	Exón 10	K546K	1 (TE)
c-KIT	75163C > T	Exón 17	I79I	3 (NMPCa)
	72453delTC	Intrón 16		2 (1 MFI, 1 NMPCa)
FLT3	84872C > A	Intrón 20		1 (TE)

Además se han detectado numerosos polimorfismos de tipo SNP tanto en los pacientes como en los individuos control. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos que pudiesen relacionar la presencia de éstos SNPs con el desarrollo de la enfermedad. Por ello, parece que en este tipo de pacientes no existen mutaciones puntuales en estos genes que pudieran explicar la patogénesis de la enfermedad.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS PI040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830).

MUTACIONES DE FLT3-ITD Y NPM1 E HIPEREXPRESIÓN DE WT1 EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Such E^[a], Barragán E^[a], Valencia A^[a], Cervera J^[a], Fuster O^[a], Senent ML^[a], Luna I^[a], Mallo M^[b], Solé F^[b], Collado R^[b], Marco E^[b], Vicente A^[b], Amigo V^[c], Hernández-Boluda JC^[c], Luño E^[c], Bolufer P^[c], Sanz MA^[c], Sanz G^[c]

^[a]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[b]Hospital del Mar. Barcelona. ^[c]Hospital General Universitario. Valencia. ^[d]Hospital de la Ribera. Alzira (Valencia). ^[e]Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ^[f]Hospital Clínico Universitario. Valencia. ^[g]Hospital Central de Asturias. Oviedo

P-192

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad heterogénea que comparte características de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC). Los recientes avances en la caracterización molecular de los SMPC han puesto de manifiesto el importante papel que juegan en su patogénesis las tirosinas quinasas de las vías de señalización celular. Por otra parte, el hipotético valor pronóstico de los nuevos marcadores moleculares descritos en las leucemias mieloblasticas agudas (LMA) o SMD aplicados a la LMMC es todavía desconocido en su mayor parte.

Las duplicaciones internas en tándem de *FLT3* (*FLT3-ITD*) afectan a un porcentaje significativo de pacientes con LMA, especialmente a aquellas con diferenciación mielomonocítica o monocítica (subtipos M4 y M5 de la clasificación FAB). Aproximadamente el 20% de los pacientes con LMMC desarrollan una LMA secundaria. Por otro lado, las mutaciones de *NPM1* han sido descritas en pacientes con LMMC que tienen una baja supervivencia (< 1 año) y una rápida progresión a LMA (Caudill, 2006). Además, la expresión de *WT1* en células leucémicas es significativamente más alta que en las células hematopoyéticas normales y ha sido inversamente correlacionado con el pronóstico (Barragán et al., 2004).

Objetivos: Estudiar la frecuencia de las mutaciones de *FLT3-ITD* y *NPM1* y la hiperexpresión de *WT1* en pacientes con LMMC.

Pacientes y métodos: Las mutaciones de *FLT3-ITD/NPM1* fueron estudiadas en 66 muestras de pacientes diagnosticados de LMMC de acuerdo con los criterios FAB [50M/16F; mediana de edad: 72 años. (37-96); leucocitos: 13,5 x 10⁹/L (2,4-170); Hb: 10,6 g/dL (6,5-14,7); y plaquetas: 134 x 10⁹/L (4-928)].

El ADN genómico fue amplificado usando cebadores específicos de *NPM1* y *FLT3* y el producto de PCR obtenido fue analizado simultáneamente mediante electroforesis capilar en el ABI PRISM 310 ADN Analyzer (Applied Biosystems). Para determinar la hiperexpresión de *WT1* se dispuso de ARN de 31 casos. El cADN fue amplificado usando el kit TM universal Master Mix. Posteriormente, usando cebadores específicos para *WT1* se analizó la expresión mediante una QT-PCR en el equipo LightCycler 1.5 (Roche Diagnostics).

Resultados: No se encontraron mutaciones en *FLT3-ITD/NPM1* en ninguno de los 66 casos estudiados. Por el contrario, la hiperexpresión de *WT1* se observó en 8/31 casos (26%). Dado el pequeño número de muestras positivas no pudo establecerse ninguna correlación significativa con las distintas características clínico-biológicas o pronósticas de estos pacientes.

Conclusiones: Las mutaciones de *FLT3-ITD* y *NPM1* son infrecuentes en la LMMC. Sin embargo la hiperexpresión de *WT1* se observa en un 26% de los casos. El valor clínico o pronóstico de este hallazgo debe establecerse en series más amplias.

Agradecimientos: Trabajo financiado parcialmente por las becas: FIS PI05/1224, FIS 06/0657 y RTICC RD06/0020/0031.

ESTADO DE METILACIÓN DE 25 GENES SUPRESORES DE TUMORES EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Such E^[a], Valencia A^[a], Cervera J^[a], Senent ML^[a], Luna I^[a], Mallo M^[b], Solé F^[b], Collado R^[b], Vicente A^[b], Amigo V^[c], Hernández-Boluda JC^[c], Luño E^[c], Marco E^[c], Oltra S^[c], Bolufer P^[c], Barragán E^[c], Sanz MA^[c], Sanz G^[c]

^[a]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[b]Hospital del Mar. Barcelona. ^[c]Hospital General Universitario. Valencia. ^[d]Hospital de la Ribera. Alzira (Valencia). ^[e]Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ^[f]Hospital Clínico Universitario. Valencia. ^[g]Hospital Central de Asturias. Oviedo

P-193

Introducción: La inactivación de genes supresores de tumores mediante la metilación del promotor es un evento común en cánceres humanos. En los síndromes mielodisplásicos (SMD), la metilación aberrante en genes supresores de tumores, como *p15INK4B*, es un evento frecuente. El método más común para identificar estas alteraciones es la PCR específica de metilación (MS-PCR). Recientemente se ha descrito una nueva técnica, MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), basada en la hibridación de sondas específicas de secuencias promotoras de 25 genes supresores de tumores frecuentemente metilados en diferentes neoplasias humanas, que contienen un sitio de restricción CG del enzima HhaI.

Objetivo: Estudiar el estado de metilación de 25 genes supresores de tumores en 31 pacientes diagnosticados de LMMC mediante MS-MLPA.

Pacientes y métodos: Se han estudiado 31 muestras de pacientes con LMMC [23M/8F; media de edad: 62 años (rango: 52-85); mediana Hb: 11,1g/dL (rango: 7,2-14,1); Leucocitos: 21,8 x 10⁹/L (rango: 3-42,8) y plaquetas: 196,5 x 10⁹/L (rango: 4,0-478)]. Los reactivos de MS-MLPA se obtuvieron de MRC-Holland (www.mrc-holland.com). El análisis se realizó con el software Genemapper 3.1. La cuantificación de la metilación se realizó dividiendo el área del pico problema entre las áreas combinadas de los picos control que no presentan secuencia de reconocimiento del enzima HhaI. Después, el área relativa de cada uno de estos picos de la muestra digerida se comparó con el mismo pico obtenido en la muestra no digerida. Se consideró metilación aberrante cuando el porcentaje de metilación era > 10%.

Resultados: Los siguientes genes se encontraron hipermetilados: *p15INK4B* (6/31, 19%), *CDH13* (5/31, 16%), *IGSF4* (3/31, 10%), *FHIT* (3/31, 10%) y *RASSF1* (1/31, 3%). En la mayoría de las pacientes no se encontró metilación en ninguno de los genes estudiados (n = 18; 58%) o sólo un gen metilado (n = 9; 29%), frente al 13% (n = 4) de los casos que mostraban metilación en dos o tres genes. Los genes con metilación aberrante encontrados están involucrados en distintas vías de señalización celular, ciclo celular (*p15INK4B*, *RASSF1* y *FHIT*) y adhesión celular (*CDH13* y *IGSF4*) y se encuentran frecuentemente inactivados en neoplasias hematológicas. No se encontró ninguna correlación significativa entre el estado de metilación de los distintos genes y las principales características clínico-biológicas de los pacientes.

Conclusión: MS-MLPA es un método válido y sencillo para la detección múltiple del patrón de metilación de islas CpG. Estos resultados preliminares sugieren que la metilación aberrante de genes supresores de tumores no es un evento frecuente en pacientes con LMMC. La importancia clínica y/o terapéutica de estos hallazgos debe ser explorada en series más amplias.

Trabajo financiado parcialmente por las becas: FIS PI05/1224, FIS 06/0657 y RTICC RD06/0020/0031.

**PRESENCIA DEL GENOMA DEL VEB (EBERS)
EN LOS CENTROS GERMINALES RESIDUALES
DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO**

P-194

Martín P^[a], Gómez-Lozano N^[b], Lozano M^[c], Provencio M^[d], Soutar D^[a], Salas C^[a], Montes S^[a], Bellas C^[a]
^[a]Servicio de Anatomía Patológica. ^[b]Departamento de Citogenética y Biología Molecular. ^[c]Patología Molecular. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid. ^[d]Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Actualmente existen evidencias de la implicación del virus de Epstein-Barr (VEB) en la patogenia del linfoma de Hodgkin clásico (LHC), y el material genético del VEB se detecta un 30-50% de los casos en las células de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS). No obstante los mecanismos por los que la infección viral contribuye al desarrollo y al mantenimiento del fenotipo transformado en el LH son desconocidos.

La presencia de reordenamiento del gen IgH y de mutaciones somáticas en las células HRS nos indica que éstas son clonales y derivan de la célula B del centro germinal (CG).

Algunos autores han descrito la expresión de Ebers (ARN viral) en los centrocitos y centroblastos de los CG de amígdalas hiperplásicas de niños procedentes de regiones con alta frecuencia de linfomas asociados al VEB, sin embargo no hay trabajos que describan infección concomitante por el VEB en los CG residuales y las HRS en casos de LH asociados a este virus. En este trabajo describimos 4 casos de LHC asociado a VEB con presencia de genoma viral en las células de los centros germinales residuales.

Material y métodos: En el estudio se incluyeron 4 casos de LHC con positividad para Ebers en los CG reactivos. Se aisló ADN del tejido parafinado y en dos casos se dispuso de material congelado. Además se realizó microdissección de las células Ebers positivas del CG y de las HRS con la intención de identificar los polimorfismos virales presentes en las diferentes poblaciones celulares (HRS y CG). El tipaje del VEB se realizó mediante PCR acotada con cebadores para el gen EBNA-3C, y el gen LMP-1.

Resultados: Todas las muestras de LHC presentaban en la histología CG reactivos residuales. Los núcleos de las células neoplásicas (HRS) mostraron positividad para Ebers, y la LMP-1 marcó la membrana celular y la región de Golgi. Las células de los CG mayoritariamente eran Eber positivas (nuclear) y la expresión de LMP-1 era ocasional y débil. Los estudios moleculares realizados sobre la selección de células HRS y CG revelaron la misma cepa viral.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que las células infectadas por el VEB de forma latente participan en la respuesta del CG en casos de LHC. Estos hallazgos demuestran in vivo la existencia de un pool de células infectadas por VEB localizadas en los CG, sustentando la hipótesis de que la enfermedad se origina en los centros germinales.

**LEISHMANIASIS VISCERAL EN DOS PACIENTES EN
TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL SISTEMA INMUNE**

P-196

Rodríguez I, Grau J, Sancho JM, Lloveras N, Moreno M, Orna E, López L, Sancho E, Serrano A, Vall-Llovera F, Salameo O, Juncà J, Ribera JM, Feliu E, Millà F
 Laboratorio de Hematología. Institut Català d'Oncologia.
 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Fundamento y objetivo: La leishmaniasis, causada por un parásito protozoario del género *Leishmania*, es una patología cuya incidencia ha ido en aumento tanto a nivel mundial como en Europa en los últimos 15 años. Se trata de una enfermedad infecciosa endémica en la cuenca mediterránea, de carácter oportunista y emergente en pacientes inmunodeprimidos, principalmente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La leishmaniasis visceral en pacientes en tratamiento inmunosupresor es rara. A continuación presentamos 2 pacientes diagnosticados de leishmaniasis visceral que recibían tratamiento con fármacos inmunomoduladores. En ambos casos se descartó la infección por el VIH.

Casos clínicos: **Caso 1:** mujer de 75 años afecta de hepatitis crónica autoinmune en tratamiento con 6-mercaptopurina desde hacía 2 años y polimialgia reumática por la que recibía prednisona a dosis bajas. Consultó por fiebre, astenia y anorexia de 2 semanas de evolución. En la exploración física destacaba una hepatoesplenomegalia y el hemograma mostró: leucocitos $2,4 \times 10^9/L$ (fórmula normal), hemoglobina 98g/L, hematocrito 29,4 L/L, VCM 88fL, plaquetas $90 \times 10^9/L$. Se retiró la 6-mercaptopurina y se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con cefepime 2g/8h. Por persistencia de la fiebre se realizó un aspirado de médula ósea que mostró la presencia de parásitos intra y extracelulares. Se administró anfotericina B liposomal durante 17 días, con buena respuesta. **Caso 2:** varón de 60 años afecto de artritis reumatoide seropositiva, en tratamiento con adalimumab (anti-TNF alfa) desde hacía un año. Consultó por fiebre, astenia, aftas orales y fotofobia de 15 días de evolución. En la exploración física destacaba una hepatoesplenomegalia y el hemograma mostró: leucocitos $2,1 \times 10^9/L$ (fórmula normal), hemoglobina 94 g/L, hematocrito 27,5 L/L, VCM 84 fL, plaquetas $54 \times 10^9/L$. Se inició antibioterapia de amplio espectro con cefepime 2 g/8 h y ampicilina 1 g/24 h, y ante la falta de respuesta se realizó un aspirado de médula ósea que como en el caso anterior mostró la presencia de parásitos intra- y extracelulares. Se administró anfotericina B liposomal durante 10 días con resolución del cuadro.

Conclusiones: 1. Ante la coexistencia de fiebre persistente, pancitopenia y esplenomegalia en pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores, debe descartarse una leishmaniasis visceral. 2. El aspirado de médula ósea, en estos casos, es una prueba sencilla, rápida y con un alto rendimiento diagnóstico.

Financiado en parte con la beca P-EF/07 de la FIJC.

**DELECIÓN BIALÉLICA DE 13Q EN PACIENTES
CON LLC-B: ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS
CARACTERÍSTICAS DE UNA SERIE DE 59 PACIENTES
DEL HOSPITAL DE BASURTO**

P-195

Marco de Lucas F, Blázquez B, Isusi P, Sevilla R, Imaz M, Barado J, Rodríguez Gutiérrez JJ, Arce O, Márquez JA, García Menoyo MV, Olabarria I, Beltrán de Heredia JM
 Servicio de Hematología. Hospital de Basurto. Bilbao

Introducción: En los pacientes diagnosticados de LLC-B la detección de del(13)(q14) mediante FISH se correlaciona con un mejor pronóstico con respecto al grupo de pacientes con otras alteraciones o sin alteraciones conocidas en la FISH. En la mayoría de los casos, la delección afecta únicamente a uno de los cromosomas 13, pero en algunas ocasiones la delección afecta a ambos cromosomas.

Objetivos: Hemos analizado mediante FISH la presencia de 4 alteraciones genéticas recurrentes en la LLC-B, incluyendo la del(13)(q14), en 59 pacientes con LLC-B del H. de Basurto, tratando de estudiar su relación con otros parámetros, así como evaluar su potencia como factor pronóstico.

Pacientes y métodos: Entre junio de 2005 y mayo de 2008 se estudió a 59 pacientes con LLC-B de nuestro hospital. Para la realización de la FISH se emplearon las siguientes sondas: LSI 11q22.3 (ATM), CEP 12(D12Z1), LSI 13q14(D13S319), LSI 17p13.1(TP53) (Vysis). Al diagnóstico, la mediana de edad era de 63 años (extremos 43-81), con los siguientes valores medios en SP: leucocitos $30,3 \times 10^9/L$ (3,4-212), Hb 137 g/L (68-170) y plaquetas $168 \times 10^9/L$ (1-315). La relación varón/mujer era 43/16. En el momento del análisis 25 pacientes habían precisado algún tipo de tratamiento de su enfermedad.

Resultados: La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 34 meses. De los 59 pacientes, 31(53%) presentaron del13q, en 7 de ellos bialélica (12%), y en el resto monoalélica (41%). La del13q se asoció de forma significativa a ZAP-70 negativo ($p < 0,001$) y Hb más elevada ($p < 0,05$). Respecto a los casos con sólo un cromosoma afecto, los pacientes con delección bialélica de 13q mostraron cifras significativamente superiores de leucocitos ($p < 0,05$) y plaquetas algo inferiores sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,057$). El análisis de supervivencia libre de progresión y supervivencia global no señaló diferencias entre ambos grupos, con un pronóstico igualmente excelente, sin haber alcanzado aún la mediana de supervivencia.

Conclusión: A la espera de estudios que recojan datos de poblaciones más amplias y periodos de seguimiento más prolongados, en nuestra limitada serie los pacientes con del(13)(q14) bialélica, a pesar de presentar cifras de leucocitos más altas al diagnóstico, mostraron un perfil clínico similar a aquellos con delección monoalélica, con ZAP-70 negativo y escasos casos de progresión de la enfermedad.

**BANCO DE SANGRE
Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL**

RESULTADOS DEL AÑO 2007 DEL PLAN ESTRATÉGICO PROMOCIONAL PARA INCREMENTAR LAS DONACIONES DE SANGRE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID

De la Puente M, Pineda C.
Subdirección Médica de Servicios Centrales.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

P-197

Introducción: Existe un déficit crónico de componentes sanguíneos para uso transfusional que dificulta diariamente el funcionamiento del sistema sanitario-hospitalario. Por el momento, la única fuente de abastecimiento de los bancos de sangre son las donaciones voluntarias, altruistas y anónimas. El número de donantes de sangre es el factor que se debe analizar e incrementar para resolver el problema. Hemos analizado el comportamiento del donante de sangre habitual frente al no donante: la falta de información es un factor común en la población no donante. Los resultados obtenidos tras la elaboración de un Plan Estratégico Promocional para la captación de Donantes de Sangre y su desarrollo durante el año 2007 corroboran esta observación.

Objetivo: El aumento mantenido del número de donaciones de sangre en nuestro punto de donación, en al menos un 20% con respecto a las cifras del año anterior, mediante un nuevo Plan Estratégico Promocional. Contribuyendo así a mejorar el Banco de Sangre del Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid (CTCM).

Material y métodos: Tras un análisis de la situación previa, se identifican los puntos clave y se estima la población donante-potencial del Hospital. Se crea el Plan Estratégico Promocional para Incrementar las Donaciones de Sangre en el HULP: El público que acude a diario al hospital (1.500 personas de media), recibe información por medio de nueve vías de comunicación diferentes: megafonía grabada, megafonía por planta, información directa del personal de promoción con dípticos impresos en color, carta entregada en mostrador de admisión, carta trimestral en las 7.000 nóminas del personal, carteles y póster, novedosa identificación exterior del punto de donación, visible desde los cuatro rascacielos adyacentes, y campañas especiales; de manera que nos aseguramos de que se conozca la necesidad de sangre en el centro, el grupo más urgente, la ubicación del punto de donación, los requisitos básicos para ser donante y sus ventajas.

Resultados: El número de donantes aumentó un 21,56% con respecto al año 2006. Hubo relación directamente proporcional entre los impactos promocionales que reciben los donantes potenciales y el número de donaciones semanales. La cobertura de unidades de sangre fue del 32,25% frente al 28,38% del 2006 (unidades donadas por 100/unidades utilizadas), a pesar de que el consumo en 2007 aumentó un 5%. El incremento se produjo de forma homogénea en los doce meses, de forma que los meses "valle" de 2006 –menos de 600 donaciones– quedaron corregidos en 2007 con cifras muy superiores.

Conclusiones: La estrategia promocional ha sido efectiva: ha habido un aumento mantenido del número de donaciones superior al 20%. El déficit de sangre para uso transfusional es mejorable en relación al esfuerzo en la aplicación de la estrategia promocional. Esta estrategia es potencialmente aplicable a otros centros hospitalarios y puntos de donación de sangre.

EVALUACIÓN DE UN MODELO DE GESTIÓN DE LA AUTOTRANSFUSIÓN EN UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DE REFERENCIA PROVINCIAL

Mas Esteve M^[a], Martínez Pons P^[a], García Navarro I^[a], Marco J^[a], Escolá A^[b], Garcés B^[b], Mas Ochoa MC^[a], Clavel JM^[a], Donato E^[a], García Boyero R^[a], Gozalbo T^[a], Amela J^[a], Vila M^[a], Guinot M^[b], Cañigal C^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. ^[b]Centro de Transfusión de Castellón. ^[c]Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital General de Castellón

P-199

El nivel de utilización de unidades de sangre autóloga constituye uno de los indicadores de calidad de las unidades de hemoterapia. La potenciación de la autotransfusión (A.T.) ha sido uno de los objetivos marcados por la Comisión de Transfusión de nuestro hospital desde el año 2006. Esta Comisión diseñó en ese mismo año un modelo de gestión de A.T. que se ha ido desarrollando durante los últimos 2 años y cuyo objetivo es el incremento del uso de las alternativas a la transfusión de sangre.

Objetivos: Evaluación de los resultados del modelo de gestión de la autotransfusión implantado en nuestro hospital.

Metodología: El modelo de gestión diseñado consiste en: 1) Realización de charlas informativas periódicas sobre el uso racional de hemoderivados y alternativas a la transfusión dirigidas a los diferentes servicios quirúrgicos y realizadas por el Servicio de Hematología; 2) Información en las consultas externas de anestesia a los pacientes con alta probabilidad de transfusión perioperatoria de los beneficios de la alternativa de inclusión en el programa de A.T.; 3) Coordinación del Servicio de Anestesia con los diferentes servicios quirúrgicos en la programación de las intervenciones de estos pacientes; 4) Propuesta de inclusión en el programa de A.T. desde las consultas externas de Anestesia; 5) Valoración de la propuesta de inclusión por parte de los hematólogos del Centro de Transfusión; 6) Aceptación de la inclusión y planificación individualizada del protocolo de autotransfusión (eritroaféresis, uso de factores eritropoyéticos...).

Resultados: U. autólogas 2006: 124; 2007: 193; incremento 06/07: 55,6%. U. homólogas 2006: 8.346; 2007: 8.651; incremento 06/07: 3,6%. U. autólogas/total CH 2006: 1,46%; 2007: 2,2%.

Conclusiones: Incrementos importantes de los niveles de autotransfusión que reflejan la eficacia del programa de gestión implantado. La implicación del Servicio de Anestesia en el inicio del circuito de la autotransfusión es fundamental en este programa. La coordinación del Centro de Transfusión y los Servicios de Anestesia y Hematología junto a los esfuerzos de información a los servicios quirúrgicos son los aspectos clave para seguir desarrollando esta alternativa transfusional.

DONACIÓN HOSPITALARIA Y PROGRAMAS DE AUTOTRANSFUSIÓN PREOPERATORIA

Sáez M, Panadés M, Millán A, Callao V, Pinacho A, González A, Ramiro L, Vilanova N, Contreras E, Madoz P.
Banc de Sang i Teixits. Barcelona

P-198

Introducción: La donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA) es una de las estrategias clásicas de ahorro de sangre, aunque su seguimiento tiende a reducirse con el incremento de los protocolos farmacológicos y al mejorar las técnicas quirúrgicas.

Material y método: Desde enero a diciembre de 2007 fueron atendidos 719 pacientes procedentes de 35 centros sanitarios, 319 (52,3%) de 17 hospitales y 292 (47,7%) de 18 clínicas. Iniciaron programa de DPSA 611 enfermos y se excluyeron a 109.

Resultados: Fueron extraídas 1071 unidades, el 94% de las solicitadas; únicamente no se pudieron suministrar 5 bolsas (0,47%) por presentar alguna anomalía. El porcentaje de DPSA en comparación con las de sangre fue del 4,07% en Tarragona, 3,7% en Lleida y 2,99% en Girona; en las unidades de Barcelona la oscilación fue del 3,84% al 0,03%. En el conjunto del BST, las 2.237 unidades autólogas del año 2007 representan el 0,81% del total de donaciones de hemáties. La edad media de los donantes autólogos era 60,08 ± 16,14 años. El promedio de unidades por paciente fue 1,58 en clínicas privadas y 1,89 en hospitales. De las 23 intervenciones de cirugía plástica y reparadora (7%) solamente una se realizó en un hospital. En cambio, el sistema sanitario público atendió a 12 de los 19 pacientes de especialidades como urología, maxilofacial y a los donantes de médula ósea. El 93% de pacientes se programaron para cirugía ortopédica (COT) mayor. En la sanidad pública predominaba el sexo femenino (60,7%), donde 176 de las 306 intervenciones de COT fueron prótesis de rodilla. Los varones acudieron en el 56,8% de los casos a centros privados y la cirugía mayoritaria fue la prótesis de cadera, 161 de los 262 procedimientos de COT, 80 de los cuales corresponden a prótesis de superficie.

Conclusiones: La DPSA aunque está poco extendida, debe ofrecerse como alternativa transfusional y puede beneficiar a pacientes programados para cirugía mayor. Su utilización es casi exclusiva de intervenciones de cirugía ortopédica. En relación con las extracciones de sangre total, se observa una amplia variabilidad entre las diferentes unidades de donación.

MODIFICACIÓN DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Izquierdo I^[a], Aules A^[a], Bonafonte E^[a], Gálvez M^[b], Gavín O^[a], Romero MS^[a], Moreno JA^[a]
Servicio de ^[a]Hematología-Hemoterapia y ^[b]Bioquímica Clínica.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

P-200

Objetivos: Valorar las modificaciones de la práctica transfusional en nuestro hospital en 4 momentos críticos en el funcionamiento de nuestro hospital.

Material y método: Hemos estudiado los índices transfusionales (IT) en los años 1994 (reforma del Banco de Sangre de nuestro hospital), 1999 momento en el que se inician procedimientos de trasplante (IASPE y TOH) y se presenta la guía de indicaciones transfusionales, 2004 año en el que se realizó la primera auditoría de indicaciones transfusionales en nuestro hospital por parte de la Comisión de Transfusiones y 2007 momento en el que comienza a funcionar a pleno rendimiento el Banco de Sangre y Tejidos de Aragón y que ha supuesto un gran cambio en la política transfusional de nuestro Servicio. Se han valorado los IT de los diferentes servicios con especial atención a los 8 servicios con mayor consumo (85% del consumo total).

Resultados: En los 4 años valorados se transfundieron un total de 38.967 CH en nuestro hospital. La comparación de los IT entre servicios quirúrgicos y médicos se presenta en la siguiente tabla:

	1994	1999	2004	2007
Digestivo	1,95	2,72	1,63	1,57
Hematología	2,32	1,27	1,04	1,08
Urgencias	3,2	2,6	2	1,63
Med. inter.	1,76	1,83	1,63	1,48
Cirugía	2,22	3,1	3,3	3,2
Traumatología	1,89	3,59	2,92	3
Urología	1,92	6,35	6	4,02
UCI Med	2,1	2,31	1,84	1,57
UCI Qui.	3,2	2,6	1,95	1,52
IT Global	1,99	2,64	2,61	2,06
IT S. Médicos	1,98	1,98	1,55	1,48
IT S. Quirúrgicos	2,01	3,35	3	2,81

Conclusión: La implantación de técnicas quirúrgicas más agresivas y sangrantes, condicionan un empeoramiento de los índices transfusionales de los servicios quirúrgicos en nuestro hospital, lo que ocasiona empeoramiento del IT global. La implantación de guías de indicaciones transfusionales junto con la puesta en marcha de programas educativos, consiguen mejorar sensiblemente estos índices, pero es imprescindible realizar un seguimiento desde la comisión de transfusiones y detectar tendencias inapropiadas para la puesta en marcha de acciones de mejora. La asociación de causas externas (menor disponibilidad de recursos hemoterápicos por externalización de la donación al Banco de Sangre y Tejidos de Aragón), también ha contribuido de alguna manera a la disminución de estos índices.

TRANSFUSIÓN A DOMICILIO EN LA COMARCA DE LA MARINA ALTA

P-201

Lís MJ, Pacios A, Abad A, Ferrer R
Hospital Marina Alta. Alicante

La unidad de Hospitalización a Domicilio (UHAD) del Hospital Marina Alta tiene actividad funcional desde hace 20 años. Atiende a la población de la Comarca Marina Alta, perteneciente a la provincia de Alicante, que corresponde al Departamento 13 de la Agència Valenciana de la Salut y depende organizativamente de la Unidad de Hospital de Día del Hospital Marina Alta. La UHAD atiende a pacientes de diferentes especialidades, fundamentalmente de Oncología, Neumología, Cardiología, Neurología, Hematología, Medicina Interna y pacientes postquirúrgicos. Aproximadamente un 50% de ellos son pacientes agudos y un 50% crónicos, siendo un 30% del total los pacientes incluidos en el programa de cuidados paliativos. Un requisito imprescindible para el ingreso en UHAD es la existencia de un buen apoyo social en el domicilio. La UHAD cuenta para la atención domiciliaria de dos médicos y 6 ATS/DUE que cubren la asistencia de 40 camas de ingreso extrahospitalario; en el año 2007 atendió a 1.268 pacientes. La administración de la transfusión a domicilio, que inicialmente era anecdótica, se ha incrementado con el tiempo de tal manera que en el año 2007 se transfundió un total de 78 unidades de concentrado de hematías y 2 poeles de plaquetas. Aunque la transfusión en la UHAD todavía no se trata de una actividad frecuente con respecto al total de la transfusión, sí que requiere cada vez más de una normativa o protocolos comunes que regulen su utilización. Presentamos la evolución de la transfusión a domicilio en la Comarca de la Marina Alta en los 20 años de funcionamiento y el protocolo asistencial utilizado por la UHAD.

ESTUDIO CLÍNICO E INMUNOHEMATOLÓGICO COMPARATIVO DE LA LESIÓN PULMONAR AGUDA ASOCIADA A TRANSFUSIÓN DE MECANISMO INMUNE VERSUS NO INMUNE

P-203

Sánchez-Ortega I, Gracia M, Vinyets I, Ibáñez M, Farssac E, Nogués N, Muniz-Díaz E
Laboratori d'Immunohematologia. Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Objetivo: La lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (LPA-AT) constituye una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad asociada a la transfusión sanguínea. Su incidencia real es desconocida. Clínicamente es indistinguible del distress respiratorio del adulto. Dos posibles mecanismos patogénicos han sido enunciados: inmune (anticuerpos -Acs- leucocitarios presentes en los donantes) y no inmune (lípidos bioactivos e interleucinas presentes en los componentes sanguíneos). Estudiamos una serie de 27 pacientes diagnosticados de LPA-AT o posible LPA-AT, según los criterios de la Conferencia de Consenso (Transfusión 2004;44:1774). Analizamos sus principales características clínicas e inmunohematológicas y examinamos si éstas, el grado de gravedad, así como el pronóstico se relacionan con la presencia de Acs antileucocitarios en los donantes.

Pacientes y métodos: Nuestra serie constaba de 15 mujeres y 12 hombres diagnosticados de LPA-AT (junio 2004-diciembre 2007). El estudio inmunohematológico incluyó la investigación de Acs leucocitarios en el receptor y en los donantes implicados. Las técnicas empleadas fueron: inmunofluorescencia, granuloaglutinación, MAIGA, ELISA-HLA clase I y II, y PCR-SSP para determinar el genotipo granulocitario.

Resultados: En 15 casos (10 LPA-AT y 5 posible LPA-AT) el estudio inmunohematológico resultó positivo (55,6%). Detectamos Acs en 12 donantes (3 Acs anti-HLA de clase I, 2 anti-HLA de clase II, 5 anti-HLA clase I y II y 2 anti-HLA clase I, clase II y antigranulocitario específico) y en 3 receptores (1 anti-HLA clase I, 1 anti-HLA clase II y 1 anti-HLA clase I, II y antigranulocitario). En el 92% de casos con Acs positivos en donantes hubo implicación de donantes mujeres. De ellas, el 77% tenían antecedentes de embarazo o transfusiones. Los componentes sanguíneos implicados fueron: hematías, plaquetas, plasma y hematías más plaquetas y/o plasma. El 67% de los pacientes tenían antecedentes de cardio y/o neumopatía. El 60% precisaron ventilación mecánica como soporte respiratorio, y 3 de ellos fueron éxitos.

De los 12 casos sin anticuerpos detectables (7 LPA-AT y 5 posible LPA-AT), el 42% tenían cardio y/o neumopatía. Los componentes transfundidos fueron: hematías y hematías más plaquetas y/o plasma. El 75% precisó ventilación mecánica y 3 de ellos fueron éxitos.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al perfil clínico, al tipo de componente transfundido, ni en relación al pronóstico de la complicación entre ambos grupos de pacientes.

Conclusión: Las características clínicas, la gravedad, así como el pronóstico de los pacientes que sufren una LPA-AT o una posible LPA-AT no parecen relacionadas en nuestra serie con el mecanismo patogénico (inmune, no inmune) responsable de la complicación.

CONCENTRADOS PLAQUETARIOS: ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE CELL-DYN SAPPHIRE Y EL LH750

P-202

Vasconcelos E^[a], Figueiredo AC^[a], Pereira F^[a], Costa T^[b], Bentahar A^[c]

^[a]Laboratório de Control de Qualidade de los Componentes Sanguíneos. Instituto Português de Sangre. Lisboa (Portugal). ^[b]IZASA Portugal. ^[c]IZASA Espanha

Introducción: la directiva europea 2004/33/CE definió para los establecimientos de producción de componentes sanguíneos, los parámetros mínimos requeridos para la evaluación de componentes destinados a la transfusión. La falta de estandarización de algunas metodologías de medición, plantea algunas preguntas sobre el mejor enfoque preanalítico y analítico a adoptar.

Materiales y métodos: han sido evaluados el recuento de plaquetas (PLT) y MPV (volumen plaquetar medio) en 31 componentes plaquetarios desleucocitados (CPD). Las muestras se colectaron en tubo seco, luego se han transfundido 500 #ml a otro tubo con EDTA seco, seguido de incubación a temperatura ambiente durante t #> 30 minutos. Se utilizaron 10 muestras de donantes como grupo de control (GC). Las muestras fueron procesadas en paralelo en el Cell-Dyn Sapphire y el LH750. En el primero el recuento de PLT se realizó mediante el uso de la óptica utilizando la impedancia como *quality check*. El MPV se mide por impedancia. El segundo utiliza el principio Coulter (impedancia) optimizado por la tecnología *Accucount*. El análisis estadístico de los resultados de PLT_{EDTA} se hizo con el programa MED-CALC. Se utilizó el coeficiente de correlación (r) para valorar la correlación de los resultados, el método de *Bland-Altman* para detectar la existencia de sesgos y la *t-student* para comparar medias.

Resultados:

(n = 31)		Media (Rango de valores)
PLT(x10 ⁹ /µL)	Sapphire/EDTA	969,5 (651,9-1.232,1)
	Sapphire/SECO	792,8 (517,9-1.389,5)
	LH/EDTA	1034,5 (717,3-1.347,0)
	LH/SECO	965,8 (512,9-1.389,5)
MPV(fL)	Sapphire/EDTA	7,6 (6,4-9,2)
	Sapphire/SECO	6,4 (5,7-7,9)
	LH/EDTA	8,5 (6,8-9,4)
	LH/SECO	7,1 (6,3-8,3)

Fig. 1. Valores obtenidos en el CPD

La correlación fue de 0,958 (r). No hubo sesgo entre los dos equipos y la media de las diferencias ha sido de 57,2 x 10⁹/µL. Las medias de las 2 poblaciones no son comparables, y el valor de la t-student es de 5,64. Los resultados del GC se superponían para PLT (t = 0,01), con un MPV más alta del LH750.

Conclusión: los contadores celulares están diseñados para el procesamiento de las muestras de sangre total en EDTA. Verificamos que los 2 equipos muestran linealidad para esta gama de PLT. Ambos fueron sensibles a la incubación con EDTA, en particular, el Cell-Dyn Sapphire que hizo un recuento de PLT mucho más aumentado. Hubo un aumento de MPV en ambos equipos, también observado en el GC. Para PLT_{EDTA} se encontraron diferencias entre los dos equipos que, aunque estadísticamente significativas, no tiene ningún significado nos CPD. Es posible que la naturaleza de la muestra ejerza algún efecto sobre los métodos de recuento. En nuestra opinión el recuento de PLT en el CPD debe hacerse en EDTA. Sugerimos o desarrollo de un COE (Control de Calidad Externo) similar a de los componentes de la sangre en estudio, de manera que la exactitud de los resultados pueda ser evaluada. Además, la cuantificación de las PLT por CD₄₁ y CD₆₁ daría una información relevante sobre la fiabilidad de los resultados.

TRANSFUSIÓN EN BY-PASS CORONARIO: COMPARACIÓN ENTRE LOS PERIODOS 2003-2004 Y 2006-2007

P-204

García Álvarez-Coque S, Beltrán S, Benlloch A, Sánchez Campos MH, Vázquez Sánchez A, Gil O

Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Objetivos: En cirugía cardiaca se ha demostrado que la transfusión de grandes cantidades de sangre se asocia a mayor morbilidad y mortalidad. Durante los últimos años, una gran proporción de pacientes cuyo estado clínico lo permite puede ser intervenido sin circulación extracorpórea, además de practicarse otras técnicas de ahorro como la recuperación hemática intraoperatoria y la utilización de fármacos antifibrinolíticos. En este estudio, valoramos la evolución de la transfusión en cirugía de *by-pass* coronario analizando dos periodos diferentes de tiempo.

Materiales y métodos: Estudiamos dos grupos de pacientes intervenidos de *by-pass* coronario: un grupo de 170 pacientes intervenidos en 2003-2004 (sexo: 122H/48M, edad media: 65,7 (41-83), Hb media preop.: 12,8 g (9,2-17,8)) y un segundo grupo de 222 pacientes intervenidos en 2006-2007 (sexo: 184H/38M), edad media: 64,77 (38-81), Hb media preop.: 13,3 g (8-18)).

Resultados:

Ptes Transf.	2003-2004			2006-2007		
	n°	%	media	n°	%	media
CH interv.	132	77,6	(2,6 U)	100	44,8	(2,87 U)
CH postoper.	29	17	(2,5 U)	35	15,7	(2,08 U)
PFc	63	37	(2,3 U)	30	1,4	(2 U)
PQ	54	31,6	(1,3 U)	36	16,1	(2 U)

La tabla muestra el número y el porcentaje de pacientes transfundidos y la media de unidades.

Conclusiones:

- Se observa durante los últimos años una importante disminución del consumo de hemoderivados en cirugía de *by-pass* coronario en nuestro centro.
- La comparación de los requerimientos transfusionales de diferentes épocas permite la evaluación de procedimientos de ahorro transfusional, su conocimiento es fundamental para la organización y planificación del Servicio de Transfusión.

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE UN PROGRAMA DE AHORRO DE SANGRE PARA PRÓTESIS TOTAL DE RODILLA 2006 vs. 2007

Carrasco M, López M, Sobe M, Solís C.
Servicio de Banco de Sangre. Hospital de la Esperanza. Barcelona

P-205

Desde el año 2005 se aplica en nuestro centro un programa de ahorro de sangre (PAS) a los pacientes incluidos en el programa de choque de prótesis total de rodilla (PTR). Se comparan los datos obtenidos los años 2006 vs. 2007

Método: A todos los pacientes incluidos en el programa de PTR se aplica el PAS, que consiste en la administración de Eritropoyetina ± feroterapia (oral o endovenosa) ± autotransfusión, dependiendo de la cifra de hemoglobina, estado férrico y enfermedades concomitantes que pudieran contraindicar dichos tratamientos, información que se obtiene a través de una historia clínica dirigida a través visita hematológica.

Resultado: En el año 2006 se incluyeron 453 p vs. 217 p en 2007, las medias de edad (71,4 a vs. 71,6 a), hemoglobina media (134 l vs. 133 g/l) y el número de pacientes con Hb < 13 (41% vs. 36%) fueron similares. En el año 2006, de los 141 p candidatos a realizar alguna acción, 61 p (43%) recibieron EPO (si Hb < 13 g/l) vs 38 p (17%) de los 80 p susceptibles de mejoras en el año 2007. En el 2006, 8 p (5,6%) recibieron feroterapia (VO/EV) vs. 27 p (12%) en el 2007. En el año 2007 no se recomendó autotransfusión a ningún paciente con Hb > 13 g/l, frente a los 46 p que realizaron autodonación en 2006. Se transfundieron 5 autodonaciones (10%). No se realizó ninguna terapia de mejora en 72 p (15% del total) en 2006 vs. 27 p (12,4%) en 2007. La tasa global de transfusión fue de 17% en 2006 vs. 18% en 2007 de estos pacientes. Se transfundieron 4 p (5,7%) en los cuales sí se había aplicado alguna medida correctora en 2006 vs. 8 p (15%) en 2007.

Conclusiones: Tras 2 años de experiencia de aplicación de este programa, la tasa transfusional oscila entre el 5 y el 15% en los pacientes tratados (similar a la mayoría de trabajos publicados). Existe un número de pacientes que por diferentes motivos (patología médica, falta de tiempo, negativa del paciente,...) no llega a beneficiarse del PAS, siendo necesario considerar otros métodos, ya sean farmacológicos (x ej ac tranexámico) o de otro tipo (x ej técnica quirúrgica), para disminuir aún más la tasa de transfusión en estos pacientes.

INVESTIGACIÓN DE LA SENSIBILIZACIÓN ERITROCITARIA MEDIANTE PLACAS DE MICROCOLUMNAS DE GEL CON PANEL AUTOMÁTICA Y MANUAL

Rodríguez-Vicente P, Burón D, García Gala JM, Vázquez S, Palicio MA, Taboada F, Morante C, García F, Bernardo A.
Servicio Transfusional. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

P-206

Introducción: La cadena transfusional es un procedimiento con un conjunto de pasos a seguir, desde la toma de decisión de transfundir a un enfermo, hasta la ejecución de la transfusión. Esta deberá ser con la máxima seguridad y sin riesgos para el paciente. La identificación de anticuerpos irregulares eritrocitarios nos permite incrementar la búsqueda de unidades de sangre compatible disminuyendo la morbilidad en el enfermo.

Objetivo: Analizar las diferencias encontradas entre dos técnicas de tarjetas con microcolumnas para la identificación de anticuerpos irregulares: el panel de antígenos eritrocitarios automático y la técnica manual.

Materiales y métodos: Desde junio de 2007 a febrero de 2008, se han identificado un total de 214 anticuerpos irregulares de diferente especificidad en el total de 10.464 investigación de anticuerpos irregulares, de 4.639 pacientes transfundidos. De ellos, hemos escogido una muestra al azar de 52 que han sido tecnificados de manera duplicada para conocer la equivalencia entre sus resultados, respecto a las variables diagnóstico del anticuerpo, intensidad de reacción, trazabilidad, tiempo de ejecución y la facilidad o dificultad para su identificación.

Resultados: Los 52 anticuerpos se han distribuido de la manera siguiente: Anti-E:13; Anti-D:7; Anti-Jka:2; Anti-K:8; Anti-Fya + Anti-K:4; Anti-Kpa:2; Anti-D+Anti-Fya: 2; Anti-Cw:1; Anti-e+Anti-Kpa:1; Anti-Lea:3; Anti-M:3; Anti-Xg:1; Anti-Lea+Anti-K:1; Anti-K+ Anti-Jka:1; Anti-s:1; Anti-Jkb:1; Anti-C+Anti-D:1. A la hora de analizar las diferencias encontradas, se observa que la identificación se ha llevado a cabo con la misma especificidad, mediante ambas técnicas. En cuanto a su trazabilidad, se pone de manifiesto la discontinuidad entre el *screening* de la técnica manual y su identificación posterior. Esta continuidad se mantiene en la técnica automática. Sin embargo, la realización del panel mediante el equipo automático con frecuencia, se ha visto discontinuada por problemas en el volcado de resultados, prolongando la técnica, lo que ha conducido a que al final de la identificación los tiempos empleados han sido sin diferencias significativas. Pero, respecto a la intensidad de reacción, permanencia de los resultados informatizados, discriminación estadística por frecuencias, se inclina favorablemente hacia el procedimiento automático.

Conclusión: 1. La investigación de anticuerpos irregulares y su identificación se realiza mediante un procedimiento automático a nuestro alcance. 2. La técnica manual de tarjetas de microcolumnas de gel es útil para la identificación de anticuerpos eritrocitarios, pero la lectura de la muestra no permite realizar trazabilidad. 3. La intensidad de la reacción ha sido favorable para la técnica automática.

DISCREPANCIA SÉRICO-HEMÁTICA. ESTUDIO EN EL SIGLO XXI

Llanos M^[a], Rodríguez M^[a], De la Rúa A^[a], García F^[a], Viejo A^[a], Barbolla L^[b]
^[a]Servicio de Hematología. Hospital de El Escorial. Madrid.
^[b]Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid.
^[c]Hospital Universitario La Paz. Madrid

P-207

Introducción: Desde 1900, en que Karl Landsteiner descubrió los primeros grupos del sistema ABO, los antígenos y anticuerpos han sido los protagonistas de los estudios serológicos en el Banco de sangre. El desarrollo de la biología molecular, aplicada a la inmunohematología, nos brinda la posibilidad de realizar el tipaje genético de los antígenos eritrocitarios y el estudio de los subgrupos débiles, lo que permite conocer la base molecular de muchas variantes genéticas.

Objetivo: Presentar el estudio serológico y genético de una discrepancia de grupo ABO, en una mujer embarazada.

Material y métodos: El estudio se ha realizado en las muestras obtenidas por venopunción, según procedimiento estándar, de una mujer de 30 años embarazada. Los estudios serológicos, grupo ABO, escrutinio de anticuerpos irregulares y test de antiglobulina directo, se han realizado en tarjeta de gel (DiaMed- ID), según los procedimientos estandarizados e incubando a 4° C y temperatura ambiente durante 30 minutos. El estudio de adsorción y elución, con plasma del grupo O, se ha realizado con el método de Rubin. El estudio genotípico, con la técnica de microarrays (Bloodchip, Progenika) que reconoce 46 variantes del sistema ABO.

Resultados: Estudios serológicos:

- Grupo ABO, en condiciones estándar: - Hemático: O - Sérico: A
- Grupo ABO, incubado: - Hemático: O - Sérico: A
- Grupo hemático con anticuerpos monoclonales, anti-A, anti-B, anti-AB, anti-A; O
- Estudio de adsorción-elución con plasma O: se eluye un anti-A.

Estudio genético: se detecta la mutación descrita para el alelo Ae101 (804insG), y la delección responsable del alelo O (261delG), junto con otros cambios adicionales.

Conclusiones: 1. En nuestro caso, el estudio genético confirma los resultados obtenidos serológicamente. 2. El estudio genético ha permitido la discriminación inequívoca entre una posible variante fenotípica, adquirida en el embarazo y un subgrupo heredado. 3. Los cambios adicionales encontrados en el estudio genético por microarrays, no pueden determinar cuales de ellos pertenecen al alelo O y cuales al alelo Ae1, por lo que se completará el estudio con secuenciación individualizada de ambos.

LA RECONSTITUCIÓN DE LA CAPACIDAD DE GENERACIÓN DE TROMBINA ES ESENCIAL PARA COMPENSAR LA COAGULOPATÍA DILUCIONAL

Dickneite G^[a], Fragst I^[a], Aznar-Salatti J^[b]
CSL Behring. ^[a]Pharmacology and Toxicology. Marburg (Alemania). ^[b]Asesoría Científica. Barcelona

P-208

Introducción: Trombina, la enzima clave para la coagulación sanguínea, es responsable de la conversión de fibrinógeno en fibrina y de la activación de los factores de coagulación y de plaquetas. La generación de trombina (GT) está comprometida en coagulopatía dilucional. Hemos evaluado la capacidad de un concentrado del complejo protrombínico (Beriplex, CSL Behring), o plasma fresco congelado autólogo (PFC), en GT y en controlar la hemorragia en un modelo experimental de coagulopatía dilucional.

Métodos: Bajo control anestésico e hipotermia se indujo coagulopatía dilucional mediante exanguinación en 44 cerdos normotensos. Los eritrocitos fueron retransfundidos y el volumen de plasma perdido se reemplazó con hidroxietil almidón. Los animales fueron randomizados en dos grupos de estudio: A. Lesión ósea (lesión de 3 mm en el cuello femoral) - 1. Placebo (n = 7); 2. Beriplex 25 U/kg (n = 7); 3. PFC 15 mL/kg (n = 7); 4. PFC 40 mL/kg (n = 7). B. Lesión esplénica (incisión de 1 cm de profundidad y 7,7 cm de longitud) - 1. Placebo (n = 7); 2. Beriplex 25 U/kg (n = 7); 3. PFC 15 mL/kg (n = 7). Se determinaron las pérdidas sanguíneas (PS), el tiempo de hemostasia (TH), GT (CAT Thrombinoscope), tiempo de protrombina (TP) y niveles de factores de coagulación.

Resultados: La coagulopatía dilucional provocó un descenso de los factores de coagulación, prolongó el TP y redujo GT. La sustitución con Beriplex y PFC normalizó TP, pero sólo Beriplex recuperó GT. La recuperación de los factores del complejo protrombínico hasta niveles suficientemente elevados sólo se consiguió con la infusión de Beriplex. La terapia de sustitución con Beriplex consiguió mejores TH y PS, en comparación con los grupos PFC (Tabla 1). Se observó una tendencia a registrar mayor sangrado con cualquiera de las dosis de PFC.

Tabla 1. TH y PS después de la lesión quirúrgica en hueso y bazo (media ± DS, *diferencia estadística frente a placebo); nd: no disponible

		1. Placebo	2. Beriplex	3. PFC 15	4. PFC 40
A. Lesión ósea	TH (min)	90,0 ± 27,4	39,6 ± 9,8*	102 ± 17,2	113 ± 12
	PS (mL)	625 ± 330	191 ± 119*	901 ± 206	1.210 ± 186
B. Lesión esplénica	TH (min)	82,8 ± 24,5	45,3 ± 9,1*	97,0 ± 27,0	nd
	PS (mL)	757 ± 251	356 ± 175*	901,3 ± 436	nd

Conclusiones: La terapia de sustitución con Beriplex, pero no con PFC, normaliza la GT y recupera un nivel suficiente de factores de coagulación para reducir la hemorragia en un modelo experimental de coagulopatía dilucional. La corrección de la GT se correlaciona directamente con la respuesta hemostática frente a una lesión traumática.

DETECCIÓN DE UN CASO DE ANTICUERPO ANTI-CHIDO*

Gaona M, Casanova F, De Vicente P, Álvarez R, Santoro T
Complejo Hospitalario de Burgos

P-209

Introducción: Casi todos los genes específicos de los diversos grupos sanguíneos que se expresan en la serie roja son proteínas antigénicas asociadas a la membrana o enzimas (glucosiltransferasas) sintetizantes de azúcares membranosos. En unos pocos casos (ags Lewis y Chido-Rogers) la proteína antigénica se absorbe a la superficie eritrocitaria desde el plasma. Los antígenos que componen el sistema antigénico Chido/Roger(Ch/Rg) son las dos isoformas C4A y C4B del 4º componente del complemento (C4). Este participa de la vía de activación clásica del complemento proporcionando una superficie para la interacción entre los complejos antígeno-anticuerpo y otros componentes del complemento. La frecuencia en la población de sujetos Chido negativos es de un 2-5% y aparentemente son sujetos sanos. Un porcentaje importante de éstos se le ha relacionado con enfermedades autoinmunes (LES). Sólo se han descrito 20 casos en la literatura de sujetos AC antiChido y en España se conocen al menos 4 casos.

Pacientes y metodos: Mujer de 71 años que ingresa por sintomatología anémica de 2 semanas de evolución ocasionada por rectorragias; AP Prótesis metálica de Bjork con historia transfusional previa en tratamiento con acenocumarol; hepatopatía crónica por VHC; anemia N-N de etiología mixta (ferropénica y crónica) DM-II Hemograma. Hgb 7,5 g/dL VCM 97fl VSG de 48 mm; leucocitos y Plts eran normales; reticulocitos 6%. Ausencia de esquistocitos. CD negativo. Bioquímica normal salvo función renal y hepáticas alteradas. Autoinmunidad (ANA y antiADN negativos) C2, C3, C4, C5, inhibidor C1-activador de C3 normales. Se solicitan 3 concentrados de hematies.

Resultados: En los estudios pretransfusionales (escrutinio de AC irregulares) se observa que este AC reaccionaba con intensidad variable con la práctica totalidad de las células del panel (LISS-Coombs a 37°C-Gel-Centrifugación). El estudio fue negativo (no reacción en salino y con hematies papainizados) no siendo identificable por las especificidades antigénicas el AC que presentaba. El fenotipo del paciente era CCDee kk,Fya+Fyb+,Lea-Leb-,Jka+Jkb+,P1+,NN,Ss. Ante la sospecha de AC de título alto (1/4090) y baja avidez se le enfrenta con hematies de fenotipo escogido y se excluyeron las siguientes especificidades: Vel,C0(a),Jr(a) Kp(b)Tja,Ge(a,Yt(a),Cro(a) y Lu14. Finalmente con 3 células de fenotipo Chido^o neg. no se observa reacción.

Conclusión: a) Presentamos un caso excepcional de AC de alto título y baja avidez (AntiChido^o) que generalmente no presenta trascendencia como causante de reacciones transfusionales hemolíticas, pero sí por su capacidad en la interferencia de los resultados en el screening de AC irregulares. b) Dada la baja incidencia en la población de sujetos Chido^o negativos se necesitó de 50 concentrados para encontrar 3 con pruebas cruzadas negativas.

GESTIÓN, ORGANIZACIÓN Y MISCELÁNEA

COMPLICACIONES HEMOLÍTICAS EN EL TRATAMIENTO CON PIPERACILINA-TAZOBACTAM

García-Hernández AM, Salido E, Sánchez A, Berenguer M, Sanz E, Cabañas V, Majado MJ, Morales A
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

P-210

La anemia hemolítica inmune inducida por fármacos (AHIF) es un fenómeno infrecuente con una incidencia de 1 caso/millón. Hay unos 100 fármacos relacionados y se distinguen 2 tipos de anticuerpos (Ac): Ac fármaco-independientes (autoAc) y Ac fármaco-dependientes ("penicilina like" o "tipo complejo inmune"), que pueden coexistir en el mismo paciente. Para su estudio se utiliza el método de adsorción, que enfrenta el suero del paciente a hematies previamente sensibilizados con el fármaco y el método de complejos inmunes en el que la reacción se observa al añadir el fármaco, los hematies y el suero del paciente simultáneamente en el mismo tubo. En los últimos años se ha incrementado el número de AHIF asociados a combinaciones de inhibidores de betalactamasas con antibióticos betalactámicos como piperacilina-tazobactam (PT) (Tazocel[®], Wyeth Pharma), no obstante el número de casos descritos en la literatura es escaso.

Material y métodos: Un paciente diagnosticado de fibrosis quística (FQ) acude tras 8 días de tratamiento con PT por malestar general, ictericia cutáneo-mucosa y orinas colúricas. En la analítica destaca Hb 5,6 g/dL, Hto 16%, Bil ind 8,7, LDH 1.758, haptoglobina < 13 y reticulocitos > 12%. El test de Coombs directo (TCD) fue positivo ++/+++ tanto en tubo como en tarjeta gel (Diamed[®], antioglobulina humana polispecifica (anti IgG + C3). Para realizar el test de adsorción disolvimos 2 g de Tazocel[®] en 15 ml de tampón barbital sódico pH 9,6, incubando esta solución durante 1 h a tº ambiente con 1 ml de hematies grupo 0 lavados. Transcurrido el tiempo, los hematies se resuspendieron al 5% en salino, enfrentándolos al suero del paciente y realizando el TCD. Se utilizaron 2 controles negativos. No disponíamos de control positivo (Tabla 1). No analizamos la reacción con P y T por separado ya que no se comercializa en España. Para el test de complejos inmunes se numeraron 6 tubos como se indica en Tabla 2, incubándolos 1 h a 37°C y realizando TCD.

Resultados: El suero del paciente contenía un Ac IgG anti-PT activador del complemento que reaccionó por el método de adsorción y el de complejos inmunes (hemólisis + TCD positivo en los tubos 1 y 3 (ver tabla 2).

Conclusión: Describimos el estudio serológico realizado ante la sospecha de AHI asociada a PT, fármaco empleado con frecuencia en pacientes con FQ. Únicamente hemos encontrado 3 casos descritos previamente en la literatura donde el Ac reacciona tanto con hematies tratados como en presencia del fármaco.

	Problema	1.º control (-)	2.º control (-)
Hematies 0 tratados	x	x	
Hematies 0 sin tratar			x
Suero del paciente	x		x
Suero AB normal		x	
Resultado TCD	Positivo	Negativo	Negativo
N.º TUBO	1**	2	3**
Suero paciente	50 #	50 #	25 #
Suero fresco AB	0	0	25 #
Solución fármaco	50 #	0	50 #
S. fisiológico	0	50 #	50 #
Hematies 0 sin tratar al 50% en SF	25 #	25 #	25 #

CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE CALIDAD DEL DOCUMENTO DE PRESCRIPCIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE QUIMIOFITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HOSPITAL MORALES MESEGUER

León J^[a], López Pérez E^[b], Martínez Redondo C^[b], Llopis M^[a], De Arriba F^[b], Carrillo A^[a]
Servicio de ^[a]Farmacia Hospitalaria y ^[b]Hematología y Oncología Médica. ^[a]Unidad de Docencia.
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

P-211

La prescripción de medicamentos se ha documentado como asociada a errores o defectos que generan problemas en la seguridad de los pacientes, y la prescripción-administración de quimioterapia se asocia con riesgos específicos que requieren una vigilancia especial en cada una de sus fases.

Objetivos: a) Evaluar la calidad de la prescripción médica de quimioterapia en la Unidad de TPH en 2007. b) Detectar las oportunidades de mejora.

Material y resultados: Se diseñó una lista guía a partir del documento: ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents (2007) estructurada en cinco apartados: aspectos relacionados con el paciente, facultativo prescriptor, quimioterapia, medicación complementaria y otros. Se realiza un análisis sobre una muestra compuesta por las 45 prescripciones de quimioterapia realizadas desde la Unidad de TPH durante el año 2007, que corresponden a 7 esquemas distintos. Identificamos como "ítems críticos" aquellos cuyo cumplimiento fue inferior al 88,9%. Ningún dato de identificación de pacientes fue erróneo ausente o ilegible, en la identificación de facultativo prescriptor los datos fueron legibles en el 64,45. Solo un 8,9% de las prescripciones fueron firmadas por residentes pero en el 100% de ellas no se identificó como tal y no constan los datos del adjunto responsable. En el nombre del esquema de quimioterapia el defecto más destacado fue el uso de acrónimos figurando el nombre completo y explícito del esquema sólo en 42,2% de los casos. La fecha de inicio y fin del esquema aparecía en el 80,0 y 73,3%, respectivamente. El principio activo del citostático estuvo ausente en el 40% de los casos y la vía de administración en el 66,6%, 13 de los 19 ítems identificados como necesarios para definir el diluyente y la medicación complementaria fueron prescritos por debajo del % crítico. El cumplimiento del criterio "abreviaturas autorizadas" fue del 64% pero el de "referencia bibliográfica" se incumplió en el 100%. A partir de los datos del estudio fueron corregidos en las correspondientes órdenes de quimioterapia preimpresas un total de 37 ítems de información errónea o ausente que contribuyó a la mejora de la calidad de la prescripción.

Conclusiones: Actuar de manera proactiva a favor de la seguridad de nuestros pacientes, revisando y mejorando nuestros procedimientos de trabajo es un importante componente en la construcción de la cultura de seguridad que debemos ir adquiriendo en las instituciones sanitarias.

CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE CALIDAD DEL DOCUMENTO DE PRESCRIPCIÓN DE QUIMIOTERAPIA POR PARTE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MORALES MESEGUER

P-212

León J^[a], Martínez Redondo C^[b], López Pérez E^[b], Llopis M^[a], De Arriba F^[b], Carrillo A^[a]
 Servicio de ^[a]Farmacia Hospitalaria y ^[b]Hematología y Oncología Médica. ^[a]Unidad de Docencia.
 Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

El circuito de prescripción, validación, dosificación y administración de quimioterapia es un procedimiento complejo que requiere una vigilancia especial en cada una de sus fases. En función del tipo de prescripción de quimioterapia (manual, preimpresa o informatizada, o informatizada con alertas), se han documentado distintos porcentajes de error.

Objetivo: Evaluar el impacto sobre la calidad formal de las prescripciones de quimioterapia en pacientes ingresados o ambulantes a cargo del SHOM de nuestro centro, tras la intervención realizada por el Servicio de Farmacia (SF) en la que se comunica a los facultativos implicados las posibles oportunidades de mejora detectadas.

Material y resultados: Analizamos en incremento de calidad de la prescripción médica a partir de dos muestras de prescripciones, de 107 y 102, correspondientes al mes de Dic-2007 y Feb-2008, meses anterior y posterior a la intervención de mejora consistente en una sesión conjunta sobre el problema de seguridad del paciente -SF con el SHOM-. Utilizamos una lista guía diseñada a partir del documento: ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents (2007) estructurada en cinco apartados: aspectos relacionados con el paciente, facultativo prescriptor, quimioterapia, medicación complementaria y otros. El tipo de prescripción mayoritario fue la orden médica preimpresa con el 75,6% en ambas mediciones, frente a 12% de prescripción manual y 10% de semi-informatizada. Los ítems que más incrementaron su cumplimiento fueron "fecha de prescripción" (de 51,4 a 32,4%), "diagnóstico" (de 18,7 a 7,8%). Los datos antropométricos de peso, talla y superficie corporal tuvieron incrementos de cumplimiento de 23,1, 17,1 y 14,4% respectivamente, también mejoró la identificación del médico prescriptor, y el dato de ser residente, así como la legibilidad del nombre y la firma. Obtuvimos diferencias significativas en el ítem "día de ciclo" y "número total de dosis" que pasaron de incumplimientos de 37,4 a 18,6% y 78,5 a 22,5%, respectivamente. Hubo variaciones no significativas en el uso correcto de las comas, la aparición de referencias bibliográficas, uso de abreviaturas autorizadas, explicitar el orden de administración de los fármacos del esquema y prescripción por principios activos de la medicación coadyuvante.

Conclusión: Es importante avanzar en procedimientos cada vez más seguros de prescripción y revisión permanente al objeto de actuar de manera proactiva en la prevención de errores o defectos de seguridad en beneficio de nuestros pacientes.

VENTAJAS DE LA SEDACIÓN EN LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

P-214

Molero T^[a], López J^[a], Lemes A^[a], Partida C^[a], García Cortés X^[b], Rodríguez A^[b]

Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Anestesia. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La biopsia de médula ósea es una prueba diagnóstica imprescindible en patología hematológica. Su principal problema es el dolor que ocasiona el procedimiento. Desde hace 3 años y con la colaboración del Servicio de Anestesia, sedamos a todos los pacientes para la realización de la biopsia que se lleva a cabo en el hospital de día polivalente.

Objetivo: Evaluar el grado de satisfacción de los pacientes durante el proceso de la biopsia de médula ósea realizada bajo sedación.

Pacientes y métodos: Llevamos a cabo una encuesta randomizada a 77 pacientes sometidos a biopsia de médula ósea. Dicha encuesta recogía diferentes aspectos del proceso, como el hecho de utilizar sedación con anestesia (Midazolam y Propofol) o el dolor que sentían durante el procedimiento. Se preguntaba también acerca de la información recibida previa a la biopsia: la explicación del proceso o la necesidad de firmar un consentimiento informado. Otro aspecto analizado fue la opinión sobre el personal y el trato recibido en el proceso no sólo en relación al hematólogo, sino también acerca del anestesista y enfermería.

Por último, también se evaluó el lugar donde se llevaban a cabo las biopsias.

Resultados: El 96,1% de los pacientes respondieron haber estado sedados durante la biopsia y el mismo porcentaje no sintió dolor. El 98,7% creen que es deseable utilizar sedación con anestesia para llevar a cabo las biopsias. Respecto a la información recibida antes del procedimiento por su médico, un 54,5% resultó estar bastante satisfechos. Un 24,6% y un 9% referían estar bien y poco informados, respectivamente. Un 10% no recibió ningún tipo de información. El 100% de los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la biopsia. En relación con el grado de satisfacción con el personal, un 87% opinó que el trato del anestesista fue excelente. Un 80,5% y un 89% pensaba lo mismo acerca del hematólogo y enfermeros, respectivamente. Finalmente, un 92,2% estaba conforme con el lugar donde se llevaban a cabo las biopsias, aunque el 2% demandaban mayor nivel de intimidad durante todo el procedimiento y reducir el tiempo de espera previo al proceso.

Conclusión: Los pacientes están satisfechos con prácticamente todos los aspectos relacionados con las biopsias de médula ósea. Sin embargo, algunos de ellos deben mejorarse como la información respecto al proceso por parte del médico peticionario. Otro factor importante es la intimidad. Algunos pacientes no tienen la que desearían. Podría deberse al lugar donde se hacen las biopsias o al personal que les rodea. Asimismo, también es importante no hacer esperar a los pacientes y llevar a cabo las biopsias a la hora acordada. Para concluir, estos resultados nos hacen preguntarnos: ¿Es ético hacer sufrir a nuestros pacientes cuando se puede evitar?, ¿es un derecho del paciente y un deber del médico evitar el dolor si los medios económicos lo permiten?

EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA EN UN HOSPITAL COMARCAL

P-213

Espinoza Pineda J^[a], Barrios M^[a], Garcés M^[a], Moreno M^[a], Flores J^[a,b], Espinosa Padrón J^[a,b], Abreu M^[a,b]

^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. ^[b]Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Insular Nuestra Señora de los Reyes. Valverde (El Hierro)

Introducción: El Hospital "Nuestra Señora de los Reyes" es un hospital comarcal perteneciente al Servicio Canario de Salud, ubicado en Valverde, Isla de El Hierro, que brinda atención a los aproximadamente 10.000 habitantes de la isla e integra 3 centros de atención primaria. El Servicio de Hematología desarrolla las áreas de consulta externa, hospitalización, anticoagulación oral, banco de sangre y laboratorio de hematología, y cuenta con 2 F.E.A. responsables de las áreas mencionadas en régimen de guardias localizadas que realizan las determinaciones de urgencias las 24 horas, así como con 1 enfermera y 2 técnicos, compartidos con el Servicio de Análisis Clínicos. Para la Hospitalización cuenta con 30 camas funcionales.

Objetivo: Conocer la evolución de la actividad del Laboratorio de Hematología (LH) en los últimos 2 años (2006-2007).

Material y métodos: Para la obtención de datos de actividad del LH se utilizaron la información estadística almacenada en el sistema operativo empleado en el laboratorio (OMEGA 3000, ROCHE), Memorias de Actividad del Hospital y del Servicio de Urgencias. Se realizó un análisis descriptivo de las fuentes de datos antes mencionadas, así como estudios de correlación de las principales variables.

Resultados: Se ha encontrado que el número de peticiones globales se ha incrementado un 12%, mientras que las pruebas del LH se han incrementado en un 14% anual. La población, los ingresos y las urgencias lo han hecho en un 2,30%, 2,50% y 6,30%, respectivamente.

No existe relación entre el incremento anual de peticiones y de número de pruebas solicitadas al LH, y los de población ($r = 0,24$), ingresos ($r = 0,48$) y urgencias ($r = 0,38$).

Entre los años 2006-2007 el número de peticiones se ha incrementado un 11,87% y el número de pruebas por paciente refleja pequeñas variaciones (3,0 frente a 2,7) con un incremento del 10,41% en el número de pacientes atendidos. Sin embargo, en determinadas pruebas hematológicas, se ha detectado un incremento entre el 27 y el 29%.

Conclusiones: Las variaciones en el número de pruebas y peticiones solicitadas al LH, parecen deberse a factores diferentes a los aumentos de población y actividad asistencial (ingresos y urgencias atendidas). La incorporación de nuevas técnicas y pruebas diagnósticas, así como el desarrollo de protocolos en conjunto con los restantes servicios hospitalarios, probablemente expliquen estos incrementos.

APOYO SOCIAL Y DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER YA DIAGNOSTICADO

P-215

Pulgar A^[a], Garrido S^[b], Reyes G^[a], González Sierra P^[c], López López JA^[b], Alcalá A^[c]

^[a]Departamento de Psicología. Universidad de Jaén. ^[b]Asociación Española contra el Cáncer. Sede Provincial de Jaén. ^[c]Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: El apoyo social ejerce un papel protector de la salud, además de ser uno de los recursos más importantes frente al estrés.

Objetivo: Desde una perspectiva biopsicosocial, fue valorar la posibilidad de predecir el pronóstico del cáncer hematológico a partir del nivel de apoyo social del paciente, controlando algunas posibles variables mediadoras que pudieran estar modulando esta relación tales como nivel de estrés, estrategias de afrontamiento, ansiedad, depresión y calidad de vida).

Metodología y resultados: La muestra de estudio estaba formada por veintisiete pacientes con neoplasias hematológicas, cuyas historias fueron categorizadas en estados "favorables" o "desfavorables" por un hematocólogo experto. Para llevar a cabo el análisis estadístico se realizaron regresiones múltiples y regresiones logísticas binarias para las variables dicotómicas. Los resultados reflejaron la que el apoyo social es capaz de predecir positivamente el pronóstico, llegando a explicar el 50% de la varianza del mismo. La mayor percepción de apoyo social fue asociada con la utilización de unos mecanismos de afrontamiento más positivos (menor estoicismo y pasividad ($r = ,392$) y mayor catarsis ($r = ,584$)), menores niveles de depresión ($r = -,413$) y más calidad de vida emocional ($r = ,399$). Respecto a la calidad de vida global, la variable más predictor fue la afectividad. Específicamente, la ansiedad se asoció negativamente a la calidad de vida global, llegando a explicar hasta un 43% de la varianza en la misma.

Conclusión: Los resultados de este estudio reflejan que aquellos pacientes diagnosticados de cáncer que gozan de amplias redes de apoyo social son capaces de afrontar de manera más óptima el proceso de la enfermedad, además de repercutir estas estrategias en el pronóstico y calidad de vida frente a la misma.

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS E INCIDENCIA DE BACTERIEMIAS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS EN UN HOSPITAL GENERAL**P-216**

Pereda A^[a], Pujana MI^[a], Canut A^[b], García San Vicente B^[c], Labora A^[b], Achaerandio MA^[a], Dos Santos MJ^[a], González Redondo N^[a]
 Secciones de ^[a]Hematología, ^[b]Microbiología y ^[c]Análisis Clínicos.
 Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz

Objetivos: Determinar el patrón de microorganismos más frecuentes aislados en hemocultivos de pacientes oncohematológicos de nuestro hospital y sus perfiles de resistencia a antimicrobianos.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados con diagnóstico de enfermedad oncohematológica o síndrome mielodisplásico, mediante búsqueda en Archivo de ingresos codificados según criterios de Grupos Relacionados de Diagnóstico, desde 01/01/1995 hasta 31/12/2007 (335 en total). Se recogieron como datos la edad, sexo, tipo de enfermedad, fecha de diagnóstico, fecha de hemocultivo positivo. Como definición de las enfermedades oncohematológicas se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, como definición de bacteriemia los criterios de la Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), y la identificación de los microorganismos y su sensibilidad según las normas vigentes del Clinical and Laboratory Standards Institute. El método estadístico empleado fue el de un estudio clínico-epidemiológico.

Resultados: De los 481 hemocultivos revisados fueron positivos el 12,68% (61/481) que correspondían a 47 pacientes (14,02%; 47/335). La edad media de los pacientes con hemocultivo positivo era de 66 años (34-90), siendo 19 mujeres y 28 hombres y por grupos de enfermedad estaban diagnosticados de leucemia aguda 3, linfoma no Hodgkin 26, mieloma múltiple 10, síndrome mieloproliferativo crónico 4, enfermedad de Hodgkin 1 y síndrome mielodisplásico, 3. Se identificaron 65 bacterias de las que un 73,77% (45/61) eran grampositivos con mayoría de *Staphylococcus coagulasa* negativo; y un 26,22% (16/65) gramnegativos con predominio de *E. coli* seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. En cuanto al perfil de resistencias el 73,7% de los Gram+ eran estafilococos coagulasa negativos resistentes a metilicina. Además *E. coli* era resistente a ampicilina en un 75% y a amoxicilina-clavulánico en un 66%. No se encontraron enterobacterias resistentes a piperacilina-tazobactam y a cefalosporinas de 3.^a y 4.^a generación.

Conclusiones: Se observa un predominio de microorganismos Gram+ y dentro de estos de estafilococos coagulasa negativos resistentes a metilicina, que coincide con la literatura revisada. En *E. coli* no se han encontrado resistencias a piperacilina-tazobactam o a cefalosporinas de 3.^a y 4.^a generación.

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES CON HEMOPATÍA MALIGNA E INFECCIÓN POR EL VIH QUE HAN NECESITADO INGRESO EN UNA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA EN LOS ÚLTIMOS 8 AÑOS**P-218**

Moreno B, Ferrà C, Marcos P, Bordeje L, Misis M, Batlle M, Sancho JM, Xicoy B, Vives S, Feliu E, Ribera JM
 Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Fundamento y objetivo: Cada vez hay más evidencia de que los pacientes con hemopatía maligna que sufren una complicación grave pueden beneficiarse de medidas de soporte vital avanzado. Sin embargo, esta cuestión genera más controversia si se trata de pacientes infectados por el VIH. Por otro lado, las nuevas terapias antirretrovirales han cambiado el curso de la enfermedad convirtiéndolos en enfermos crónicos. No existen estudios que describan la evolución de pacientes infectados por el VIH con hemopatía maligna que requieran ingreso en UVI. Presentamos la experiencia de un único centro en los últimos 8 años.

Pacientes y métodos: De 2000 a 2008, 9 pacientes (mediana de edad 42 a [31-50]; 8V / 1M) con hemopatía maligna e infección por el VIH ingresaron en la UVI de un único centro. Las enfermedades de base fueron LNH de Burkitt (n = 5), LNH difuso de célula grande B (n = 1), linfoma de Hodgkin (n = 1), LNH plasmablastico (n = 1), y LNH no clasificable (n = 1). Los motivos de ingreso en UVI fueron: insuficiencia respiratoria (n = 3), shock séptico (n = 2), insuficiencia respiratoria y shock séptico (n = 3) e insuficiencia respiratoria con acidosis láctica grave secundaria a antirretrovirales (n = 1). La mediana del índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) en el ingreso fue 26 (15-34). Ocho pacientes (88%) presentaban neutropenia < 0,5x10⁹/L en el momento del ingreso. Se documentó infección en 8 pacientes: 6 pacientes con cultivos positivos para bacilos gram negativos (2 bacteriemias polimicrobianas) y 1 infección de catéter por *Staphylococcus coagulasa* negativo. En tres pacientes se aisló en el lavado bronquio-alveolar *Candida spp* (2) y *Candida krusei* (1). En dos pacientes se objetivó hemorragia pulmonar concomitante. En esta serie, 8 pacientes precisaron ventilación mecánica, de éstos, 2 pudieron ser extubados y sólo 1 paciente precisó hemofiltración. Tres pacientes sobrevivieron al ingreso en la UVI, pero uno de ellos falleció en la sala de hospitalización debido a leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Conclusiones: La insuficiencia respiratoria, secundaria a infecciones o no, es la complicación más frecuente que requiere ingreso en la UVI de los pacientes con infección por el VIH con hemopatía maligna. En la mayoría de pacientes las infecciones fueron causadas por microorganismos no oportunistas, al igual que en pacientes con hemopatía no infectados por el VIH que requieren ingreso en UVI. La seropositividad para HIV no es una contraindicación absoluta para que un paciente con hemopatía que sufre una complicación grave pueda beneficiarse de un ingreso en una UVI.

Financiado en parte con las becas: Bolsa de viaje para ampliación formación de residentes de la AEHH 2008, FISS PI070444 y P-EF-07 FJC.

CANDIDEMIA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: PAPEL DE LA PROFILAXIS Y VALOR DE LA EPIDEMIOLOGÍA LOCAL EN EL TRATAMIENTO**P-217**

Bastos M^[a], Canales MA^[a], García Rodríguez J^[b], De Paz R^[a], López de la Guía A^[a], Martín Salces M^[a], Morado M^[a], Romero E^[a], Paño JR^[a], Hernández Navarro F^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Microbiología. ^[c]Unidad de Infectología.
 Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La candidemia es un cuadro con elevada tasa de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas, de ahí la importancia de conocer los factores de riesgo asociados, así como la necesidad de instaurar una profilaxis adecuada y una terapéutica precoz y efectiva.

Objetivo: Establecer la incidencia de candidemia en pacientes ingresados por neoplasias hematológicas, describir sus características clínicas y los factores de riesgo.

Materiales y métodos: Se utilizó la base de datos informatizada, identificándose los hemocultivos positivos para *Candida spp* entre enero de 2000 y marzo de 2008 en pacientes ingresados en la planta de hematología del Hospital La Paz. Se revisaron las historias clínicas de los casos hallados. Se utilizó el programa SPSS 15.0 y análisis univariante con Chi².

Resultados: Se identificaron 47 pacientes (incidencia anual del 1%). La especie identificada fue *Candida parapsilopsis* en el 46% (n: 22) de los casos y *Candida albicans* en el 21,3% (n: 10); el resto se distribuyó entre *C. guillemontii*, *C. tropicalis* y *C. keusei*. El 48,9% de los pacientes fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se utilizaron para el tratamiento anfotericina liposomal en el 48,9% de los casos, fluconazol 12,7%, caspofungina 4,2%, voriconazol 4,2%, y 30% terapia combinada. La CIM50 y CIM90 del fluconazol frente a *C. parapsilopsis* fue de 4 y 32, respectivamente, y frente a *C. albicans* de 0,03 y 3, respectivamente. La CIM90 para el resto de las especies fue de 0,03. La CIM50 y CIM90 de anfotericina fue de 0,03 y 1, respectivamente, frente a *C. albicans*, *C. parapsilopsis* y *C. keusei*. Voriconazol, itraconazol y caspofungina presentaron CIM90 de 0,03 frente a todas las especies. El 37,8% de los pacientes recibía profilaxis antifúngica en el momento del diagnóstico, aunque el 90% de los casos de candidemia por *C. albicans* no tenían profilaxis (p < 0,05). Entre los factores de riesgo: 76,6% tenían catéter venoso central, 78,7% se encontraban en tratamiento quimioterápico, 95,6% se encontraban recibiendo antibióticos de amplio espectro, 21,7% era diabético, 46,8% recibía nutrición parenteral, de éstos más de la mitad (59,1%) se asociaron a *C. parapsilopsis*, el 26,7% tenían mucositis grave asociada, 60,5% tenía menos de 200 neutrófilos, 37% tenía insuficiencia renal. Ocho pacientes (17%) fallecieron a consecuencia de la candidemia: 4 *albicans*, 2 *parapsilopsis*, 1 *glabrata* y 1 *krusei*. De los pacientes con *C. albicans* fallecieron el 33% frente al 11,8% de los no *albicans* (p < 0,05).

Conclusiones: *Candida parapsilopsis* fue la principal especie causante de candidemias en nuestro centro, con una notable elevación de la CIM para fluconazol, probablemente relacionada con la profilaxis con este fármaco. Estos datos señalan la importancia de conocer la epidemiología de cada centro a la hora de instaurar el tratamiento y establecer una pauta de profilaxis eficaz en los pacientes de alto riesgo.

ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES HEMATOLÓGICOS QUE REQUIEREN INGRESO EN UCI**P-219**

Dueñas AB^[a], García Frade LJ^[a], Blanco J^[b], Peñarubia MJ^[a], Cantalapiedra A^[a], Gutiérrez O^[a], Fernández Fontecha E^[a], Silvestre LA^[a], Martín Antorán JM^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Cuidados Intensivos.
 Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

Introducción: Los pacientes hematológicos que requieren ingreso en UCI, son pacientes con un pronóstico muy adverso. De ahí la importancia de conocer los factores que pueden influir en su evolución a corto y largo plazo.

Objetivo: Evaluar la supervivencia de los pacientes que son admitidos en la UCI de nuestro centro, en función de factores como la edad, enfermedad de base, uso de maniobras invasivas o tiempo de ingreso en dicha unidad.

Material y métodos: Se han recogido retrospectivamente los datos de los pacientes ingresados en UCI entre 1998-2007. Se analizan 42 pacientes, 64,3% varones y 35,7% mujeres. Se ha determinado la mortalidad estratificada en 3 periodos de tiempo, dividiéndose los pacientes por grupos de edad, patología de base, uso de ventilación invasiva y vasopresores.

Resultados: De los 42 pacientes estudiados 4 fueron reingresados falleciendo 3 en la UCI y 1 tras el alta. Las principales patologías fueron Linfoma no Hodgkin 33,3%, leucemia aguda 23,8%, mieloma múltiple 11,9%, Enfermedad de Hodgkin 9,5% y aplasia medular 7,2%. El motivo más frecuente de ingreso en UCI fue insuficiencia respiratoria (58,7%), seguida de sepsis-shock séptico (17,4%) y patología cardíaca (15,2%). La media de edad fue 54 años (14-80). El 35,7% tenían #<50 años, el 42,9% 51-64 y el 21,4% #>65. La media de días de ingreso en UCI fue 10,1 (< 1-63). La mortalidad estratificada por grupos de edad fue similar en pacientes #<50 y #>65 años, siendo claramente mayor en el grupo de 51-64. Con una mortalidad global del 71,4%, el 60% fallecieron en UCI y el resto tras el alta. La mortalidad según patologías fue 76,9%, 40% y 80% para los LNH, LA y MM respectivamente. La mayor tasa de mortalidad, en función del uso de maniobras invasivas, fue del 86,4% para los pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI) y vasoactivos (VSA) conjuntamente, siendo del 80% y del 85% para la VMI y VSA usados de forma aislada. La mortalidad estratificada por periodos de estudio de 3 años fue: 33,4% entre 1988-2001, 43,3% entre 2002-2004 y 23,3% entre 2005-2007 con un número de ingresos similar por periodos. La mortalidad según el motivo de ingreso fue 70,4%, 62,5% y 85,7% para la IRA, sepsis-shock séptico y causas cardíacas respectivamente. La supervivencia a los 6 y 12 meses fue 34,8% y 23,9% respectivamente, con un seguimiento mínimo de los supervivientes de 66 días.

Conclusiones:

1. Los pacientes hematológicos que ingresan en UCI tienen un pronóstico muy adverso obligando a una valoración cuidadosa de los criterios de ingreso en UCI.
2. El principal motivo de ingreso en nuestro centro es la insuficiencia respiratoria, siendo la sepsis-shock séptico la segunda causa.
3. Probablemente, gracias a la mejora de las medidas de soporte durante su ingreso en UCI dicha mortalidad parece haber descendido.

FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS QUE PRECISAN INGRESO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

P-221

Martínez C^[a], López E^[a], Carrillo A^[b], Pérez E^[a], Sánchez J^[a], De Arriba F^[a], Heras I^[a], Vicente V^[a]

^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. ^[b]Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: Los pacientes con hemopatías malignas presentan complicaciones que en ocasiones precisan de ingreso en una UCI. Tradicionalmente el pronóstico de estos pacientes ha sido adverso, por lo que es de gran interés identificar factores pronósticos que ayuden a decidir su mejor manejo.

Objetivos: 1. Analizar la supervivencia de los pacientes que ingresan en UCI con diagnóstico de hemopatía maligna de nuestro centro. 2. Identificar factores pronósticos de supervivencia en el momento de su ingreso en UCI, a lo largo del mismo y al alta.

Materiales y método: Se ha revisado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de hemopatía maligna que ingresaron en UCI en el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2007. Se recogieron datos de su enfermedad de base; motivo de ingreso; estancia previa hospitalaria; datos biológicos; puntuación en escalas SOFA y SAPSII y mortalidad hospitalaria a los 30 días y al año del alta.

Resultados: Se ha evaluado un total de 169 episodios de ingreso en UCI. La edad media al ingreso fue de 57 años (rango: 11-88), 95 varones (56,2%) y 74 mujeres (43,8%). El 36,7% con diagnóstico de leucemia aguda, 34,3% de linfoma y sd. liofoproliferativos y el 29% de mielomas, sd. mieloproliferativos y mielodisplásicos. 53 pacientes (36,3%) se encontraban al diagnóstico de su enfermedad, 101 (65,6%) habían recibido tratamiento quimioterápico en el mes previo y 34 (20%) habían sido receptores de un trasplante de progenitores hemopoéticos (TPH), de los cuales 21 fueron alogénicos. La causa más frecuente de ingreso fue la insuficiencia respiratoria aguda (35,5%), seguida de la sepsis (20,7%) y las causas cardíacas primarias (19,5%). 72 pacientes (42,6%) recibieron soporte respiratorio con ventilación no invasiva, 62 (37,6%) precisaron intubación orotraqueal y en 15 pacientes (8,9%) se dio orden de no intubación. La estancia media fue de 6 días (rango: 1-72). La mortalidad global hospitalaria fue de 48,5%. La enfermedad de base se relacionó de forma significativa con la mortalidad hospitalaria, siendo mayor en el grupo de leucemia aguda. Respecto a las variables del ingreso en UCI, la mortalidad fue mayor en los pacientes con mayor estancia previa hospitalaria, los que precisaron soporte ventilatorio, los portadores de catéter venoso central, los que precisaron NPT y aquellos con mayor puntuación en la escala SOFA y SAPSII al ingreso. Como variables biológicas se asociaron con mayor mortalidad el aumento de bilirrubina y la trombopenia.

Conclusiones: 1. El motivo de ingreso más frecuente en UCI fue el fracaso respiratorio seguido de la sepsis. 2. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con hemopatías malignas que han precisado ingreso en UCI en nuestro centro es similar a la referida en la literatura. 3. Las escalas SOFA y SAPSII son válidas para predecir la mortalidad.

DETERMINACIÓN SERIADA DE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEMATOLOGICA INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA

P-223

Ferrá C^[a], Lacoma A^[b], Marcos P^[a], Prat C^[b], García O^[a], Bordejé L^[c], García N^[b], Tomasa T^[c], Ausina V^[b], Klamburg J^[c], Feliu E^[a], Ribera JM^[a]

Servicio de ^[a]Hematología Clínica, ^[b]Microbiología y ^[c]Medicina Intensiva. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Introducción: Los pacientes hematológicos que precisan medidas de soporte vital avanzado tienen un pronóstico comprometido, por ello, es necesario intentar identificar en base a parámetros clínicos, analíticos y biológicos, aquellos pacientes con más probabilidad de beneficiarse del ingreso en la UVI.

Objetivos: Determinar la utilidad de la determinación de PCT para predecir la evolución de pacientes con hemopatía maligna ingresados en la UVI.

Pacientes y métodos: Desde enero de 2007 a marzo de 2008, ingresaron en la UVI en 28 pacientes con neoplasia hematológica (edad media: 47 [DS:14,77]; 16 H/12M). Se recogieron los factores epidemiológicos previos al ingreso y se realizó un seguimiento de los parámetros clínicos y analíticos durante todo el ingreso en UVI. Se recogieron muestras seriadas de suero desde el día del ingreso en UVI, y durante un periodo máximo de 10 días. Los valores de PCT se determinaron mediante test inmunofluorescente basado en la tecnología TRACE (*time-resolved amplified cryptate emission*).

Resultados: La enfermedad de base fue: LAM (n = 11), LAL (n = 3), LNH (n = 7), MM (n = 3), SLPC (n = 2), otros (n = 2). Once pacientes (39%) habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos previamente. Diecisiete pacientes presentaban neutropenia al ingreso en la UVI, y en 14 pacientes ésta era < 0,5 x 10⁹ neutrófilos/l. Se apreció una tendencia a unos niveles de PCT inferiores en las determinaciones de los días 1, 2 y 3 del ingreso para aquellos pacientes fueron dados de alta respecto a los que fallecieron en la UVI (día 1: 1,76 ng/ml [DS:2,28] frente a 8,45 ng/ml [DS:22,84]; día 2: 1,54 ng/ml [DS:2,08] frente a 14,21 ng/ml [DS:17,24]; día 3: 1,76 ng/ml [DS:1,89] frente a 13,00 ng/ml [DS:20,63]). Al agrupar las determinaciones de todos los días este efecto fue más marcado (1,73 ng/ml [DS: 2,42] frente a 11,80 ng/ml [DS:13,43], p = 0,069). No se encontró relación entre los niveles de PCT detectados y la presencia de infección bacteriana y/o fúngica al analizar los valores en días de forma individual. Al agrupar los valores de PCT, en los pacientes con infección documentada, se observó una tendencia a valores superiores de PCT, siendo más marcada la diferencia si se trataba de infección por bacilos gram negativos.

Conclusiones: La determinación de los niveles séricos de PCT podría ser útil en la predicción de la mortalidad de los pacientes con neoplasia hematológica que precisan de ingreso en una UVI. Es necesario ampliar la serie para identificar en qué subgrupo de pacientes esta determinación podría llegar a ser relevante como factor pronóstico.

Financiado en parte con las becas RD 06/0020/1056 de RETICS, FISS PI070444 y FIJC P-EF-07

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE EN PACIENTES HEMATOLOGICOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

P-222

Martínez C^[a], Carrillo A^[b], López E^[a], Pérez E^[a], Amigo ML^[a], De Arriba F^[a], Heras I^[a], Vicente V^[a]

^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. ^[b]Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: Los pacientes con hemopatías malignas pueden presentar complicaciones graves que conducen al síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), y frecuentemente a la muerte. El objetivo de este estudio es analizar la presentación de SDOM, la gravedad del mismo y la relación con el pronóstico vital en una cohorte de pacientes con hemopatía maligna.

Métodos: Estudio prospectivo de todos los pacientes que de forma consecutiva ingresan en UCI y presentan diagnóstico de hemopatía maligna. A los pacientes se les realiza cuantificación de la disfunción orgánica mediante la aplicación diaria del índice SOFA. Las variables se expresan como medias ± desviación estándar y porcentajes. La comparación entre variables se ha realizado mediante la prueba de Mann Whitney o Kruskal Wallis y correlación de Spearman.

Resultados: Entre enero de 2000 a diciembre de 2007 fueron ingresados 169 pacientes con hemopatía en la UCI. De ellos, 62 (36,7%) eran leucemias, 58 (34,3%) procesos linfoproliferativos y el resto otros procesos. La edad media era de 57 ± 20 años y el 56% eran hombres. Treinta y cuatro pacientes habían recibido trasplantes de médula ósea, 21 de ellos alogénicos. El 65,7% recibió ventilación mecánica, 85,2% catéter central y 58,6% drogas vasoactivas. El índice medio SOFA era de 9,9 ± 6,1 (rango 0-24). La afectación respiratoria se desarrolló en el 87,6% de los pacientes (siendo máxima en el 31,4%), seguida de hemodinámica en el 73,3% (máxima 51,5%), hematológica en el 72,2% (máxima 15,4%), renal en el 56,8% (máxima 18,3%), hepática en el 33,6% (máxima 1,2%) y neurológica en el 32,5% (máxima 11,2%). Aunque la etiología leucemia aguda presentaban mayor disfunción orgánica que los procesos linfoproliferativos y el resto de etiología (11,1 ± 6,2, 8,9 ± 5,8 y 9,5 ± 6,1, respectivamente) no alcanzaba significación estadística (p: 0,126). Los pacientes que desarrollaban infección nosocomial presentaban un índice SOFA de 12,5 ± 5,3, y 8,6 ± 6,1 los que no se infectaban (p < 0,001). La mortalidad en UCI y hospital fue de 35,5% y 49,1% respectivamente. El promedio de índice SOFA era de 6,4 ± 4,2 en vivos y 13,5 ± 5,5 en éxitus (p < 0,001). El índice SOFA se correlacionaba con la estancia en UCI y hospitalaria (p: 0,001).

Conclusiones: La disfunción orgánica múltiple es frecuente en los pacientes con hemopatía que precisa ingreso en UCI, siendo además un factor importante para su evolución.

ENFERMEDAD DE GAUCHER, NUESTRA EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 8 AÑOS

P-224

Ramírez Duque DA^[a], Rodríguez MC^[a], Alonso D^[a], Pérez de Soto I^[a], Morales J^[b], Pociví M^[c]

Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Radiología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

^[c]Servicio de Bioquímica y Biología Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La enfermedad de Gaucher (EG) es la más frecuente de las anomalías hereditarias de carácter lisosomal. Se trata de un trastorno genético de herencia autosómica recesiva producido en la mayoría de los casos por mutaciones que afectan al gen de la beta glucocerebrosidasa ácida (GBA). Dicho defecto produce una enzima deficiente que no es capaz de degradar su sustrato correspondiente con el consiguiente acúmulo de glucosilceramida y otros esfingolípidos en los lisosomas de los macrófagos del sistema reticular histiocítico. Estas células constituyen las llamadas células de Gaucher. Clásicamente se clasifica en tres tipos según el SNC esté indemne (tipo 1 no neuropático) o no (tipo 2 neuropático agudo y tipo 3 neuropático subagudo). El tipo 1 es el más frecuente, muestra una marcada heterogeneidad clínica predominando la esplenomegalia, anemia, trombocitopenia y afectación ósea. La terapia enzimática sustitutiva (TES) imiglucerasa (Cerezyme®) mejora muchas de las manifestaciones sistémicas de la EG, impidiendo la progresión de la enfermedad y las complicaciones y es considerada el goldstandard para EG tipo 1 y 3. La terapia con reducción del sustrato (TRS) se puede utilizar en EG tipo 1, en pacientes adultos con enfermedad leve o moderada, para los cuales la TES no es una opción terapéutica.

Objetivo: Análisis prospectivo de la evolución en 13 pacientes con EG tipo 1 en seguimiento durante 8 años, en tratamiento con TES o TRS.

Materiales y métodos: Desde el año 2000, hemos seguido en nuestra área clínica a 13 pacientes con EG tipo 1, 8 hombres y 5 mujeres, de los cuales 3 son de grado grave, 5 de grado medio y 5 de grado moderado, revisados según su gravedad cada 3 o 6 meses con analítica que incluía hemograma, bioquímica, proteínograma, estudio genético y determinación enzimática de quitotriosidasa y estudio radiológico.

Resultados: La mediana de edad actual es de 34 años con un rango de 2-58 años. Todos son EG tipo 1, excepto un caso aún no definido (niño de 2 años, de reciente diagnóstico). En cuanto al genotipo, encontramos 9 pacientes N370S/L444P, 4 con N370S/B4GG y 1 con L444P/L444P (niño de 2 años), no podemos relacionar el genotipo con la gravedad de presentación de la enfermedad. El 43% de los pacientes están esplenectomizados, de los cuales 2 han tenido meningitis neumocócica, a pesar de estar vacunados. En cuanto al tratamiento, 12 están con imiglucerasa recombinante (Cerezyme®) a dosis 30-60 U/kg/iv cada 2 semanas y 2 con miglustat a dosis de 300 mg/vo/día. Gracias a esta terapéutica, los pacientes permanecen asintomáticos, manteniendo niveles de hemoglobina y plaquetas normales, los niveles de quitotriosidasa se han logrado disminuir con el tratamiento en una proporción > 90% (aunque no han llegado a normalizarse). Las alteraciones radiológicas por medio de la RNM han mejorado claramente con el tratamiento de la enfermedad tanto con la TES como con la TRS.

ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES EN EL GEN DE LA GLUCOSILCERAMIDA SINTASA Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1**P-225**

Alfonso P^(a,b), Navarro S^(c), Medina P^(c), Pampin S^(d), Rodríguez-Rey J^(e), Giraldo P^(b,c), España F^(c), Pocoví M^(a,d)
^(a)Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza. ^(b)Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Zaragoza. ^(c)Laboratorio de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^(d)Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander. ^(e)Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^(f)Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), Zaragoza

Introducción: La enfermedad de Gaucher (EG) causada por una deficiencia en la enzima glucocerebrosidasa (GC) se caracteriza por la acumulación de glucosilceramida (GlcCer) dentro de los lisosomas, provocando disfunción y daño celular. La GlcCer es catalizada por la glucosilceramida sintasa (GCS), también conocida como UDP-glucosa ceramida glucosiltransferasa, (UGCG), EC 2.4.1.80, primera enzima en la biosíntesis de los glicoesfingolípidos. Aunque mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) causan la EG, otros factores pueden influir en el fenotipo de la enfermedad. El gen GCS es un candidato lógico para suponer que su variabilidad podría estar implicada en la gravedad clínica de la enfermedad.

Objetivo: Analizar si la variabilidad en el gen GCS podría influir en la gravedad de la enfermedad de Gaucher. **Métodos:** Se han analizado 7 variantes del gen GCS (g.(-295) C > T, g.(-222)ins10, g.148 A > G, g.166 A > T, g.25510 C > G, g.29312 A > G y g.34991 A > G) en un grupo de 80 pacientes heterocigotos [N370S] + [L444P] y 23 pacientes homocigotos N370S. Todos los SNP, fueron identificados mediante minisequenciación, excepto para la variante g.29312 a > g que fue realizada por PCR seguida de digestión con la enzima de restricción Msl I. Las variantes identificadas se relacionaron con las características clínicas al diagnóstico, con el índice de gravedad (SSI), presencia o no de enfermedad ósea y con los biomarcadores subrogados. **Resultados:** Los estudios *in silico* y ensayos de retardo (EMSA) indican que la inserción de 10 pb en la región del promotor genera un nuevo sitio de unión para el factor ETF y que la variante g.148 A > G en el intrón 1 cambia la afinidad por el factor de transcripción AP-2. Los SNP g.(-295) C > T y g.166 A > T mostraron un completo desequilibrio de unión. Los homocigotos para la mutación N370S, que eran portadores de la variante g.(-222)ins10 mostraron un índice de gravedad significativamente superior a los no portadores (6,6 vs. 2,4, p<0,004). Los pacientes portadores del alelo A para el SNP g.148A > G mostraron un índice de gravedad significativamente superior que los portadores del alelo G (6,7 vs. 1,5, p < 0,001, para los heterocigotos [N370S] + [L444P] y 4,3 vs. 1,7, p < 0,001, para los homocigotos [N370S]).

Conclusión: nuestros resultados sugieren que las variantes genéticas de GCS podrían influir en el fenotipo de la EG.

EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON MIGLUSTAT® EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1. PROYECTO ZAGAL**P-227**

Giraldo P, Latre P, Acedo A, Alonso D, Barez A, Callis M, Martín A, Franco R, Fernández-Villamor A, Fernández-Galán MA, Martínez-Estefano E, Pocoví M
 Grupo Español de Enfermedad de Gaucher

Introducción y objetivo: Miglustat ZAVESCA®, iminoazúcar sintético que actúa como inhibidor de glucosilceramida sintasa (TRS). Actúa de forma dual en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher (EG) reduciendo el acúmulo de material glucolípido en el sistema mononuclear-macrofágico y actuando como chaperona incrementando la actividad enzimática de determinadas mutaciones. Presentamos los resultados a los 36 meses de tratamiento oral con miglustat en práctica clínica habitual en pacientes con EG-1.

Diseño y métodos: El Grupo Español de EG diseñó un protocolo estructurado de trabajo denominado ZAGAL. Se establecen recomendaciones de uso y se recogen los datos de eficacia, seguridad y calidad de vida a los 6, 12, 24 y 36 meses de iniciar tratamiento. El objetivo es garantizar el uso apropiado y la seguridad de miglustat en la práctica clínica. **Variabes:** Datos clínicos, índice de gravedad, analítica y biomarcadores, técnicas de imagen, examen neurológico, electroencefalograma superficial en nervios sural y peroneo. Test cognitivo. Recomendación de dieta pobre en hidratos de carbono y lactosa durante las primeras semanas de tratamiento. El cuestionario SF36 se aplicó antes de iniciar tratamiento y a los 24 meses.

Resultados: 47 pacientes fueron tratados entre mayo 2004 y abril 2008 (mujeres 56,1%). Edad media 44,4 años (21-74), SSI 6,8 (2-9), esplenectomía 9,5%, actividad quitotrioxidasa (QT) 3.756 nM/mL.h (468-10.553), CCL18/PARC 533 (102-1.219). 10 pacientes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad y 37 recibieron tratamiento con miglustat, tras alcanzar estabilidad con TES durante un tiempo medio de 3,8 años (2-11) a dosis 30-60 U/kg, la mayoría eran heterocigotos para N370S. En abril 2008, 15 pacientes habían completado 36 meses en TRS, 24 meses (26) y 12 meses (10 *naïve*/37 *switch*).

Respuesta: Incremento en concentración de hemoglobina (media 0,85 g/dL). Aumento medio de plaquetas (40 x 10⁹/L) en los pacientes con valores bajos. Actividad QT estable en los *switch* y disminuyó ligeramente en los *naïve*. La respuesta observada a los 6 meses se mantenía a los 24 y 36 meses. En 7 pacientes *naïve* con 2 años de tratamiento había mejoría de la enfermedad ósea (disminución de la escala S-RMI). 3 pacientes discontinuaron el tratamiento por mala cumplimiento. 5 presentaron trastornos gastrointestinales transitorios y reversibles siguiendo las recomendaciones dietéticas. QoL satisfactoria a los dos años del tratamiento.

Conclusiones: En nuestra experiencia, los pacientes con la forma leve-moderada de EG tipo 1 presentan respuesta clínica, analítica y de imagen satisfactoria a miglustat y con escasos efectos adversos. A los 6 meses la respuesta en los pacientes *naïve* era similar a la observada en los ensayos clínicos y a la obtenida en pacientes tratados con imiglucerasa permaneciendo estable a los 24 y 36 meses.

Estudio financiado parcialmente por: FIS 06/1253, EC07_90737, FEETEC.

UTILIDAD DE LA DENSITOMETRÍA EN LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD ÓSEA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**P-226**

Roca M^(a), Latre P^(b), Alfonso P^(c), Irún P^(c), Civeira I^(d), Meriño E^(b), Pocoví M^(a,b), Giraldo P^(a,b)

^(a)Instituto Aragonés Ciencias de la Salud (I+CS).
^(b)FEETEC. ^(c)CIBERER. ^(d)CEINOS Zaragoza

Introducción: Entre las alteraciones esqueléticas asociadas a la enfermedad de Gaucher tipo 1 (GD1) la osteopenia es una de las más frecuentes se acentúa con la edad y se relaciona con la gravedad de la enfermedad y la aparición de complicaciones. La absorciometría Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) es el procedimiento estándar para evaluar la densidad mineral ósea (DMO). El procedimiento mide la densidad ósea en el esqueleto axial y cuello femoral. Sin embargo, hay otros procedimientos alternativos que estudian las características óseas basados en principios físicos como el Dual Fotonico Absorptiometry (DFA), que es capaz de medir la energía mecánica transmitida por el hueso y la velocidad de transmisión a través del hueso (BUA). El calcáneo es el hueso más utilizado en esta técnica por sus características planas simétricas, es accesible y fácil para realizar medidas repetidas. Se compone en el 95% de trabéculas y aunque el hueso trabecular sólo es el 20% de la masa ósea, éste representa el 80% del metabolismo óseo por su rica vascularización. Este procedimiento es inocuo y aplicable en niños. Ambas técnicas son útiles para obtener información acerca del riesgo de desarrollar complicaciones óseas.

Objetivo: Analizar comparativamente en la EG1 la variabilidad individual de la densidad mineral ósea por ambos procedimientos y los cambios producidos por el tratamiento.

Pacientes y métodos: Estudio ciego comparativo determinando el Z-score mediante DEXA convencional y la DFA en *calcaneus*. Analizar ventajas/desventajas de cada procedimiento y correlacionar los resultados con las características clínicas, respuesta al tratamiento, S-MRI, y BMB score y marcadores subrogados. El estudio se ha realizado en 25 adultos con EG1: al diagnóstico, al año de comenzar el tratamiento y a los 5 años. Los resultados se han correlacionado con edad, sexo, genotipo, características clínicas y tipo de tratamiento.

Resultados: El 35% de los pacientes tenía diferentes grados de osteopenia. El 37% tenía osteoporosis, identificada por cualquiera de los métodos cuantitativos. No se ha encontrado correlación entre el grado de osteopenia y la actividad QT, CCL-18, MIP-1b. La baja densidad mineral ósea se correlacionó con los scores S-MRI más elevados. Se ha demostrado correlación entre ambos procedimientos. La densidad mineral ósea no es modificada por el tratamiento de la EG, si no se asocia bifosfonatos.

Comentarios: La existencia de infiltración medular y complicaciones como infartos, osteolisis, aplastamientos vertebrales, recambios articulares, dificulta en algunos casos la utilización de DEXA. Se requiere más experiencia para definir mejor la utilidad y comparabilidad de las técnicas de US. En los pacientes con EG y osteopenia hay buena correlación entre los biomarcadores entre sí, pero no hay correlación con el Z-score o con el BUA.

Estudio parcialmente financiado por FIS 07/90938 and CIBERER U-752.

ENFERMEDAD DE GAUCHER Y LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE, UNA RARA ASOCIACIÓN.**P-228****A PROPOSITO DE UN CASO**

Rodríguez Ruiz M, Ocampo R, Fuentes L, Rivera A, Pazos N, Poderós C
 Servicio de ^(a)Hematología y Hemoterapia y ^(b)Medicina Interna.
 Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Caso clínico: Varón 67 años que es remitido a nuestro servicio para estudio de trombopenia (50.000 plaquetas/ul); en la valoración inicial sólo destaca una discreta hepatoesplenomegalia. Coincidiendo en el tiempo se detecta un aneurisma de aorta abdominal que precisa cirugía urgente por rotura del mismo, precisando soporte con transfusiones de plaquetas. Se realiza estudio de médula ósea que es altamente sugestivo de enfermedad de Gaucher (células de tamaño grande, núcleo excéntrico y muy pequeño en relación con su citoplasma, citoplasma con aspecto de "papel de pergamino", intensa actividad de fosfatasa ácida tartrato-resistente). El paciente es remitido a S. Medicina Interna para completar estudio, realizándose la cuantificación de la quitotrioxidasa y el estudio genético, que confirman el diagnóstico. Tras iniciar tratamiento sustitutivo con imiglucerasa se observa mejoría inicial en la cifra de plaquetas, pero tras 6 meses de tratamiento el paciente presenta una pancitopenia progresiva, por lo que nos solicitan nuevo estudio de médula ósea para descartar progresión de su enfermedad (falta de respuesta al tratamiento) o asociación a otra patología. El medulograma revela la coexistencia de enfermedad de Gaucher con una leucemia aguda mieloide (blastos de tamaño mediano-grande, contorno celular irregular, citoplasma agranular o escasamente granular, sin evidencia de bastones de Auer ni astillas, núcleo de contorno irregular, arriñonado o plegado, 1-3 nucleolos evidentes; mieloperoxidasa positiva). Se inicia tratamiento de inducción, manteniendo el tratamiento con imiglucerasa, alcanzándose remisión completa del cuadro leucémico y persistiendo las células de Gaucher.

Discusión: La asociación de la enfermedad de Gaucher verdadera con neoplasias hematológicas, aunque descrita en la literatura, es rara y, en estos casos se asocia sobre todo a mieloma múltiple. Existen muy pocos casos de su asociación con leucemia aguda mieloide (publicados como casos aislados). El objetivo de esta comunicación es mostrar el peculiar cuadro citológico.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO. A PROPOSITO DE 11 CASOS

P-229

Piñán MA, Olazábal I, Álvarez MC, Amutio E, Floristán F, Hernández I, Dueñas M, Ojinaga MJ, Puente M, García Ruiz JC
Servicio de Hematología. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Introducción: La patogénesis de los SHF secundarios se fundamenta en una vigorosa activación del sistema mononuclear fagocítico, tal como ocurre en las infecciones severas. Han sido descritos tanto en pacientes inmunodeprimidos, como en individuos inmunocompetentes. Estos cuadros pueden resolverse espontáneamente, pero en general se asocian a una alta mortalidad. Presentamos la experiencia de nuestro Servicio en esta entidad.

Pacientes y métodos: Entre agosto de 1997 y septiembre de 2008, han sido diagnosticados en el Servicio de Hematología de nuestro Hospital 11 pacientes de SHF con edades comprendidas entre 27 y 92 años (mediana 54) y distribución equitativa por sexos. Tres presentaban una inmunodeficiencia previa (1 leucemia aguda, 1 lupus eritematoso diseminado y 1 paciente sometido a trasplante renal), dos habían tenido un cuadro infeccioso reciente y el resto carecía de antecedentes de interés. El motivo de ingreso hospitalario fue el deterioro general en cinco de ellos, dolor abdominal en dos y cuadros sépticos en otros dos; un paciente presentó una hepatitis fulminante y el último una pancitopenia persistente tras tratamiento quimioterápico. Ocho presentaban fiebre y se objetivaron visceromegalias en tres de ellos. En las pruebas analíticas se constató pancitopenia en la mitad de los pacientes y algún tipo de citopenia en el resto. Cifras elevadas de ferritina y/o triglicéridos se detectaron en seis e hipofibrinogenemia en tres. Se documentó microbiológicamente la infección en ocho pacientes (73%): bacilos gramnegativos (*A. baumannii*, *E. coli*, *P. aeruginosa*), bacilos grampositivos (*S. aureus*, *Corynebacterium* spp.) y hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.). En todos, se realizó aspirado medular, siendo éste el método diagnóstico del SHF. Fue confirmado por biopsia ósea en dos pacientes y por necropsia en otros dos. Un caso fue diagnosticado concomitantemente de un linfoma T cutáneo. **Tratamiento:** todos los pacientes recibieron soporte con hemoderivados, antibioterapia en siete y/o antifúngicos en tres. Los pacientes con hepatitis fulminante y linfoma T fueron sometidos a un trasplante de hígado y a tratamiento quimioterápico tipo CHOP respectivamente. **Evolución:** siete pacientes fallecieron (64%) en una media de seguimiento de 7,5 días (1-30).

Comentarios: La serie que presentamos es un ejemplo de la gravedad de este síndrome, que aunque de rara presentación, se ha de tener en cuenta para actuar sin demora. El protocolo HLH-2004 de la Sociedad Internacional de Histiocitosis, ha sido diseñado para los SHF primarios en pacientes < 18 años, pero tal vez podría adaptarse a los secundarios teniendo en cuenta el mecanismo desencadenante en cada caso particular. La introducción del etoposido en este protocolo ha sido enormemente beneficioso por sus efectos proapoptóticos, similar al de la dexame-tasona, que aporta a su vez sus propiedades antiinflamatorias.

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

SÍNDROMES HEMOFAGOCÍTICOS. EXPERIENCIA SOBRE 22 CASOS

P-230

Dapena JL, Bastida P, Lloret A, Elorza I, Olivé T, Díaz de Heredia C, Sánchez de Toledo J

Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: El síndrome hemofagocítico se caracteriza por una activación y proliferación incontrolada de histiocitos y linfocitos T, con un estado de hipercitoquinemia responsable de los principales signos biológicos. Existen dos formas: la familiar (LFH) y la secundaria. Su diagnóstico puede constituir un verdadero reto para los pediatras.

Objetivo: Valoración clínica y evolutiva de los casos diagnosticados en nuestro Centro entre los años 1995-2007.

Material y métodos: Revisión retrospectiva, con recogida de datos a través de las historias clínicas, de los 22 pacientes diagnosticados en dicho periodo (según los criterios del HLH-94 y el HLH-2004).

Resultados: 22 pacientes diagnosticados de síndrome hemofagocítico: 5 casos de LFH, 12 casos asociados a infección (IASH) (leishmania, VEB, parvovirus, VHS-6), 2 casos asociados a AR y CU (SAM), 3 casos asociados a enfermedades malignas (MASH). En la LFH la edad al diagnóstico fue de 2,5 meses (a excepción de un paciente adolescente con la mutación UNCL13D). En las formas secundarias el rango osciló entre los 9 meses y los 14 años (mediana 4 años). Sin diferencias en cuanto al sexo. En un 71% eran previamente sanos. El motivo de consulta principal fue la fiebre prolongada (64%). Sintomatología: fiebre (100%), hepatoesplenomegalia (85%), adenopatías (21%), palidez (21%), rash (14%) y alteraciones neurológicas (14%). Laboratorio: citopenia (100%), hipertriglicéridemia (93%), hiperferritinemia (85%), transaminitis (78%), alteración de la coagulación (64%) e hipofibrinogenemia (35%). Ausencia de actividad de las células NK en el 100%. Se observó hemofagocitosis en la médula ósea de la mayoría de los pacientes, siendo precisa la biopsia hepática o ganglionar en dos. Evolución: Recibieron tratamiento según protocolos HLH-94 y HLH-04 9 pacientes: 5 LHF, 2 secundarios a VEB, 1 a herpes virus 6 y 1 a una CU. En 6 de estos 9 casos se realizó posteriormente un trasplante de progenitores hematopoyéticos con evolución favorable en 2 pacientes (dos formas familiares). En el resto de casos se realizó tratamiento etiológico/soporte con un desenlace satisfactorio en 10 pacientes.

Conclusiones: La LFH se diagnostica antes de los 2 años de edad, aunque el importante desarrollo de los estudios genéticos nos permiten detectar formas familiares de inicio más tardío.

Es importante un reconocimiento precoz del problema, lo cual no resulta fácil en ocasiones para poder instaurar el tratamiento más adecuado a cada situación. El tratamiento inmunomodulador y el trasplante de progenitores hematopoyéticos constituyen la base del tratamiento de las formas familiares. En nuestra serie, 2/5 LFH sobreviven tras el TPH.

ENDOMETRIOSIS Y FIBRINOLISIS: INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 4G/5G DEL GEN DEL PAI-1

P-231

Ramón LA^[a], Gilabert-Estellés J^[b], Cosín R^[a], Gilabert J^[c], España F^[a], Castelló R^[a], Chirivella M^[d], Romeu A^[b], Estellés A^[a]

^[a]Centro de Investigación. ^[b]Hospital Maternal. ^[c]Departamento de Anatomopatología.

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^[d]Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

La endometriosis es una enfermedad ginecológica benigna de alta prevalencia definida por la presencia de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas. Es una entidad poligénica y multifactorial en la que el sistema fibrinolítico puede estar implicado. Nuestra hipótesis es que variaciones genéticas del sistema fibrinolítico podrían aumentar los niveles de PAI-1 y contribuir a la persistencia de depósitos de fibrina en el peritoneo y facilitar el desarrollo de los implantes endometriósicos.

El objetivo del presente trabajo es evaluar el polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1 en mujeres con y sin endometriosis y analizar la influencia de dicho polimorfismo en la expresión de los niveles de PAI-1 en tejido endometrial y líquido peritoneal.

Material y métodos: En 389 mujeres (170 mujeres con endometriosis y 219 controles) se ha determinado el polimorfismo 4G/5G del PAI-1 mediante PCR usando primers específicos de alelo. También se han cuantificado los niveles antigénicos (ag) de PAI-1, en tejido endometrial y líquido peritoneal, mediante ELISA y los niveles de mRNA, en tejido, mediante real-time RT-PCR.

Resultados: No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, entre pacientes y controles en las frecuencias genéticas y alélicas del polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1. En relación con la modulación de los niveles de PAI-1 por el polimorfismo 4G/5G, se observaron unos niveles mayores de PAI-1 ag (p = 0,026) y mRNA (p = 0,014) en el tejido endometrial de las mujeres del grupo control con genotipo 4G/4G que con genotipo 5G/5G. Por otra parte, tanto el endometrio de mujeres con endometriosis como en líquido peritoneal (de mujeres con y sin endometriosis) también mostraron una relación entre los niveles de PAI-1 y el polimorfismo 4G/5G, pero las diferencias no fueron significativas. Además, se observó un aumento significativo (p = 0,003) en los niveles de PAI-1 en líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis en relación al control.

En conclusión, la distribución genotípica y alélica del polimorfismo 4G/5G fue similar en pacientes y controles. En endometrio de controles, los niveles de PAI-1 parecen estar asociados con el polimorfismo 4G/5G. El aumento en los niveles de PAI-1 en líquido peritoneal de pacientes puede contribuir al incremento de las adhesiones peritoneales en la endometriosis.

FIS PI050799, PI050844, Red RECAVA RD06/0014/0004, Beca Fundación Salud 2000, Sero.

EFFECTO DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE LA EXPRESIÓN Y GLICOSILACIÓN DE PAI-1 EN TEJIDOS DE RATA. IMPLICACIONES SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTADOS DE RESISTENCIA A INSULINA

P-232

Serrano R^[a], Orbe J^[b], Rodríguez JA^[b], Montori L^[b], Páramo JA^[b,c]
^[a]Laboratorio AECC. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. ^[b]Laboratorio de Aterosclerosis. Área de Ciencias Cardiovasculares. Centro de Investigación Médica Aplicada. Pamplona.
^[c]Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), el principal inhibidor fisiológico del sistema fibrinolítico se ha relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular. Se ha observado un incremento de PAI-1 en distintos estados de resistencia a insulina, entre los que se encuentra el envejecimiento. El objetivo de este estudio es examinar la expresión y patrón de glicosilación de PAI-1 en hígado y tejido adiposo procedentes de ratas de edad avanzada con el fin de establecer un vínculo entre resistencia a insulina, envejecimiento y enfermedad cardiovascular.

Métodos: Se emplearon en el estudio ratas Wistar de 24 meses de edad, caracterizadas por resistencia a insulina, y ratas de 3 meses de edad como grupo control. Se obtuvieron preadipocitos procedentes del estroma vascular del tejido adiposo epididimal que se diferenciaron a adipocitos maduros. Se aisló ARN total del tejido adiposo y hepático y de adipocitos diferenciados y se analizó la expresión del gen de PAI-1 mediante qRT-PCR. El contenido proteico de PAI-1 y su estado de glicosilación se analizó mediante *western blotting*. La purificación cromatográfica del PAI-1 glicosilado nos permitió analizar su actividad funcional mediante sustratos cromogénicos.

Resultados: El envejecimiento causó un incremento significativo en la expresión de PAI-1 en tejido adiposo epididimal en relación al grupo control ($p < 0,001$), sin diferencias en la expresión hepática. Tampoco se observaron diferencias en el contenido proteico de PAI-1 en los tejidos analizados. La expresión de PAI-1 se incrementó significativamente durante el proceso de diferenciación adipocitaria ($p < 0,001$). Encontramos un patrón de glicosilación de PAI-1 específico de tejido, ya que la forma glicosilada de PAI-1 es la única que aparece en el tejido adiposo y además presenta una actividad inhibitoria superior a la forma recombinante no glicosilada.

Conclusiones: El tejido adiposo puede constituir la principal fuente de PAI-1 en plasma durante estados de resistencia a insulina como el envejecimiento. Su alto grado de glicosilación le confiere mayor actividad y podría contribuir a un mayor riesgo cardiovascular asociado a estados de resistencia a insulina.

PAPEL DE LA TROMBOELASTOGRAFÍA ROTACIONAL (ROTEG) EN LA MONITORIZACIÓN DE UN PACIENTE CON HEMOFILIA ADQUIRIDA

P-234

García-Rodríguez MJ, Rodrigo E, Salvatierra G, Kerguelen A, Miguez C, Huertas G, Sanz S, Álvarez MT, Martín Salces M, Quintana M, Jiménez Yuste V, Hernández Navarro F
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la existencia de autoanticuerpos que inactivan al factor VIII (FVIII), con la aparición de complicaciones hemorrágicas. Describimos la utilidad de roTEG en la monitorización de un paciente con hemofilia adquirida.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es describir la utilidad de una técnica desarrollada en nuestro centro para la monitorización *in vitro* de los pacientes con HA, así como su correlación con la cuantificación de FVIII e inhibidor y la respuesta *in vivo* al tratamiento inmunosupresor. **Material y métodos:** Tromboelastógrafo (RoTem[®]; Biometra). Tromboplastina: Thromborel (Siemens) a dilución 1/100 en *buffer* Veronal. Técnicas utilizadas: modificación de la programación de valoración de vía extrínseca (exTEM); determinación de factor VIII y cuantificación de inhibidor.

Paciente varón de 62 años diagnosticado de HA con antecedentes de tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 2 insulín-dependiente, dislipemia, HTA, estenosis carotídea, accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular agudo trombotico con hemiplejía derecha secundaria. Al diagnóstico, el paciente presentaba complicaciones hemorrágicas moderadas, así como niveles de FVIII: 5,6% e inhibidor 15,6 UB.

Se extrajeron muestras de sangre en situación basal y diariamente, una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor. Se realizó tromboelastografía en las muestras de sangre total y en plasma obtenido tras centrifugación.

Resultados: Se inició tratamiento con corticoides, inmunoglobulinas y anti-CD20 (protocolo de nuestro centro), sin asociar FVIII inicialmente debido al antecedente de trombosis. A las 48 horas, observamos cambios en el tromboelastograma (CT, CFT, MCF, AUC, MAXV Y MAXV-T) utilizando Thromborel 1/100 con respecto a la gráfica basal, que se correlacionaban con un leve aumento en la cuantificación de FVIII. Tras el cuarto día de tratamiento, observamos una regresión en la evolución de la curva de roTEG asociado a un ligero empeoramiento de la clínica hemorrágica, a pesar de que el FVIII continuaba aumentando. Sin embargo, en la determinación realizada 24 horas después, el FVIII volvió a disminuir. Asimismo, se ha encontrado correlación en los parámetros obtenidos mediante tromboelastografía de sangre total y plasma.

Conclusiones: El TEG ha permitido la monitorización *in vitro* de nuestro paciente con hemofilia adquirida, usando como muestra tanto sangre total como plasma. De igual manera, esta técnica podría ser más sensible y útil para predecir respuesta al tratamiento que la cuantificación de FVIII utilizada como método clásico de monitorización en estos pacientes. El hecho de que los datos obtenidos usando como muestra plasma sean superponibles a los resultados con sangre total, podría ser útil en el futuro para validar esta técnica, dado la posibilidad que existe de congelar el plasma manteniendo intactas sus propiedades.

INFORME ANUAL DE RESULTADOS DE LOS PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD DE HEMATOLOGÍA-COAGULACIÓN, CORRESPONDIENTES A 2007

P-233

Gutiérrez C^[a,b], Reverter JC^[a,b], Jou JM^[a,b], Pérez A^[a], Domingo A^[b], Tassies D^[a,b], Remacha A^[b], Vacas M^[b], Merino A^[a,b]
^[a]Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ^[b]Comité de Estandarización AEHH

En 2007 se eliminaron los grupos miscelánea de TP, TTP y fibrinógeno, de manera que los resultados generados por combinaciones analizador-reactivo que no puedan ser incluidos en un grupo homogéneo, se comparan solamente en la estadística general.

Tiempo de protrombina: Los 8 grupos de método formados eran homogéneos para reactivo y analizador o familia de analizadores. Se enviaron 3 niveles de plasmas con valores aproximados de ratios de 1, 3 y 5. El grupo Roche-Neoplastin obtuvo los CV% más bajos en los 3 niveles (3,8; 6,1 y 7,6%). Los CV% más altos correspondieron, para el nivel I: 6,5% al grupo Dade Behring-Thromborel + BCS, BCT y Fibrintimer; para el nivel II: 15,1% al grupo IL Hemosil TP-Fib HS + ACL, y para el nivel III: 18% al grupo IL Hemosil TP-Fib HS + ACL Futura, Advance, Top. Con el reactivo IL Hemosil Recombiplastin se obtuvieron resultados entre 70 y 85% más altos que con Hemosil TP-Fib HS: 4,2 frente a 2,5 para las muestras de nivel II, y 7,4 frente a 4,0 para las de nivel III.

Tiempo de tromboplastina parcial: Los ratios de los 3 niveles enviados fueron aproximadamente de 1, 1,5 y 2. Se formaron 10 grupos de comparación de resultados. Los CV% más bajos correspondieron al grupo Hemosil Synthasil para los 3 niveles (5,6%, 4,9% y 5,1%), mientras que los más altos los obtuvieron el grupo Diagnostic Grifols-APTT: 13,6%, para el nivel I, y Biomerieux Platelin LS: 18,4 y 21,5 para los niveles II y III respectivamente. Los ratios del nivel II oscilaron entre 1,33 (IL Hemosil Synthasil) y 1,94 (Dade Pathromtin) y los del nivel III, entre 1,62 y 2,65, para estos mismos grupos.

Fibrinógeno: Se formaron 9 grupos de métodos, de los cuales 4 obtienen el fibrinógeno por derivación. Los valores de media por grupo oscilaron entre 2,09 y (Thromborel) y 3,03 g/L (IL Hemosil TP Fib HS). Los CV% se situaron entre 7,4% (Roche STA Fib) y 17,4% (Diagnostic Grifols).

Factor VIII: Se inscribieron 99 centros y el porcentaje de participación fue de 87%. Se enviaron 5 controles de nivel bajo (27 U/dL) y 3 altos (85-90 U/dL), que obtuvieron CV% medios de 16,7 y 14,9% respectivamente.

Antitrombina: Se enviaron 4 controles con rango de valores entre 39 y 45 % de actividad y 4 entre 96 y 99%. Los CV% medios fueron de 8 y 13% para cada nivel respectivamente. No se hacen grupos de métodos para evaluar esta magnitud.

Tratamiento anticoagulante oral: Se enviaron 2 controles con INR entre 4 y 6, con los que se obtuvieron resultados de CV de 23%. Los 6 controles restantes tuvieron valores por debajo de 3 y sus CV% medios fueron inferiores 10.

PUESTA A PUNTO DE UN MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE FVIII HUMANO PROCEDENTE DE CONCENTRADOS DE FVIII/FVW EN PLASMA DE CONEJO

P-235

Nardi A, Grancha S, Jorquera JI
 Área de Investigación y Desarrollo. Instituto Grifols. Barcelona

El factor VIII es una molécula compleja que en la naturaleza aparece unida al FVW, el cual previene su degradación. Entre los concentrados de FVIII disponibles para el tratamiento de la hemofilia A existen grandes diferencias de origen, método de obtención, formulación final y presencia relativa de FVW. La evaluación de la farmacocinética de estos concentrados a nivel preclínico en los modelos animales no deficientes en FVIII presenta como principal limitación la dificultad de diferenciar adecuadamente la actividad procoagulante de FVIII humano aportada por el producto infundido respecto a la actividad de FVIII de basal en el animal. El presente estudio describe el desarrollo de un procedimiento analítico capaz de discriminar la actividad de FVIII humano (hFVIII:C) aportada por la infusión de concentrados terapéuticos de FVIII/FVW en plasma de conejo.

Para ello, las muestras de plasma de conejo, extraídas con posterioridad a la infusión de hFVIII/FVW, fueron incubadas durante una hora a temperatura ambiente en una microplaca en la que se había inmovilizado previamente un anticuerpo monoclonal contra el FVW humano (Roche). Posteriormente, el resto de proteínas presente en el plasma de conejo se eliminan mediante un proceso de lavado en presencia de Tween-80. La actividad de FVIII:C inmovilizada se cuantifica monitorizando la generación de FXa mediante sustrato cromogénico S2765 (Chromogenix) tras incubar la microplaca con una mezcla de reacción que incluye FX, fosfolípidos, FIXa y calcio (Chromogenix). La reacción cromogénica se detiene finalmente con ácido acético 0,1N y se procede a evaluar las lecturas de densidad óptica a 405nm.

Los resultados indican que el método descrito permite detectar adecuadamente hFVIII en plasma de conejo en un rango lineal de entre 0,2-0,006 UI/mL. La ausencia de lectura significativa en las muestras de plasma no tratadas respecto al blanco ($\Delta 0,002\text{UA}$) demuestra la elevada especificidad del método. La valoración de muestras postinfusión indican que, al menos a tiempos cortos postinfusión, no se produce *in vivo* un acopleamiento detectable del FVIII de conejo al hFVW.

El método analítico descrito permite evaluar específicamente la presencia de hFVIII activo en modelos preclínicos de biodisponibilidad y farmacocinética de conejo tratados con hFVIII/FVW.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL FVW EN LA REACTIVIDAD DE ANTICUERPOS DIRIGIDOS A LA CADENA LIGERA DEL FVIII MEDIANTE RESONANCIA DE PLASMÓN DE SUPERFICIE

P-236

Ortiz A, Nardi A, Granchar S, Jorquera JI
 Área de Investigación y Desarrollo. Instituto Grífols. Barcelona

El FVIII circula en sangre formando el complejo FVIII/FVW que previene su degradación. Una de las mayores preocupaciones en la práctica clínica reside en la respuesta inmunogénica generada por pacientes tratados con FVIII. Según diversos autores, la presencia de FVW puede reducir la inmunogenicidad del FVIII. Por otro lado, el papel del FVW endógeno del paciente cuando se infunde FVIII libre en un plasma con inhibidores no está completamente caracterizado. El objetivo de este estudio es evaluar el papel del FVW en la interacción entre FVIII y anticuerpos circulantes dirigidos contra la cadena ligera (LC) del FVIII. Concretamente, el presente estudio analiza la interacción de un anticuerpo monoclonal, específico contra esta región, con el complejo FVIII/FVW humano (Fanhdi) y con un FVIII recombinante en ausencia o presencia de FVW plasmático añadido.

Para analizar el papel del FVW en la protección frente anticuerpos específicos anti-FVIII LC, se determinó la afinidad del anticuerpo ESH4 dirigido contra la FVIII LC mediante resonancia de plasmón de superficie (SPR). La cinética y las constantes en el equilibrio de la interacción ESH4:FVIII LC fueron analizadas en Biacore 1000, mediante la inmovilización del ESH4 sobre un chip CM5 (Biacore). Posteriormente, se expusieron sobre la superficie del chip cantidades conocidas del complejo pdFVIII/FVW, rFVIII libre y rFVIII previamente incubado con FVW purificado y se comparó la respuesta obtenida tras la formación de dicho complejo.

Los resultados muestran que la constante cinética de asociación (k_a) para pdFVIII/FVW es de $6,68 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, inferior a la k_a para rFVIII libre ($3,09 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). La preincubación con FVW reduce parcialmente la velocidad de unión del rFVIII al anticuerpo ESH4 ($k_a = 1,05 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), pero dicha velocidad continua siendo superior a la obtenida con pdFVIII/FVW. De igual modo, los resultados indican que, si bien la presencia de FVW favorece la disociación del rFVIII y el anticuerpo, el efecto de adicionar FVW no es igual de eficiente que la presencia del complejo FVIII/FVW nativo. Concretamente la velocidad de disociación del complejo ESH4:FVIII LC es superior para pdFVIII/FVW con una constante cinética de disociación (k_d) de $3,61 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, en relación con la observada con rFVIII/FVW ($2,73 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$).

Los resultados muestran una alta afinidad del anticuerpo ESH4 por el rFVIII, la cual se reduce sensiblemente al incubarlo con FVW, simulando el proceso natural cuando se infunde rFVIII en la circulación del paciente. Sin embargo, la protección aportada al rFVIII por el FVW frente a la unión del anticuerpo ESH4 no llega a alcanzar los niveles observados con el complejo natural hFVIII/FVW. Analizados globalmente, los resultados obtenidos muestran que el ESH4 tiene una mayor capacidad de neutralización del rFVIII, incluso en presencia de FVW, en relación con la observada con el complejo nativo humano FVIII/FVW. Los efectos clínicos de este fenómeno son desconocidos.

¿SON NECESARIOS LOS CRITERIOS EXPLÍCITOS (P. EJ., DE WELLS) PARA EVALUAR EL RESULTADO DEL DíMERO-D Y RECHAZAR UN EPISODIO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO? ESTUDIO PROSPECTIVO PRAGMÁTICO DE SEGUIMIENTO

P-238

Casals F^[a,c], Bernadó D^[a,b], Lozano N^[a], Jou JM^[a,c], Escolar G^[a,c]
^[a]Unidad de Tromboembolismo (UFMATE), ^[b]Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. ^[c]Universidad Federico II. Nápoles (Italia)

Antecedentes al tema: Independiente de la sensibilidad de la técnica utilizada, un valor normal de dímero-D, permite descartar un episodio de TEV, siempre que no exista una alta probabilidad clínica evaluada mediante criterios explícitos (p. ej., criterios de Wells).

Objetivo del estudio: Evaluar la eficiencia de una determinación de dímero-D, utilizando un método de alta sensibilidad, para excluir un episodio de TEV, juzgando su probabilidad clínica mediante criterios implícitos (experiencia personal de cada médico).

Métodos: Estudio prospectivo de vigilancia epidemiológica, de todas las sospechas de TEV, producidas en Urgencias o en un Hospital Universitario de 800 camas.

Determinación de la tasa de dímero-D mediante el *D-Dimer Exclusion* (Bio-Merieux), (normal < 500 µg/L). Confirmación siempre de los episodios de TEV mediante la imagen. Seguimiento durante tres meses de los pacientes con valores normales de dímero-D.

Resultados: Durante 15 meses (2006-2008) se detectaron 2.332 sospechas de TEV.

- En 443 episodios (19%) no se practicó la determinación de dímero-D y sólo la exploración por la imagen (alta probabilidad implícita).

- En 1.889 episodios se practicó una determinación de dímero-D: en 467 casos fue normal (24,7%). En 6 de estos se detectó un ETEV. Cinco estaban tratados con anticoagulantes (no procedía haber solicitado esta determinación) y uno presentaba una recidiva de TEV.

La sensibilidad del método *D-Dimer Exclusion* es del 99,6% (ICs 98,5 y 99,8%), con un poder de predicción negativo del 99,8% (ICs 99,1 y 100%).

Conclusiones: Exceptuando los pacientes a los que no se determinó (alta probabilidad implícita), un resultado normal de dímero-D, utilizando una técnica de alta sensibilidad, permite rechazar, con gran confianza, la existencia de un episodio de TEV, siempre que el paciente no se halle anticoagulado o tenga un antecedente de TEV, haciéndose innecesario el uso de criterios explícitos (p. ej., Criterios de Wells).

AUMENTO DE LA GENERACIÓN DE TROMBINA EN MUJERES CON HISTORIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

P-237

Lecumberri R, Zabalza N, García I, Panizo E, Hermida J, Páramo JA
 Servicio de Hematología.
 Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: El test de generación o potencial endógeno de trombina (ETP) constituye una prueba global de la actividad del sistema de la coagulación. Una mayor generación de trombina se ha asociado con el riesgo de recurrencia trombotica en pacientes con historia previa de tromboembolismo venoso y sujetos con hipercoagulabilidad. Diversos trastornos protrombóticos se han implicado en la patogenia de complicaciones obstétricas (abortos, pérdidas fetales, preeclampsia severa, abrupción placentae, retraso del crecimiento intrauterino, etc.). El ETP podría tener un papel en la identificación de pacientes de riesgo de desarrollar estas complicaciones.

Métodos: Se compararon los resultados obtenidos con la determinación del ETP en mujeres con historia previa de complicaciones obstétricas y en mujeres controles, en edad fértil, con al menos un embarazo a término, sin antecedentes de complicaciones durante la gestación. Se determinó la generación de trombina con el kit ETP mediante un método cromogénico en el coagulómetro automatizado BCS (Siemens). Los parámetros obtenidos son: a) tiempo de latencia (Tlag), b) tiempo en alcanzar la velocidad máxima (Tmax), c) velocidad máxima (Cmax) y d) ETP o área bajo la curva (AUC). El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación de la prueba T de Student con el programa SPSS 15.0.

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes y 16 controles, con una edad media de $37,1 \pm 5,4$ y $40,5 \pm 6,3$ años respectivamente ($p = 0,06$). En 10 casos el estudio de trombofilia mostró alguna alteración (1 déficit de proteína C, 3 déficits de proteína S, 2 portadoras heterocigotas de la mutación G20210A de la protrombina y 4 anticuerpos antifosfolípido +). El AUC era significativamente superior en las pacientes en relación a las controles (413,95 \pm 64,78 vs. 383,93 \pm 25,81 mA, $p = 0,015$) y la Cmax fue 200,55 \pm 22,80 vs. 188,29 \pm 14,55 mA/min respectivamente ($p = 0,05$). No se observaron diferencias significativas en el tiempo de latencia entre ambos grupos, pero sí en el tiempo hasta el pico máximo (Tmax), 41,9 \pm 4,2 s en las pacientes y 39,2 \pm 3,1 s en controles ($p = 0,021$).

Conclusiones: Las pacientes con historia obstétrica presentaron una mayor generación de trombina que las controles. Los parámetros que proporcionan el ETP pueden aportar información complementaria sobre el estado de hipercoagulabilidad en mujeres con historia de complicaciones obstétricas e identificar mujeres en las que podría indicarse profilaxis antitrombótica.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL PERFIL TROMBOGÉNICO ASOCIADO A LA OBSTRUCCIÓN CORONARIA VALORADA

P-239

Vacas M^[a], Sáez Y^[a], Sagastagoitia JD^[b], Sáez de Lafuente JP^[c], Santos M, Molinero E^[b], Lafta M^[a], Iriarte JA^[a]
^[a]Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares. Bilbao.
^[b]Servicio de Cardiología. Hospital de Basurto. Bilbao. ^[c]Escuela Universitaria de Enfermería. UPV/EHU. Bilbao

Objetivo: Analizar las posibles diferencias entre las concentraciones de marcadores trombogénicos asociados a la obstrucción coronaria en hombres y mujeres.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado 502 pacientes (251 hombres y 251 mujeres) consecutivos, con una edad media de $63,94 \pm 11,26$ y $66,08 \pm 10,58$ años respectivamente. A todos ellos se les realizó coronariografía, bien por presentar un episodio coronario agudo o para descartar enfermedad coronaria. Al ingreso en el hospital, se procedió a la extracción de una muestra de sangre para determinar los niveles de lipoproteína (a) [Lp(a)] por ELISA, fibrinógeno (Von Clauss), proteína C reactiva (inmunoturbidimetría-Tina Quant) y dímero D (Dímero-D Elisa VIDAS, Biomerieux).

Análisis estadístico: Las variables paramétricas se expresaron en medias y desviaciones estándar, las no paramétricas en medianas y rangos intercuartílicos (primer cuartil-tercer cuartil) debido a que la distribución de valores presentaba una asimetría importante. Para valorar las diferencias en los niveles de los diferentes factores estudiados según la presencia o ausencia de obstrucción significativa, se utilizó el test de la t de Student para las variables paramétricas y el test de la U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas.

Resultados: En la comparación global de los niveles de marcadores en los dos grupos la Lp(a) ($p < 0,004$) y el fibrinógeno ($p < 0,001$) presentaron diferencias significativas. El 80,47% de los hombres presentaron enfermedad obstructiva coronaria de al menos un 50% en un vaso, mientras que en las mujeres fue del 59,36%. En los hombres con obstrucción coronaria, el dímero-D fue el único marcador que presentó valores significativamente más altos ($p < 0,032$) que el grupo de hombres con red coronaria normal, mientras que en las mujeres con obstrucción lo fueron la PCR ($p < 0,004$), la Lp (a) ($p < 0,001$) y el fibrinógeno ($p < 0,045$). Cuando se compararon por sexo los grupos con red coronaria normal, el nivel de fibrinógeno fue más alto en las mujeres ($p < 0,045$), mientras que en los grupos con obstrucción lo fueron el fibrinógeno ($p < 0,001$) y la Lp (a) ($p < 0,001$).

Conclusiones: La lipoproteína (a) ha demostrado ser el factor diferenciador en el perfil aterogénico asociado a la obstrucción coronaria entre hombres y mujeres.

ESTUDIO EVOLUTIVO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA. DIFERENCIAS ENTRE MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y COAGULACIÓN EN LA FASE AGUDA Y DESPUÉS DE TRES MESES DE EVOLUCIÓN

P-240

Vila V^[a], Martínez-Sales V^[a], Sánchez-Lázaro I^[b], Almenar L^[b], Reganon E^[a]
^[a]Centro de Investigación. ^[b]Servicio de Cardiología.
 Hospital Universitario La Fe. Valencia

Los mecanismos de inflamación y coagulación están implicados en el desarrollo y evolución de la insuficiencia cardiaca (IC).

Objetivo: Este estudio analiza la variación de marcadores de inflamación y coagulación en pacientes con IC durante la fase aguda y después de tres meses de evolución, así como la posible asociación entre ambos procesos.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 35 pacientes diagnosticados de IC, valorados al ingreso en el hospital y tres meses después. Se determinan, como marcadores de inflamación, los niveles circulantes de interleuquina 6 (IL6), fibrinógeno (Fg), ácido siálico (AS), proteína C reactiva (PCR) y neutrófilos. Como marcadores de coagulación se valora el D-dímero, el fragmento1+2 de protrombina (F1+2) y el factor tisular (TF). La generación endógena de trombina se ha valorado, a un tiempo fijo, mediante el sustrato cromogénico S-2238 (GTt), y por el método CAT (Calibrated Automated Thrombogram) que determina el potencial endógeno de trombina (ETP). Los valores de referencia se obtuvieron de un grupo de sujetos sanos, de la misma edad y sexo que los pacientes. Los resultados se han expresado como media \pm sd. La significación estadística se analizó por el test de Student y el estudio de correlación entre los marcadores por el test de Pearson.

Resultados: En la fase aguda, los pacientes con IC mostraron incrementos significativos en todos los marcadores de inflamación analizados que disminuyeron significativamente después de tres meses (Fg: 366 \pm 113 vs. 298 \pm 69 mg/dL; AS: 72 \pm 19 vs. 60 \pm 10 mg/dL; PCR: 36 \pm 46 vs. 6 \pm 5 mg/L; IL6: 12 \pm 11,5 vs. 5,9 \pm 7,8 pg/mL; neutrófilos 5,4 \pm 2,5 vs. 3,9 \pm 1,7 célula 10⁹/ μ l) (p < 0,01-0,05). Entre los marcadores de coagulación, se encontraron incrementos significativos de D-dímero y TF en la fase aguda que disminuyeron significativamente después de tres meses (D-dímero: 537 \pm 140 vs. 248 \pm 128 ng/mL, p < 0,05; TF: 363 \pm 490 vs. 179 \pm 66, p < 0,05). Sin embargo, los niveles de F1+2 y de generación endógena de trombina (GTt y ETP) no mostraron diferencias significativas entre la IC aguda y crónica ni con respecto a los valores de referencia, observándose una correlación significativa entre los niveles de GTt con los de ETP y F1+2 (r = 0,62 y r = 0,2, p < 0,05). El estudio de asociación entre los marcadores de inflamación y coagulación indica que existe una correlación significativa entre los niveles de D-dímero y los de IL6, PCR y neutrófilos (r = 0,54; r = 0,35; r = 0,39, respectivamente, p < 0,001-0,01). Todos los marcadores de inflamación analizados mostraron una significativa correlación entre sí (r = 0,54-0,33, p < 0,001).

Conclusión: Los niveles circulantes de inflamación –destacando los de PCR– y los niveles de D-dímero pueden ser útiles para estratificar la evolución clínica de pacientes con IC. Un incremento de los mecanismos de inflamación y de hipercoagulabilidad establece una importante diferencia entre la fase aguda de la IC y después de tres meses de evolución.

Conselleria Sanitat, GVA-AP-037/07.

EVALUACIÓN DEL KIT DG-CHROM HEP (DIAGNOSTIC GRIFOLS) PARA CUANTIFICAR LA CONCENTRACIÓN DE HEPARINA NO FRACCIONADA O HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

P-242

Llamas P^[a], González E^[a], García-Raso A^[a], Moreno V^[a], Zurbano MJ^[b], Mínguez D^[b], Barchín MJ^[b], Mata R^[b], Soto C^[b], Outeiriño J^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ^[b]Diagnostic Grifols. Parets del Vallès (Barcelona)

Objetivo: a) Evaluar la funcionalidad del kit de determinación de heparina, DG-Chrom Hep; b) Realizar una comparativa de métodos entre los kits de determinación de heparina DG-Chrom Hep (Diagnostic Grifols) y Berichrom Heparin (Siemens Health Care Diagnostic).

Material y métodos: Muestras utilizadas: Para los estudios de precisión y de comparativa de métodos se utilizaron 50 muestras de sangre citrada de pacientes con trombosis venosa, en tratamiento con UFH o LMWH. Para los estudios de linealidad, límite de detección, interferencias y exactitud se utilizaron alícuotas de un plasma de referencia DG-Ref (Diagnostic Grifols) a los que se añadieron diferentes volúmenes de estándares de UFH o LMWH con la finalidad de obtener diferentes concentraciones plasmáticas de heparina. Para el análisis de interferencias se utilizó bilirrubina conjugada a 0,58 mg/mL (Calbiochem, #201102) para investigar la influencia del plasma icterico, Soyacal a 10 mg/mL (Grifols #720284) para investigar la influencia del plasma lipémico, y hemoglobina a 5 mg/mL (Calbiochem #374834) para investigar la influencia del plasma hemolizado en la funcionalidad de DG-Chrom Hep. Todas las determinaciones se realizaron en un coagulómetro BCS (Siemens).

Resultados y conclusiones: Al realizar el estudio de precisión entre los dos métodos se obtuvo una variación total inferior al 10% en todos los casos estudiados (con UFH y con LMWH). La linealidad en el coagulómetro BCS fue excelente, obteniéndose rangos de linealidad entre 0,1 y 1 IU/mL en el caso de la UFH y entre 0,1 y 2 IU/mL en el caso de la LMWH. El límite de detección fue de 0,02 IU/mL. Asimismo, la exactitud del kit fue satisfactoria, pudiéndose determinar concentraciones de UFH y LMWH con la seguridad de estar realizando como máximo un error de \pm 0,07 IU/mL en muestras con 0,5 IU/mL de heparina y de \pm 0,13 IU/mL en muestras con 1 IU/mL de heparina. No se evidenció interferencia de la hemoglobina ni la bilirrubina, sin embargo un exceso de lípidos en las muestra sí provocó interferencias sobre todo a concentraciones bajas de heparina. En conclusión, el kit de determinación DG-Chrom Hep (Diagnostic Grifols), evaluado en un coagulómetro BCS es adecuado para la determinación de la concentración de actividad anti-Xa en pacientes en tratamiento con UFH y LMWH.

MARCADORES DE COAGULACIÓN, INFLAMACIÓN Y ANGIOGENESIS EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA

P-241

Martínez-Sales V^[a], Reynés G^[a], Vila V^[a], Parada A^[a], Martín M^[b], Fleitas T^[b], Reganon E^[a]
^[a]Centro de Investigación. ^[b]Servicio de Oncología Médica.
 Hospital Universitario La Fe. Valencia

La mediana de supervivencia de los pacientes con glioblastoma (GB) es inferior al año. Los glioblastomas GBs son tumores con una gran proliferación vascular, inflamación y necrosis, por lo que estos mecanismos deben desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad.

Objetivos: Este estudio analiza los niveles circulantes prequirúrgicos de marcadores de inflamación, coagulación y angiogénesis en una serie de pacientes con GB.

Materiales y métodos: El estudio incluye 31 pacientes diagnosticados con GB. El grupo control está compuesto de 60 sujetos sanos de la misma edad y sexo que los pacientes. Como marcadores de coagulación se han determinado los niveles circulantes del factor 1+2 de protrombina (F1+2), el factor tisular (TF) y la generación endógena de trombina (GET). Como marcadores de inflamación se han determinado los niveles circulantes de interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (marcadores citocínicos) y fibrinógeno (Fg), ácido siálico (AS) y proteína C reactiva (PCR) (marcadores no citocínicos). Como marcadores de angiogénesis se han valorado los niveles circulantes de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), del receptor soluble 1 del VEGF (sVEGFR-1) y de la trombospondina-1 (TSP-1). Los resultados se expresan como media \pm desvío estándar. La significación estadística de la diferencia de las medias se ha evaluado utilizando el test de Student para datos independientes. Se utilizó el test no-paramétrico de Spearman para el estudio de correlación.

Resultados: Se observó un incremento en los niveles de los marcadores de inflamación en los pacientes con glioblastoma al compararlos con los controles sanos (Fg: 300 \pm 159 vs. 232 \pm 31 mg/dL, p < 0,05; AS: 71 \pm 22 vs. 55 \pm 10 mg/dL, p < 0,001; CRP: 114,9 \pm 26,7 vs. 1,8 \pm 2,6 mg/L, p < 0,01; IL-6: 3,4 \pm 7,1 vs. 0,7 \pm 0,4 pg/mL, p < 0,05; TNF α : 1,1 \pm 0,9 vs. 0,6 \pm 0,2 pg/mL, p < 0,05). Respecto a los marcadores de coagulación, los niveles de F1+2 aumentaron significativamente (0,42 \pm 0,50 vs. 0,22 \pm 0,07 nmol/L, p < 0,05) mientras que los valores de TF anti-génico, disminuyeron (154 \pm 93 vs. 210 \pm 120, p < 0,05) y la generación endógena de trombina no se modificó. Los niveles de VEGF se encontraron aumentados significativamente (245 \pm 180 vs. 150 \pm 105, p < 0,01). Sin embargo, los niveles de TSP-1 y del sVEGFR-1 no variaron respecto del grupo control. El estudio de correlación entre los marcadores estudiados, muestra una correlación significativa entre los marcadores de inflamación (IL-6/Fg: r = 0,48, p < 0,01; IL-6/AS: r = 0,53, p < 0,01; IL-6/CRP: r = 0,53, p < 0,01).

Conclusión: Los pacientes con GB presentan niveles circulantes significativamente elevados de marcadores de inflamación y angiogénesis.

Financiado en parte por la Beca de la SEOM 2004.

AGREGOMETRÍA PLAQUETAR CON MÚLTIPLES ELECTRODOS, UN NUEVO MÉTODO DE ESTUDIO DE LA AGREGACIÓN PLAQUETAR EN SANGRE TOTAL

P-243

García Iglesias L, López Fernández F, Costa Pinto J, Iglesias T, Gestal P, Echeverría P, Batlle J
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Introducción: La agregometría plaquetar con múltiples electrodos (MEA, MULTIPLATE[®]) es un dispositivo que mide mediante sensores de impedancia la funcionalidad plaquetar en sangre total. La adición de ADP, ácido araquidónico (AA), colágeno, trombina o ristocetina, induce exposición de diferentes receptores según los diferentes mecanismos de activación plaquetar, y produce la agregación de éstas a los electrodos. Los resultados se expresan en unidades arbitrarias de agregación (AU), relacionadas con el área bajo la curva de agregación (AUE).

Objetivo: Comparar resultados obtenidos con MEA, utilizando sangre total anticoagulada con hirudina, con PFA-100: 1) Pacientes antiagregados con ácido acetil salicílico (AAS) o AAS + clopidogrel. 2) Pacientes con enfermedad Von Willebrand (EVW).

Resultados: Siete pacientes antiagregados: 3 recibiendo ácido acetil salicílico (AAS) y 4 AAS + clopidogrel. Todos presentan disminución de la agregación inducida por AA, media 9,75 AU, siendo los valores normales (VN) 75-136 AU. En 3 de los 4 pacientes a tratamiento con clopidogrel se objetiva hipogregación con ADP, media 27 AU, VN 53-122 AU. Un paciente de 39 años con infarto de miocardio anterior y dos reestenosis del *stent* implantado en coronaria, no presenta inhibición en la curva de agregación con ADP mientras recibía 75 mg/24 horas de clopidogrel, (agregación ADP 68 AU), consiguiendo efecto antiagregante al duplicar la dosis (agregación ADP 17 AU). El valor medio del PFA-100 COL/EP1 en los 7 pacientes fue 285,6 seg. (VN 85-171), mientras que de PFA-100 COL/ADP fue normal, media 105,75 seg. (VN 46-111). Once pacientes con EVW: 8 con EVW tipo 2 presentan hipogregación inducida con ristocetina, media 15,8 AU, (VN 90-200). En uno de los 2 pacientes con EVW tipo 1, se observaba hipogregación con ristocetina (19 AU), mientras que en el otro era normal (98AU). En un paciente con EVW adquirida fue 46 AU. El PFA-100 COL/ADP y PFA COL/EP1 resultó alargado en todos los pacientes, siendo en ambos la media > 260 segundos.

Conclusiones: 1) MEA es un método prometedor para analizar la función plaquetar. Su principal aplicación es control de la terapia antiagregante, detectando posibles resistencias, y un potencial papel en seguimiento de pacientes con desórdenes de la hemostasia primaria. 2) El uso de diferentes inductores y la posibilidad de utilizar diferentes concentraciones de los mismos puede permitir mejorar su sensibilidad y especificidad. 3) En nuestra experiencia hemos detectado un paciente con resistencia a clopidogrel, el cual al incrementar la dosis del fármaco, se alcanzó el efecto antiagregante. 4) En el caso de EVW hemos observado hipogregación con ristocetina en todos los pacientes con EVW tipo 2. En la EVW tipo 1 los resultados son controvertidos y deben valorarse con precaución ante el escaso número de pacientes incluidos. 5) Se deben analizar más pacientes para conseguir una validación del método.

DIÁTESIS HEMORRÁGICA

HEMOGEST: SOFTWARE DE SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE PACIENTES CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

P-245

Jiménez D^[a], Mingot ME^[b], García M^[a], Trelles O^[a], Del Águila-Fernández I^[c], Heiniger AI^[b]
^[a]Departamento de Estructura de Computadores. ETS de Ingeniería Informática. Universidad de Málaga. ^[b]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ^[c]Asociación Malagueña de Hemofilia

Introducción: Las coagulopatías congénitas pertenecen al grupo de las enfermedades raras. Su abordaje es complicado dada la dificultad de agrupar y homogeneizar las evaluaciones y tratamientos entre pacientes, único sistema para la consecución de casos suficientes para definir la idoneidad de actividades diagnósticas, de seguimiento y terapéuticas. Las respuestas a estos problemas de tratamiento e interpretación de información nos las proporcionan, entre otras, la organización en bases de datos, los motores de búsqueda, bases de datos y el *software* específico de un campo de trabajo.

Objetivo: El objetivo de este proyecto es el diseño, desarrollo e implantación de un *software* para el seguimiento clínico de pacientes con coagulopatías congénitas (historia clínica, evolución, datos analíticos y de imagen, gestión de tratamientos y valoración por otros especialistas), que permita, a través de la gestión adecuada de los datos, realizar los informes modelos adecuados más solicitados por los pacientes y la obtención de la información estadística que consideremos del grupo de pacientes incluidos.

Material y método: Este proyecto resulta de la colaboración del Departamento de Arquitectura de Computadores de la Universidad de Málaga, la Unidad de Hematología del Hospital Carlos Haya y la Asociación Malagueña de Hemofilia. Estos grupos participan conjuntamente en trabajos para la difusión de la aplicación de la tecnología web en el ámbito sanitario.

El *software* desarrollado, llamado HemoGest, es un sistema de gestión de base de datos que permite el almacenamiento, tratamiento y gestión de datos para dar soporte a la evaluación de pacientes con coagulopatías congénitas. Se trata de un *software* genérico y portable, ya que utiliza *software* de libre distribución (Linux, Servidor de Base de Datos [MySQL], programación en PHP). Asimismo, es extensible al incorporar nuevos tratamientos y/o adaptar los existentes, multilingüe e independiente de la plataforma de uso al necesitar sólo el acceso con un navegador web, protegido e identificado.

Conclusión: El presente proyecto hace efectiva la colaboración y la transferencia de tecnología entre instituciones sanitarias, grupos académicos universitarios y colectivos sociales en áreas de común interés. Con ello, no sólo se promueve la transferencia de tecnología, sino que se potenciará la calidad de los servicios y permite ampliar la cobertura sanitaria mediante el uso de las tecnologías de la información.

SEROTECA MALAGUEÑA DE PACIENTES HEMOFÍLICOS: EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE PATÓGENOS EMERGENTES Y RIESGOS INFECCIOSOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO TRAS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

P-244

Mingot ME, García M, Fernández JA, Heiniger AI
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: La presencia de agentes infecciosos emergentes en sangre es un aspecto básico de la hemoterapia y el tratamiento sustitutivo en hemofilia dada la capacidad de globalización y a priori alta morbimortalidad de estos patógenos. La creación de sistemas de seguimiento biológico como las serotecas, que permitan una investigación epidemiológica eficaz, resulta del máximo interés.

Objetivos: Creación y desarrollo de una seroteca de pacientes hemofílicos en nuestro medio cuyo objetivo es, en caso de aparición de agentes infecciosos emergentes, constatar su presencia y temporalidad en la población seleccionada y valorar la existencia o no de vínculos con la terapia sustitutiva u otros factores de riesgo asociados. Se evaluarán cambios en la calidad de vida de los pacientes que el conocimiento de la existencia de estos agentes y/o su padecimiento puedan generar.

Resultados: La seroteca fue aprobada como proyecto de investigación por el Comité Ético de nuestro Hospital. La inclusión de pacientes se inicia en enero de 2006, previa información y consentimiento escrito. Anualmente se extraen muestras del paciente y se realiza test de calidad de vida en adultos (Hemofilia QoL). Previo a cambio de factor se obtendrá nueva muestra. La trazabilidad de las muestras está asegurada por un protocolo definido que asigna a cada de ellas un número propio y una letra a la alícuota según su contenido (P de plasma, S de suero, D de ADN y R de ARN). Tras dos años de implantación de este sistema de hemovigilancia con una población diana de 130 individuos hemofílicos A o B, se han reclutado un total de 48 pacientes, de los cuales 46 son valorables, mediana de seguimiento de $14 \pm 7,15$ meses (rango, 3 a 24 meses). El 89% de los pacientes reclutados padecen hemofilia A (29 graves, 7 moderados y 4 leves), 5 hemofilias B y un déficit de FXIII. La media de edad es de $25 \pm 14,6$ años (rango, 2-55). El 25% reciben tratamiento con producto derivado plasmático. El esquema a demanda es el más utilizado (32 pacientes), si bien entre la población infantil la profilaxis primaria es el estándar. No se ha constatado clínica vinculante con el virus del este del Nilo, el síndrome respiratorio agudo severo, el virus de la influenza aviar o priones. Seroconversiones (virus: seroconversión/paciente a riesgo): VHB 4/26 (vacunas), VHA 5/34 (vacunas), VEB 3/17, CMV 1/22, HS 3/17, parvovirus B 19 4/15. Todas ellas sin repercusión en la calidad de vida percibida.

Conclusiones: Las serotecas son sistemas de vigilancia epidemiológica útiles y bien aceptados por los pacientes como elemento de mejora en la calidad asistencial. Para su desarrollo e implementación se precisa una infraestructura material bien diseñada y recursos humanos comprometidos, dada la necesidad de calidad y constancia en el seguimiento y los registros, sólo posible desde la motivación constante de los pacientes, evitando pérdidas de seguimiento e incrementando el número de beneficiarios.

DETERMINACIÓN DE LOS SITIOS DE UNIÓN Y SUBTIPO DE IGG DE LOS INHIBIDORES DEL FVIII EN PACIENTES CON HEMOFILIA A

P-246

Moret AV^[a], Cortina VR^[a], Aznar JA^[a], Quintana M^[a], Jiménez-Yuste V^[a], Añitón C^[a], Parra R^[a], Pérez Garrido R^[a], López MF^[a], Giménez P^[a], Malcorra J^[a], Paloma M^[a], Prieto M^[a], Sedano G^[a], Soto P^[a], Gutiérrez Pimentel M^[a], Galines B^[a], Canoso M^[a], González-Boullisa R^[a], Redondo C^[a]
^[a]Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[a]Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^[a]Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ^[a]Hospitales Universitarios Virgen del Rocío Sevilla. ^[a]Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. ^[a]Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. ^[a]Hospital Universitario Materno-Infantil Las Palmas de Gran Canaria. ^[a]Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ^[a]Hospital General Yagüe. Burgos. ^[a]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ^[a]Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^[a]Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ^[a]Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. ^[a]Complejo Hospitalario Xeral-Ges. Vigo. ^[a]Hospital de León

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos frente al factor VIII (FVIII) exógeno infundido. Estos inhibidores del FVIII son inmunoglobulinas (Ig) dirigidas contra regiones concretas de la proteína. Se ha descrito que los dominios A2 de la cadena pesada y los dominios A3 y C2 de la cadena ligera son los más inmunogénicos. Las Ig detectadas son mayoritariamente de la clase IgG, las cuales se subdividen en IgG1, 2, 3 ó 4. La producción de IgG1, 2 ó 3 está estimulada por las células T colaboradoras (Th) del tipo 1, mientras que las células Th2 estimulan la producción de IgG4. El objetivo de este trabajo consiste en estudiar los dominios de unión y el subtipo de IgG de los inhibidores en pacientes españoles. Los sitios de unión se caracterizaron mediante *western blot* y el subtipo de IgG mediante ELISA. Se estudiaron los sitios de unión de 58 muestras pertenecientes a 39 pacientes. En 26 muestras se observó más de un sitio de unión. En 15 casos se detectó unión a A1, en 32 al dominio A2 y en 29 a la cadena ligera. Se observó un predominio de unión al dominio A2 cuando el título era superior a 10 UB, mientras que en títulos inferiores a 1UB predominaba la unión a cadena ligera. El subtipo de IgG se estudió en 34 muestras, siendo mayoritarias las IgG1 e IgG4, presentes en el 74 y 76% de las muestras respectivamente. En el 62% de los casos coexistían más de un subtipo. Con respecto al subtipo de IgG únicamente se destacó una mayor presencia de IgG1 en títulos inferiores a 1 UB. En conclusión, en este grupo se ha observado un predominio de unión a A2 en títulos altos de inhibidor. Previamente se ha descrito la asociación de la unión a A2 con el fracaso de la inmunotolerancia; sin embargo, esto no se ha estudiado en este trabajo. Por otra parte, se ha destacado el predominio de IgG1 en títulos bajos de inhibidor, mientras que no se ha hallado relación entre IgG4 y títulos altos como anteriormente se había descrito. Estudios secuenciales antes, durante y después de los tratamientos de inmunotolerancia se están llevando a cabo para ver si existe alguna relación entre el sitio de unión o el subtipo de IgG con la respuesta al tratamiento de tolerancia. Este trabajo está parcialmente subvencionado por una beca de Grifols S.A.

DIAGNÓSTICO Y FRECUENCIA DE HEMORRAGIAS DURANTE EL PERÍODO NEONATAL EN NIÑOS CON HEMOFILIA A Y B**P-247**

Pérez Garrido R, Núñez R, Digón J
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Los pacientes con hemofilia tienen un aumento del riesgo de hemorragia relacionado con la deficiencia de factor VIII/IX. Durante el periodo neonatal están expuestos a situaciones de riesgo para el sangrado. Estudios retrospectivos identificaron una incidencia de hemorragia intracranial asociadas al parto de 3,5-4%. Revisamos el periodo neonatal de 69 hemofílicos A y B nacidos entre 1990 y 2008.

Material y método: Se estudiaron 58 hemofílicos A (19 G, 10 M y 29 L) y 11 hemofílicos B (2 G, 4 M y 5 L). Analizamos los datos del parto, diagnóstico, eventos hemorrágicos y tratamiento con factor durante el periodo neonatal y la aparición posterior de inhibidor. Los datos se obtuvieron de la historia clínica y por entrevista con los padres.

Resultados: En 33 casos existían antecedentes de hemofilia aunque sólo 18 madres conocían su estado de portadora y se aplicó el protocolo para el parto en 15, realizándose el diagnóstico de hemofilia en muestra de cordón. El parto fue vaginal en 62 casos, inducido con oxitocina en 15 y se aplicaron ventosas en 9 y fórceps en 6. Nacieron mediante cesárea 7 niños, todos por indicación obstétrica. Durante el periodo neonatal 9 niños precisaron ingreso: sólo uno de ellos fue por causa hemorrágica, gran cefalohematoma con anemia grave. Este paciente no fue diagnosticado de hemofilia B durante este ingreso. En los 8 restantes la causa del ingreso fue distrés respiratorio en 2 casos, sospecha de infección en 2, cirugía de píloro en uno e hiperbilirrubinemia en otro. Únicamente un caso estaba diagnosticado a su ingreso de hemofilia. Cuatro neonatos presentaron complicaciones hemorrágicas secundarias a cirugía de píloro, vacunación VHB y punciones venosas traumáticas en 2 casos. Estos 4 pacientes se diagnosticaron de hemofilia A grave durante el ingreso y recibieron tratamiento sustitutivo con factor VIII, dos de ellos de forma prolongada. En cuatro niños no hubo complicaciones hemorrágicas durante su ingreso. Se registraron sangrados menores que no precisaron tratamiento sustitutivo en 16 neonatos: 12 cefalohematomas, 2 hematomas secundarios a fórceps, un hematoma de talón y una hemorragia umbilical. De ellos, salvo el niño con sangrado umbilical diagnosticado en el nacimiento, en ninguno de los 15 restantes se diagnosticó su coagulopatía en el periodo neonatal. De los 69 pacientes, 3 desarrollaron inhibidor, uno transitorio y dos de alta respuesta, uno de los cuales había recibido tratamiento sustitutivo intensivo durante el periodo neonatal.

Conclusiones: La vía vaginal es de elección en pacientes con hemofilia, evitando maniobras instrumentales. Ningún hemofílico presentó hemorragia cerebral. De los 2 inhibidores, uno recibió tratamiento intensivo en el periodo neonatal. A pesar de la existencia de síntomas hemorrágicos, existe una baja tasa diagnóstica durante este periodo.

EFICACIA DE LA RADIOSINOVECTOMÍA EN EL TRATAMIENTO DE SINOVITIS CRÓNICA EN PACIENTES CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS HEMORRÁGICAS**P-249**

Ramírez DA^(a), Núñez R^(a), Pérez Garrido R^(a), Povedano J^(b), Agudo A^(c)
Servicio de ^(a)Hematología, ^(b)Reumatología y ^(c)Medicina Nuclear.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Los hemartros de repetición en hemofilia y otras coagulopatías ocasionan hipertrofia sinovial que favorece el resangrado con la consiguiente destrucción del cartilago y el desarrollo de una artropatía crónica. La radiosinovectomía (RS) es aceptada como tratamiento estándar en la sinovitis crónica al ser una técnica sencilla, poco cruenta y barata. Consiste en la inyección intraarticular de radioisótopos con el fin de inhibir el proceso inflamatorio. Valoramos el resultado y las complicaciones de las RS realizadas entre enero 2001 y abril 2008.

Material y método: En este periodo se realizaron 41 RS en 21 pacientes con los siguientes diagnósticos: 20 hemofilia A, 4 hemofilia B, 1 déficit factor VII y 1 enfermedad von Willebrand III, todos varones, excepto una mujer. Cuatro pacientes tenían inhibidor al factor VIII. La media de edad fue de 19 años (3-56 años). Los pacientes tuvieron al menos una articulación diana y sinovitis crónica diagnosticada mediante exploración física y confirmada por RNM. Para la evaluación de la sinovitis se utilizó la clasificación de Fernandez-Palazzi. Se inyectó ytrio⁹⁰ en todas las articulaciones hasta 2004 y posteriormente ytrio⁹⁰ (5 mCi) en rodillas y renio¹⁸⁶ (2 mCi) en tobillos y codos. Las articulaciones tratadas fueron 15 rodillas, 15 codos y 11 tobillos. La RS se realizó bajo cobertura del factor deficiente que se administró diariamente durante 72 horas junto con reposo y vendaje compresivo de la articulación. La eficacia del procedimiento se evaluó mediante la comparación de hemartros durante 6 meses antes y después del procedimiento. Se consideró respuesta "excelente" cuando se objetivó ausencia de hemartros, "buena" si reducción de sangrados entre el 75 y 99% y "pobre" si menor del 75%.

Resultados: La respuesta fue excelente en 11 procedimientos, buena en 22 y pobre en 8 articulaciones, de las cuales se repitió la RS a los 3 meses en 4 (2 codos, 1 tobillo y 1 rodilla) con respuesta excelente o buena en 2 de ellas. Seis articulaciones (3 codos y 3 rodillas) precisaron una segunda RS por pérdida de respuesta tras la valoración de los 12-24 meses. Los pacientes con sinovitis grado I (n: 6) presentaron respuesta excelente, mientras respuestas excelentes o buenas se consiguieron en 8 de 10 articulaciones en grado II y en 16 de 25 en grado III. Ocho pacientes presentaron reacción inflamatoria local precoz, que mejoró con tratamiento conservador en 6, mientras que 2 precisaron artrocentesis. No se han registrado efectos secundarios posteriores con un seguimiento medio de 46 meses.

Conclusiones: La RS es un procedimiento efectivo para el control de la hipertrofia sinovial y de los hemartros de repetición. La técnica se muestra más eficaz cuando se realiza en fase de sinovitis crónica grado I y II. La repetición en una articulación puede ser útil para el control de los sangrados. No se han registrado complicaciones relevantes inmediatas, ni efectos secundarios a medio plazo.

ABORDAJE TERAPÉUTICO EN HEMOFILIA A DE NOVO PORTADOR DE UNA GRAN DELECCIÓN NO DESCRITA**P-248**

Soto I, Vicente JM, Corte JR, Fernández A, Urgellés M, Rodríguez C
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Caso clínico: Neonato de 3 días de vida que presenta gran hematoma a tensión que abarca todo el muslo izquierdo secundario a la administración profiláctica de vitamina K i.m. Inicialmente, el hematoma fue drenado por compromiso vaso-nervioso

Análisis de urgencia:

Hbna: 10,3 g/dL, leucocitos: 7.000, plaquetas: 238.000
TTPa: 85" (r: 2,74), TP: 123%, fibrinógeno: 325 mg/dL.
Corrección completa del TTPa prolongado en pruebas de mezclas

FVIII:C: 1%, FIX:C: 49%, FXI:C: 40%, FXII:C: 44%

Abordaje terapéutico:

Ante la imposibilidad de realizar un correcto diagnóstico diferencial entre hemofilia A (HA) y enfermedad de von Willebrand (EvW) se decidió realizar tratamiento urgente del sangrado agudo con factor VII activado recombinante (FVIIar) a dosis de 30 KUI cada 4-6 horas (en total 8 dosis).

Análisis posterior: FVIII:C: 0,98%, FvWCoR: 114%, FvWAg: 144% inhibidor anti FVIII: OUB.

Por mala evolución del hematoma, con resolución lenta del sangrado, se cambió a Helixate Nex-Gen® a dosis de 250 UI diarias durante 3 días, seguido de 3 dosis más a días alternos con resolución completa del cuadro clínico.

La determinación de la mutación responsable de la HA presentó grandes dificultades técnicas al no poderse identificar ninguna mutación conocida, por lo que se procedió a la secuenciación completa del gen. Aproximadamente un año después del diagnóstico se identificó una mutación no descrita consistente en una gran delección que comprende 9.706 pb y afecta al intrón 6 y al exón 7. En este tiempo el paciente presentó un hematoma cervical que se trató con 2 dosis de 250 UI de Helixate Nex-Gen®.

Recibe profilaxis primaria con Advate® desde octubre de 2007 a dosis de 500 UI un día a la semana. Actualmente lleva 50 ED y el inhibidor continúa negativo.

Conclusión: El riesgo de desarrollo de inhibidores es mayor en pacientes que presentan grandes delecciones (>200 pb) y en los reciben tratamiento sustitutivo intensivo en el primer año de vida. En este caso la exposición inicial a dosis pequeñas de factor VIII y la profilaxis primaria a dosis bajas podrían ejercer un efecto favorable frente al desarrollo de inhibidores, incluso en situaciones de elevado riesgo como el descrito, por la presencia de esta gran delección que comporta una importante pérdida de material genético, mutación que se describe por primera vez.

REVISIÓN RETROSPECTIVA DE LA MORTALIDAD DEL GRUPO HEMOFILIA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN DE LOS AÑOS 1966 A 2008**P-250**

Rubio Escuin R^(a), Rubio Martínez A^(a), Lucía JE^(b), Aguilar C^(b),
Recasens V^(b), Montañés MA^(a)

^(a)Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

^(b)Hospital General de Soria

Introducción: La esperanza de vida de los individuos con hemofilia era cercana a la de la población general hasta principios de la década de los años ochenta. En el momento en que se detectó la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) disminuyó de forma apreciable. Tras la gran mejora en las medidas de seguridad de la elaboración de los concentrados de factor, las causas de fallecimiento en estos pacientes parecen retornar a las previas a la aparición de VIH.

Objetivo: Revisión de las causas de muerte en el grupo de hemofilia A (HA) y B (HB) en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Material y métodos: La población de referencia corresponde a los pacientes diagnosticados de HA y HB desde el año 1966 hasta 2008.

Resultados: Desde 1966 hasta 2008 han sido diagnosticados 96 casos de HA y 18 de HB. De los afectados de HA han fallecido 30: 16 por el VIH, 4 por hemorragia cerebral, 1 por hemorragia gástrica, 1 por accidente de tráfico, 1 por insuficiencia renal, 1 por miocardiopatía dilatada, 4 por hepatopatía, 1 por cáncer de próstata y 2 por causas desconocidas. De los fallecidos afectados de VIH, 13 tenían además anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (anti-VHC+). De los éxitus por hepatopatía, todos eran anti-VHC+. De los casos de HB han fallecido 10: 7 por el VIH, 2 por hemorragia cerebral y 1 caso por causa desconocida. De los éxitus afectados de VIH, 5 eran anti-VHC+. La distribución de fallecidos en HA por grupos de edad mostró un 10% de los comprendidos entre 1-45 años frente al 60% de los comprendidos entre los 46-90. La distribución de fallecimientos en HB por grupos de edad mostró un 40% de los comprendidos entre 1-45 años frente al 50% de los comprendidos entre 46-90 años. Sin tener en cuenta la edad, los fallecidos de HA fueron el 29% frente al 44% de HB. Se valoró, además, la causa de muerte por décadas, por grupo etario, gravedad y presencia o no de inhibidor en HA y HB.

Conclusión: Los resultados obtenidos en nuestra población de pacientes hemofílicos no difieren en gran medida de lo publicado tanto respecto a las causas de fallecimiento como a la esperanza de vida.

HEMOFILIA ADQUIRIDA: ACTUALIZACIÓN DE LA EXPERIENCIA CON UN PROTOCOLO INMUNOMODULADOR**P-251**

Kerguelen A, García MJ, Salvatierra G, Rodrigo E, Rivas I, Álvarez MT, Martín Salces M, Quintana M, Jiménez Yuste V, Hernández Navarro F

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno autoinmune poco frecuente que conduce a la deficiencia de factor VIII (FVIII) en pacientes con función hemostática previamente normal, motivada por el desarrollo de forma espontánea de un autoanticuerpo frente FVIII. Las complicaciones hemorrágicas graves aparecen en el 80% de los pacientes con una mortalidad entre 7,5-22%. Uno de los factores pronósticos más importantes es el estado de remisión completa (RC) de inhibidor. El manejo inmunosupresor clásico se basa en corticoides y ciclofosfamida y obtiene tasas de respuestas en torno a 60-100% de los casos, pero con efectos adversos en torno al 53% por toxicidad asociada a ciclofosfamida. La búsqueda de protocolos de manejo inmunosupresor que acorten el periodo de obtención de remisión junto a menos efectos tóxicos es uno de los éxitos terapéuticos a alcanzar.

Objetivo: Describir los resultados de un nuevo protocolo de manejo inmunosupresor en la HA y compararlos con nuestra experiencia previa de uso de esteroides y ciclofosfamida.

Material y métodos: Protocolo: inmunoglobulinas i.v. (0,4 g/kg/día), metilprednisolona (2 mg/kg/día) en pauta descendente, anti-CD20 (375 mg/m²/semana x 4 dosis) asociado a FVIII rico en FvW iniciando a 50 unid/kg/12 h y posterior pauta descendente de FVIII.

Resultados: 5 pacientes (3 mujeres y 2 varones) han sido incluidos en el protocolo en el nuevo protocolo de inmunomodulación con edades comprendidas ente 39-82 años. En dos casos el proceso se asoció a inhibidor posparto, en los otros eran idiopáticos. El protocolo se instauró de forma inicial en 3 pacientes y en 2 como rescate de fracaso a esteroides. Uno de los pacientes falleció sin obtener RC en los otros 4 se obtuvo RC. Mediana de obtención de RC: 3 semanas (2-4), efectos secundarios ausentes. Tres pacientes recibieron tratamiento hemostático con rFVIIa debido a complicaciones hemorrágicas graves.

Pacientes con esquema clásico 20 (RC 14 y no RC 6) mediana de obtención RC: 6 semanas (1-40) efectos secundarios 53%.

Conclusiones: Este nuevo esquema terapéutico de inmunomodulación permite obtener resultados similares a esquemas clásicos en términos de RC con una menor toxicidad y menor tiempo para la erradicación del inhibidor.

ESTUDIO GENÉTICO EN HEMOFÍLICOS DE LA POBLACIÓN ARAGONESA**P-253**

Guillén Gómez M, Rubio Escuin R, Rubio Martínez A, Lucía JF, Giralte M

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Objetivo: Estudio genético de pacientes diagnosticados de hemofilia A (HA) y B (HB) en Aragón, en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Material y métodos: La población de referencia estudiada son los pacientes hemofílicos A y B de Aragón, controlados en el Hospital Universitario Miguel Servet. El estudio genético se ha realizado en el Hospital Sant Pau (Barcelona) por métodos de diagnóstico directos e indirectos.

Resultados: 42 pacientes con hemofilia A (89,4%) y 5 con hemofilia B (10,6%). Grupo con HA (83,3% vivos): leve 35,7%, moderada 14,3% y grave 50%. Estudio genético: 1) Detección del cromosoma portador del defecto con polimorfismo (47,6%); 2) Inversión del intrón 22 (21,4%, el 14,3% inversión distal); 3) Cambio de un nucleótido (19,2%); 4) Inserción de un nucleótido (7%); 5) Codón de Stop (2,4%); 6) Pérdida de un nucleótido (2,4%).

Grupo HB (100% vivos): leve 20%, moderado 40%, grave 40%. Estudio genético: 1) Detección del cromosoma portador del defecto con polimorfismo (20%), 2) Cambio de un nucleótido (60%), 3) Codón de Stop (20%).

Conclusión: El estudio genético ha sido informativo en todos los casos de HA y HB estudiados, siendo el estudio directo informativo en el 50% de los casos con HA y en el 80% de los HB. Creemos que pueden considerarse buenos los resultados teniendo en cuenta la posible aplicación práctica con relación a un diagnóstico prenatal, detección y confirmación de portadoras de hemofilia.

ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MORTALIDAD EN UN CENTRO DE HEMOFILIA EN LOS ÚLTIMOS VEINTICINCO AÑOS**P-252**

Cid AR, Haya S, López-Aldeguer J, Querol F, Aznar JA

Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La hemofilia es una enfermedad hereditaria caracterizada por una mayor tendencia hemorrágica. Hasta los años 60 del pasado siglo, su mortalidad era muy elevada, relacionada fundamentalmente con los problemas hemorrágicos, sobre todo la hemorragia intracranial. A partir de la aparición de los concentrados de factores disminuyeron las muertes por hemorragia y aumentó la expectativa de vida del colectivo hemofílico. Sin embargo, la infección por VIH y VHC a través de estos concentrados cambió de nuevo la realidad de estos pacientes. El objetivo de nuestro análisis es determinar las causas de mortalidad de nuestros pacientes hemofílicos en los últimos veinticinco años.

Material y método: Analizamos cinco periodos de cinco años (desde 1983 hasta 2007). Dividimos las causas de muerte en sida, hepatopatía, hemorragia (tanto espontánea como traumática), neoplasia y otras causas. En cada periodo determinamos además la mediana de edad al fallecimiento y la gravedad de los pacientes.

Resultados: Disponemos de datos de 83 pacientes, 75 hemofílicos de tipo A y 8 de tipo B. De éstos la mayoría son graves o moderados, 63/83 (76%). El número y causa de muerte en cada periodo fueron: desde 1983 hasta 1987, 10 muertes (5 sida, 3 hemorragia, 2 hepatopatía); 1988-1992, 22 muertes (15 sida, 2 hemorragia y 5 otras causas); 1993-1997, 25 muertes (15 sida, 3 hepatopatía, 1 hemorragia, 6 otras causas); 1998-2002, 15 muertes (8 hemorragia, 3 sida, 2 hepatopatía, 2 otras causas); 2003-2007, 11 muertes (3 hepatopatía, 3 neoplasia, 2 hemorragia, 1 sida, 2 otras causas). Las primeras muertes por infección VIH se detectaron en 1987 y la última fue en enero de 2004. La mediana de edad en el momento del fallecimiento de todos los hemofílicos se mantuvo estable durante 15 años y se ha incrementado progresivamente en los últimos 10 años (35, 35, 36, 41 y 51 años en los periodos respectivos).

Conclusiones: Aunque puede existir un sesgo en los datos ofrecidos, ya que podemos haber perdido la información de pacientes con hemofilia leve, los resultados obtenidos muestran la tendencia ya publicada por otros autores. Desde 1983 hasta 1997 la principal causa de muerte ha estado relacionada con la infección por VIH, disminuyendo posteriormente por el empleo de la terapia antirretroviral altamente efectiva. Desde 1993 empiezan a aparecer casos de muertes por hepatopatía manteniéndose hasta la actualidad. En los últimos años constatamos muertes por neoplasia, lo que nos indica la mayor expectativa de vida de nuestros pacientes. Sólo hemos comprobado un caso de muerte asociado a problemas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio), en un hemofílico leve. La revisión de las causas de mortalidad de la población hemofílica en los últimos años, nos ayuda a un mejor entendimiento y comprensión de la realidad vivida en estos años por este colectivo.

REVISIÓN DE LOS CASOS DE INHIBIDORES EN HEMOSTASIA EN LAS POBLACIONES DE ARAGÓN Y SORIA**P-254**Rubio Escuin R^[a], Lucía JF^[a], Aguilar C^[a], Rubio Martínez A^[a], Recasens Flores V^[a], Montañés Gracia MA^[a]^[a]Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.^[b]Hospital General de Soria

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es un proceso infrecuente, grave, autoinmune, que aparece con función hemostática normal y se caracteriza por el desarrollo espontáneo de autoanticuerpos de carácter neutralizante contra los factores de la coagulación.

Objetivo: Casos de HA frente a diferentes factores de la coagulación desde 1993 a 2008 en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza y el Hospital General de Soria.

Material y métodos: La población de referencia es los pacientes diagnosticados de un inhibidor específico frente a un factor de la coagulación.

Resultados: Se diagnosticaron 8 casos de HA. Seis casos presentaron déficit de factor VIII (FVIII). En 5, aparecieron hematomas espontáneos y en otro caso un hematoma glúteo postinyección i.m. En todos se observó alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TPa) por encima del rango normal (27-37,5^s) que no corregía tras la incubación prolongada (2 h) con plasma normal. En un caso la causa fue una hemopatía (síndrome linfoproliferativo crónico: linfoma no Hodgkin, bajo grado, zona marginal), en el resto no se encontró causa salvo un caso con antecedente de artropatía psoriásica. Tratamiento: 3 casos se trataron con FVII recombinante activado (FVIIra), ciclofosfamida, metilprednisolona y concentrados de hematies; un caso con ciclofosfamida, ácido tranexámico y concentrados de hematies; un caso con FVIIra, ciclofosfamida, metilprednisolona y anticuerpo anti-CD20 por uso compasivo; un caso recibió prednisona, exclusivamente. En todos desapareció el anticuerpo neutralizante frente a FVIII y hubo buena evolución.

Un caso fue diagnosticado de déficit de FV como hallazgo casual en el preoperatorio de cirugía menor con prolongación del tiempo de protrombina (TP) y TTPa confirmándose la presencia de un inhibidor frente al factor. No se encontró patología asociada que justificara el déficit. La evolución fue satisfactoria.

En el último caso existía un déficit de FVII con clínica de hematomas cutáneos, sangrado en la zona de venopunción y hematoma hepático subcapsular. La hemostasia confirmó TP prolongado, sin corrección tras añadir plasma normal e incubación. No existía patología subyacente. Fue tratado con ácido tranexámico y metilprednisolona. El paciente falleció de fracaso cardiorrespiratorio y sin normalización del TP a pesar del tratamiento.

Conclusión: La edad de aparición más frecuente en nuestros casos es la comprendida entre 60 y 80 años, 6 casos (75%) y por encima de 80 años el resto, 2 casos (25%). No hay diferencias entre sexos. El 87,5% de los casos (7) fue de origen idiopático y el 12,5% de los casos (1) asociado a neoplasia hematológica maligna. La evolución en el 87,5% de los casos (7) fue satisfactoria, con desaparición progresiva del anticuerpo inhibidor. Los resultados obtenidos no difieren en gran medida de lo publicado al respecto.

USO DEL FACTOR VIIAR EN PACIENTES AFECTOS DE HEMOFILIA A CON INHIBIDOR, SOMETIDOS O NO A INMUNOTOLERANCIA: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO**P-255**

Marrero C, León A, Jover S, Trujillo M, Hernanz N, Oliva A, Ríos M, Bello T, Herrera M, Cabello A, Breña J, García-Talavera J
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Objetivo: Comunicar nuestra experiencia con VIIar en 6 pacientes afectados de hemofilia A severa con inhibidor. Los pacientes 3 y 4 fueron sometidos a inmunotolerancia según protocolo Bonn (con plasmático de alta pureza, previa colocación de port-a-cath). Dosis media utilizada de VIIar: 120 mcg/kg. Los pacientes 2-3 y 4-5 son hermanos. Los pacientes 2-3 están en tratamiento a demanda domiciliario con VIIa en la actualidad.

Caso 1: Varón de 26 años, trastorno psiquiátrico, VIH+, VHC+, anti-VIII en 1983; más de 60 exposiciones a factor VIIar (todas con resolución del sangrado).

Casos 2 y 3: Varones de 27 y 7 años, con gran delección de exones 7-9, inhibidor de alta respuesta (>200 U Bethesda); inmunotolerancia fallida en el caso 3, más de 250 exposiciones a factor VII, con respuesta favorable. El paciente 2 ingresó en 2006 por un hemoemotórax espontáneo masivo que requirió cirugía.

Casos 4 y 5: Inversión del intrón 22. Aparición del inhibidor tras 5-6 exposiciones al factor. Hermano mayor fallecido a los 5 años por un tumor de fosa posterior tras borrar inhibidor después de inmunotolerancia; hermano menor en tratamiento a demanda con factor VII. Caso 4, más de 200 exposiciones a factor VIIa. Paciente 5, más de 100.

Caso 6: Varón de 20 años, inmigrante rumano, hemofilia A severa, inversión del intrón 22, inhibidor de alta respuesta detectado en el contexto de un hematoma en el cuádriceps izquierdo de mala evolución. Hemoperitoneo tras un hematoma de psaos, que respondió a factor rVIIa.

Conclusiones: Consideramos al VIIar (apoyándonos en el elevado número de exposiciones de nuestros pacientes y la gravedad de las hemorragias) un producto seguro y altamente eficaz, sin evidencias de complicaciones trombóticas y con resolución de la diátesis hemorrágica en todos los casos. En cuanto al desarrollo de inhibidor, y pese a tratarse de un reducido número de pacientes, existe una clara asociación familiar y con el tipo de mutación responsable tal y como se refleja en la literatura.

IMPACTO DEL CAMBIO DE CONCENTRADOS PLASMÁTICOS Y RECOMBINANTES A RECOMBINANTE DE TERCERA GENERACION EN HEMOFILIA. ESTUDIO RETROSPECTIVO II**P-257**

Aznar JA¹, Iruín G², Parra R³, García F⁴, Mingot E⁵, Pérez R⁶, Campos R⁶
¹Hospital Universitario La Fe. Valencia. ²Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). ³Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁵Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ⁶Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. ⁶Hospital General de Jerez

La razón de ser de este proyecto, iniciado en el año 2007 se basa en: a) publicaciones que describen el riesgo teórico de aparición de inhibidores en hemofilia tras el cambio de producto en pacientes previamente tratados (PTP), b) en 2005 se retiró del mercado español el Hemofil M, concentrado de FVIII monoclonal, obligando a sustituir la terapia en estos pacientes por otros concentrados.

Durante el Congreso de la AEHH/SETH 2007 se presentaron los resultados retrospectivos de 12 pacientes que cambiaron su tratamiento a FVIII recombinante de células CHO a lo largo del año 2006, se presentan ahora los datos de otros 49 pacientes, que cambiaron a concentrado recombinante procedente de células CHO (ADVATE) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de octubre de 2007.

La media de edad de estos pacientes fue de 25,29 años (mediana: 21; rango: 2-60).

El FVIII basal determinado en algún momento previo al cambio de concentrado fue de: 35 ptes. (entre 0 y ≤ 1); 6 ptes (> 1 y ≤ 2); 5 ptes (> 2 y ≤ 5) y 3 ptes (> 5%). 44 pacientes disponían de determinación de niveles de inhibidor en los dos años previos al cambio (de ellos 4 tenían antecedentes de inhibidor, uno de ellos de alta respuesta), y 5 pacientes no disponían de ellos. Tras el cambio de concentrado se obtuvieron niveles de inhibidor de FVIII en 48 de los 49 pacientes siendo en 47 de ellos negativo. Uno de los pacientes mostró inhibidor transitorio de bajo título (1 UB), que desapareció a los 1,5 meses. El paciente con historial de inhibidor de alta respuesta no desarrolló inhibidor con el cambio de producto.

El tipo de tratamiento tanto previo como posterior al cambio, se recogió en 48 de los 49 casos: 31 pacientes a demanda, 15 en profilaxis, y 2 en tratamiento descrito como mixto (profilaxis y demanda).

Los concentrados utilizados por los pacientes fueron: 15 pacientes en FVIII plasmático (de diferentes compañías) y 34 pacientes en FVIII recombinante (de diferentes compañías). 44 de los 49 pacientes llevaban un mínimo de tres meses previos al cambio en tratamiento con su producto. El periodo recogido tras el cambio varía entre 3 y 15 meses.

El concentrado utilizado tras el cambio fue ADVATE en los 49 pacientes. Los datos siguen mostrando un bajo riesgo de aparición de inhibidores en el cambio de tratamiento entre diversos concentrados de FVIII de origen plasmático y recombinante, a recombinantes de molécula completa producidos en células CHO (ADVATE).

EXPERIENCIA EN PROFILAXIS CON RFVIIA EN HEMOFILIA CON INHIBIDOR**P-256**

García F, Salido E, Berenguer M, Funes C, Moreno M, Majado MJ, Moraleda JM, Morales A
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: La profilaxis con agentes *by-pass* en pacientes con inhibidor supone una mejoría importante en la calidad de vida al controlar los sangrados. No hay datos suficientes a favor de un agente u otro. Las recomendaciones internacionales abogan por el uso de rFVIIa en caso de pacientes que esperan iniciar ITI (inmunotolerancia).

Materiales y métodos: Presentamos 2 pacientes con hemofilia A grave sin antecedentes familiares con inv. intrón 22, menores de 3 años. Paciente 1: 1.ª hemorragia a los 3 meses de vida (hemartros cadera), recibiendo rFVIII. Inhibidor (25 unidades Bethesda (UB)/mL) al mes del hemartros, tras 15 dosis de rFVIIIa. Se espera a < 10 UB/mL antes de iniciar ITI.

Paciente 2: Debut: Cefalohematoma. A los 3 meses hemorragia subdural, tratado con rFVIIIa. Inhibidor (9 UB/mL) a las 30 dosis, tras 15 días.

Resultados:

Paciente 1:

Preprofilaxis (3 meses) Tit. máx: 100 UB/mL		
Hemartros cadera	FEIBA	65 UB/mL
Hematoma glúteo	rFVIIa	100 UB/mL
Hemartros tobillo	rFVIIa	24 UB/mL

Profilaxis hasta ITI (8 meses). Tit. máx: 4 UB/mL		
No hemorragias. Se coloca CVC	rFVIIa. No precisa extradosis.	

Paciente 2:

Preprofilaxis (9 meses). Tit. máx: 47 UB/mL		
Gingivorragia	rFVIIa	9 UB/mL
Hemorragia frenillo	rFVIIa/FEIBA	47 UB/mL
Rotura gemelar	FEIBA	35 UB/mL

Profilaxis (5 meses). Tit. máx. 10 UB/mL		
Hemartros tobillo	rFVIIa. Extradosis	8-10

Conclusiones: Se observa un descenso en el número de sangrados al comparar periodos pre- y postprofilaxis, con mejoría de calidad de vida.

SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE UN CONCENTRADO DEL COMPLEJO PROTROMBÍNICO, DERIVADO DE PLASMA HUMANO, PASTEURIZADO Y NANOFILTRADO (BERIPLEX®)**P-258**

Joch Ch¹, Aznar-Salatti J², Thimme M³
 CSL Behring. ¹Global Pharmacovigilance. Marburg (Alemania).
²Asesoría Científica (Barcelona)

Introducción: Los concentrados del complejo protrombínico (CCP) fueron desarrollados originalmente para el tratamiento de la deficiencia congénita de factor IX. En la actualidad, los CCP se utilizan mayoritariamente para el tratamiento de deficiencias adquiridas de los factores dependientes de vitamina K, en especial para la reversión urgente del tratamiento con anticoagulantes orales (RTAO). Los CCP disponibles contienen cantidades variables de sus componentes activos dependiendo del método específico de purificación. El Complejo Protrombínico CSL Behring (Beriplex®, Marburg, Alemania) contiene los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) y los anticoagulantes naturales (proteínas C y S). Estudios desarrollados en los últimos años han demostrado que los CCP ofrecen un método rápido y específico para reemplazar los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y restaurar la hemostasia.

Métodos: Presentamos un análisis retrospectivo de los acontecimientos adversos y de las reacciones adversas asociadas con Beriplex® procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas (febrero 1996-noviembre 2007).

Resultados: Durante el periodo de estudio se fabricaron más de 570.000.000 UI de Beriplex®, que corresponden, aproximadamente, a la administración de 285.000 dosis estándar de 2.000 UI. Durante el periodo de estudio no se ha imputado ninguna transmisión de enfermedad viral, ni se han reportado casos de trombocitopenia inducida por heparina. La base de datos ha recogido 5 casos relacionados con complicaciones tromboembólicas, sin relación de causalidad con el medicamento en estudio.

Discusión: El aumento de prescripción del TAO se ha asociado con un incremento en el número de casos con necesidad de reversión urgente para prevenir hemorragias graves. Los protocolos más recientes recomiendan a los CCP para la RTAO y para el tratamiento de la coagulopatía adquirida de la enfermedad hepática^(1,2,3,4). La seguridad y tolerabilidad de Beriplex® ha quedado establecida mediante el proceso riguroso de fabricación, que incluye dos métodos específicos para la inactivación/eliminación de potenciales contaminantes. La seguridad y tolerabilidad de Beriplex® queda avalada por un registro superior a 10 años de utilización clínica y, aproximadamente, 285.000 tratamientos.

Referencias: (1) Baglin et al. Br J Haematol 2005; 132: 277-85; (2) Hanley. J Clin Pathol 2004; 54: 1132-9; (3) Baker et al. Med J Austr 2004; 181: 492-7; (4) Ansell et al. Chest 2001; 119: 22S-38S.

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA PROFILAXIS CON FIBROGAMMIN P EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA INTRACRANEAL DE PACIENTES AFECTOS DE DÉFICIT DE FACTOR XIII

P-259

León A, Marrero C, Oliva A, Trujillo M, Jover S, Herrera M, Bello T, Ríos M, García-Talavera J
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Objetivo: Evaluar el impacto económico del tratamiento profiláctico con factor XIII comercial (FIBROGAMMIN P) en pacientes con déficit del mismo. Al tratarse de un fármaco de precio elevado, lleva apareados unos costes adicionales; además, está catalogado en España como fármaco extranjero y precisa de algunos requisitos burocráticos para su obtención.

Material y métodos: Revisión de las historias clínicas de los 5 pacientes controlados en nuestro Servicio. Búsqueda de referencias bibliográficas sobre incidencia de hemorragias intracraniales en estos pacientes y el tratamiento efectuado, así como de los costes en nuestra región de los medios de soporte, tratamiento y diagnósticos asociados a la complicación que nos ocupa. Se realizó un árbol para el análisis de decisión, tratamiento de la incertidumbre y evaluación económica de la técnica aplicada.

Resultados: Los costes medios asociados a la probabilidad de sufrir una hemorragia intracranial espontánea en pacientes sin tratamiento profiláctico, con o sin fallecimiento (7.783,25 €) superan a los costes medios que supone la administración profiláctica periódica de la proteína deficitaria (5.630,96). La no profilaxis no elimina la administración de factor ante determinadas situaciones.

Conclusiones: La aplicación del tratamiento profiláctico supone una reducción en los costes medios esperados de un 30,2%. Pero han de tenerse en cuenta otros costes asociados a la aparición de secuelas (cuando se presentan) o el saber que un paciente está en riesgo de sufrir una situación que puede acabar con su vida.

REVISIÓN DE SIETE CASOS DE ENFERMEDAD VON WILLEBRAND ADQUIRIDA

P-261

Álvarez MT, Jiménez V, Quintana M, Fernández I, Martín M, Salvatierra G, García MJ, Kerguelen A, Rodrigo E, Rivas I, Reinoso F, Muñoz I, Hernández F
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La enfermedad de Von Willebrand adquirida es una coagulopatía infrecuente con características clínicas y de laboratorio semejantes a la enfermedad Von Willebrand congénita. Presentamos nuestra experiencia en el manejo de estos pacientes, entre los años 2000 y 2007.

Pacientes: En el periodo de tiempo antes referido se diagnosticaron en nuestro Centro siete pacientes, cinco varones y dos mujeres. La media de edad al diagnóstico fue de 68,4 años. Ninguno de ellos tenía antecedentes personales ni familiares de coagulopatía.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Tiempo obturación EPI/ADP (seg)	>300/>300	>300/>300	>300/>300	>300/>300	>300/>300	>300/>300	>300/>300
VWF:Ag (IU/dL)	11	21	3	20	47	17	16,1
VWF:CoR (IU/dL)	10	13	10	29	54	24,4	13,2
FVIII:C (IU/dL)	12	20	9	14	48	10,5	6,9
Patrón multimérico	Tipo I	Tipo I	Tipo I	Tipo I	Tipo I	Tipo I	Tipo I
Enfermedades asociadas	Mieloma múltiple	Mieloma múltiple	Mieloma múltiple	GMSI	GMSI	Angioma gástrico	DMNID
Tratamiento	VWF/FVIII	DDAVP VWF/FVIII	VWF/FVIII	VWF/FVIII	Ninguno	VWF/FVIII IgIV	VWF/FVIII
Evolución	RC asintomático	Asintomático	RC asintomático	Asintomático	Asintomático	Asintomático	Asintomático

Cl: cardiopatía isquémica.

Seis pacientes recibieron tratamiento con concentrados de FVIII rico en Willebrand: en tres casos como tratamiento por diferentes episodios de sangrado y en otros tres previo a procedimientos invasivos.

En todos los pacientes se controló y/o evitó el sangrado. En aquellos en los que se trató la enfermedad asociada (mieloma múltiple), la coagulación se normalizó.

Conclusiones:

1. En estos pacientes es importante el diagnóstico precoz.
2. El tratamiento tiene dos objetivos fundamentales que son el control del sangrado y el tratamiento de la enfermedad asociada, en los casos en que sea posible.
3. Todos nuestros pacientes mostraron un buen control del sangrado sin presentar efectos adversos.

ENFERMEDAD VON WILLEBRAND AUTOSÓMICA DOMINANTE POR LA MUTACIÓN C1149R. NOVEDADES FENOTÍPICAS Y SUS IMPLICACIONES

P-260

Pérez-Rodríguez A^[a], Lourés E^[a], García-Rivero A^[b], Hernández Vizán EA^[a], Muñiz Montero JF^[c], Rodríguez Trillo A^[a], Batlle J^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. ^[b]Centro Oncológico de Galicia. A Coruña. ^[c]Servicio de Hematología. Hospital da Costa Burela. Lugo

La mutación C1149R ha sido descrita previamente como causante de enfermedad von Willebrand tipo 1 severa autosómica dominante (EVW). En este estudio se han incluido ocho pacientes de 3 familias no relacionadas que presentan esta mutación. En estos pacientes se han observado varias anomalías, no descritas previamente, planteando la pregunta de si esta mutación debería ser considerada como EVW tipo 2A. Estos pacientes mostraban unos niveles considerablemente bajos de antígeno de factor Von Willebrand (FVW:Ag), actividad del cofactor de la ristocetina (FVW:RCo), capacidad de unión al colágeno (FVW:CB), y reducida agregación plaquetar inducida por ristocetina (RIPA). Las ratios FVW:RCo/FVW:Ag y FVW:CB/FVW:Ag eran < 0,7. En condiciones basales, todos los multímeros de FVW plasmáticos estaban decrecidos, con una clara disminución relativa de los multímeros de alto peso molecular (MAPM). En los geles de alta resolución, se observaba una muy decrecida proporción de las bandas satélite. Estos pacientes presentaban una buena respuesta a la administración de acetato de desmopresina (DDAVP), pero con una vida media más corta de lo normal, lo que indicaba un acelerado aclaramiento de su FVW. El FVW plaquetar era normal sugiriendo un claro problema de liberación, corroborando así los estudios de expresión publicados con anterioridad. Por tanto, concluimos que después de los resultados obtenidos según los datos fenotípicos plasmáticos esta mutación debería ser considerada como tipo 2A. Sin embargo, desde un punto de vista clínico sería "prudente" considerarla como un tipo 1, con el fin de favorecer el uso del DDAVP como primera línea de tratamiento, al menos para las situaciones hemorrágicas leves y moderadas. Estos datos evidencian que en la clasificación de la EVW deberían considerarse otros aspectos además del FVW basal, tales como la respuesta al DDAVP y el FVW plaquetar.

Agradecimientos al proyecto FIS PI 07/0229.

DÉFICIT DE FACTOR VII. CORRELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO CLÍNICO Y POLIMORFISMOS Y MUTACIONES EN EL GEN F7. EXPERIENCIA DEL CENTRO DE HEMOFILIA-CENTRO HOSPITALAR COIMBRA (PORTUGAL)

P-262

Silva Pinto C, Fidalgo T, Martinho P, Marques D, Gonçalves E, Salvado R, Martins N, Ribeiro ML
Centro Hospitalar Coimbra. Portugal

Introducción: La deficiencia de factor VII (FVII) es una coagulopatía rara que ocurre en 1/500.000 individuos. Las formas graves tienen transmisión autosómica recesiva; la mayoría de los portadores son asintomáticos; algunas formas homocigóticas son incompatibles con la vida. La clínica hemorrágica es variable y no existe una correlación directa con la actividad del FVII, cuyos niveles son afectados por polimorfismos (SNP) y mutaciones en el gen F7. Los SNP en la región promotora condicionan la síntesis de FVII y en la región que codifica el dominio catalítico, conducen a una alteración de la conformación de la proteína y posiblemente reducen su secreción por los hepatocitos.

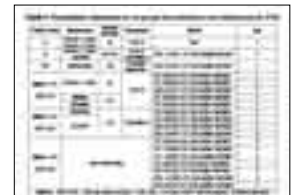
Objetivo: Pesquisar SNP y mutaciones en el gen F7 y correlacionar el genotipo con la clínica hemorrágica.

Material y métodos: Fueron estudiados 24 individuos no relacionados (12 hombres y 12 mujeres) con deficiencia de FVII (0-55%). Las mutaciones y SNP en el gen F7 fueron identificadas por secuenciación directa (promotor, exones y regiones intrónicas flanqueantes).

Resultados: En 15 individuos se encontraron, en heterocigotía, 7 mutaciones distintas -3 no descritas en HAMSTeRS (H84A, G124A y H211A)-. En un paciente, muerto con sólo unas horas de vida por hemorragia del SNC, se encontró homocigotía para la mutación IVS4+1G/A. Un paciente identificado, en estudios preoperatorios a los 80 años, es heterocigótico compuesto (IVS4+1G > A y M298I). En 9/23 individuos se encontró la transición silenciosa (g.3927C/G/A; p.E35E) previamente descrita (tabla 1).

Discusión y conclusión: La mayoría de los individuos presentan clínica hemorrágica ligera, incluyendo el paciente con heterocigotía compuesta. Las excepciones son: el homocigótico para la mutación IVS4+1G/A, que murió con unas horas de vida y un paciente con la mutación C310F que presentó hemorragia postextracción dentaria y circuncisión.

Todos los individuos tenían SNP, 15 en asociación con otras mutaciones. Los individuos con SNP y mutaciones que afectan el dominio EGF2 tienen niveles de FVII (-31%) más bajos: el dominio EGF2 está implicado en la interacción FVII-FI. Los individuos con SNP y las mutaciones C310F y H211A, que afectan al dominio catalítico de la proteína presentan niveles de FVII -41%. Destacar que los 8 individuos en que apenas se han encontrado SNP también presentaban niveles de FVII -42%, presentan todavía un mayor número SNP en homocigotía. Aunque la mayoría de los individuos con déficit de FVII moderado presentan susceptibilidad hemorrágica aumentada apenas ante procedimientos invasivos, su caracterización molecular es importante en caso de parejas portadoras, para ofrecer consejo genético.



AFIBRINOGENEMIA CONGÉNITA EN LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE**P-263**

Marrero C, León A, Jover S, Mesa MC, Trujillo M, Bello T, Herrera M, Ríos M, García-Talavera J
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Sta. Cruz de Tenerife

Introducción: La afibrinogenemia congénita (AC) se define por un fibrinógeno circulante < 50 mg/dL. Incidencia: 1-2 caso/10⁶ hab. Herencia AR. Clínica: onfalorragia (75%) o cefalohematomas; sangrados mucosos, hemartrosis (20%), hemorragia cerebral (10%); trombosis espontáneas o con la reposición de factor.

Objetivo: Al ser una coagulopatía rara, resulta de interés comunicar nuestros casos y la evolución de éstos. Como la hemofilia B y el déficit de factor XIII, presentan en nuestra provincia una mayor incidencia/prevalencia de la esperada.

Casística: 7 casos de AC (5 comunicados desde 1969). Santa Cruz Tenerife tiene algo menos de 10⁶ hab. y La Palma (origen de 5 casos), unos 70.000 hab. varón/mujer 6/1. Vivos 5, varones. Edad: 2-56. Consanguinidad en 2 primos de La Palma. Las hemorragias predominan en todos desde el nacimiento; la mujer fallecida presentó trombosis múltiples. Tiempos incoagulables al diagnóstico. Ausencia de fibrinógeno funcional y por el método ponderal y el de precipitación por calor. Tratamientos: fibrinógeno Hubber, fracción I de Cohn y Haemocompletan. Todos, salvo el niño, VHC (+). Un trasplantado renal, previamente en profilaxis para la diálisis. Otro en tratamiento continuado desde hace 15 años por hemorragias severas mucosas y de partes blandas. 2 fallecidos: uno por trombosis/hemorragia; uno por autolisis. Estudio genético en curso. Tratamiento actual: Haemocompletan (70 mg/kg), con aumentos de dosis en sangrados severos. Sin inhibidor. Buen rendimiento tras la reposición i.v. No trombosis tras la reposición.

Conclusiones: Las características clínicas y evolución de nuestros casos coinciden con las revisadas en la literatura, con referencias a pacientes trasplantados o con sangrados de compromiso vital y eventos trombóticos concomitantes. La elevada incidencia de AC en La Palma sugiere un origen común de la mutación responsable por la consanguinidad de hace décadas en ciertas zonas de Canarias por la orografía. El estudio genético de nuestra serie contribuirá a ampliar el conocimiento de esta entidad tan poco frecuente.

PLAQUETAS-ENDOTELIO**DÉFICIT CONGÉNITO DEL FACTOR XIII: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO****P-264**

García-Talavera J, León A, Marrero C, Trujillo M, Jover S, Oliva A, Bello T, Herrera M, Mesa MC
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Introducción: El factor XIII estabiliza la fibrina del coágulo, mediante puentes peptídicos entre los filamentos de fibrina. En el plasma circula como un tetramero de dos cadenas A (parte funcional) y dos cadenas B (transportadoras); en las plaquetas es un dímero de dos cadenas A. El déficit congénito del factor XIII es una coagulopatía muy rara caracterizada por la formación de coágulos muy sensibles a la fibrinolisis. Herencia autonómica recesiva. Tipos: I, ausencia de las cadenas A y B; II, falta la cadena A; III, no está la cadena B. Clínica: muy precoz, onfalorragias; luego, hematomas, abortos espontáneos, oligospermia e infertilidad, mala cicatrización. Profilaxis y tratamiento de sangrados con la infusión de factor XIII (incluso a bajas dosis es efectivo). Es posible desarrollar un inhibidor adquirido frente al factor XIII, asociado a fármacos y raramente primario. Se dan deficiencias moderadas en: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y en la púrpura anafactoide de Henoch.

Objetivo: Comunicar nuestra experiencia en el manejo de 7 pacientes procedentes de 4 familias de una zona de Tenerife.

Pacientes: 7 pacientes. Todos con déficit severo (< 0,05 UI/mL). Edad: 30-37 años. Varón/mujer: 3/4. Fallecidos: 2 (una en periodo neonatal por hemorragia intracanal; otra a los 30 años con inhibidor tras las infusiones profilácticas, por hemoperitoneo). Vivos: 5. La mayoría fueron tratados inicialmente con plasma fresco congelado y luego con factor plasmático comercial (FIBROGAMMIN P) desde 1998. Episodios hemorrágicos: 3 sangrados intracraniales en sendos pacientes; en el resto hemorragias musculares y mucosas. VHC (+): 2. Profilaxis: en 3 pacientes; a demanda: 2, hermanos de la paciente fallecida con inhibidor, sin complicaciones hemorrágicas graves. Una de las pacientes con un embarazo sin complicaciones con infusión de factor XIII-c (20 IU/kg cada 3 semanas), se consideró de alto riesgo para el desarrollo de inhibidor (hermana de la paciente fallecida) y se monitorizaron rigurosamente los niveles de factor XIII

Conclusiones: Prevalencia/incidencia muy elevada en Tenerife, posiblemente por el alto grado de consanguinidad en los habitantes en esta zona de Tenerife. La variabilidad y agresividad de las hemorragias en estos pacientes depende del diagnóstico precoz y la profilaxis. La reposición de factor XIII se recomienda para mantener la capacidad reproductiva en las mujeres. Los pacientes tratados con infusiones periódicas de factor XIII pueden hacer vida normal y sin hemorragias catastróficas. Tener en cuenta la posibilidad de desarrollar un inhibidor (probablemente en relación con grandes alteraciones genéticas) contra el factor XIII administrado, ya que las hemorragias en estos pacientes son muy difíciles de tratar y es una complicación potencialmente fatal.

ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS PLAQUETARIOS EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN ESPAÑOLA, CON VARIACIONES METODOLÓGICAS ESPECÍFICAS PARA REDUCIR LA INFRAVALORACIÓN DE LAS PLAQUETAS MACROCÍTICAS**P-265**

Pujol-Moix N¹, Martínez A², García-Dabrio C³, Pérez-Romero E⁴, Rojas E⁵, Simón M⁶, Souto J C⁶, Fontcuberta J⁶

¹Unidad d'Hemostàsia i Trombosi. ²Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

En los autoanalizadores hematológicos, el análisis de las plaquetas con los hematíes en un mismo canal propicia que, cuando hay plaquetas macrocíticas, se cuenten dentro de la población de hematíes y desaparezcan de la población de plaquetas. Por otra parte, se pueden observar plaquetas macrocíticas en personas sanas, aunque no existen estudios sistemáticos sobre ello.

Objetivos: 1) Comparar los parámetros plaquetarios obtenidos en un analizador estándar y en otro capaz de detectar plaquetas de tamaño superior al considerado normal; 2) Determinar los parámetros plaquetarios en una muestra de población española normal.

Sujetos del estudio y métodos: En una serie de individuos consecutivos de la muestra GAIT-2 se seleccionaron 221 sin patología clínica ni biológica aparente y con un hemograma estrictamente normal. Había 99 hombres y 122 mujeres, de edades entre 6 y 88 (201 adultos y 20 niños). Mediante el analizador estándar Sysmex XE-2100 (AEs) y el analizador Sysmex KX-21N con el discriminador superior de volumen plaquetario a 40 fL (A40) (Roche Diagnostics), se determinaron: cifra de plaquetas (PT), volumen plaquetario medio (VPM) y plaquetocrito (PCT).

Resultados: La media y desviación estándar (entre paréntesis) –en las poblaciones total, hombres, mujeres, adultos y niños– se exponen en la Tabla; los asteriscos indican el grado de significación estadística al comparar hombres/mujeres y adultos/niños (regresión lineal). En AEs y A40, el coeficiente de correlación de Pearson entre PT y PCT fue > 0,8 y entre PT y VPM fue mínimo y de signo negativo; VPM y PCT mostraron ligera correlación (0,37), sólo en A40.

Conclusiones: 1) Todos resultados obtenidos en A40 son sistemáticamente mayores a los de AEs, lo cual confirmaría que los individuos sanos pueden tener plaquetas macrocíticas, no incluidas en los recuentos estándar; 2) Las mujeres y niños tienen PT y PCT significativamente superiores a los hombres y adultos, respectivamente, tal como se ha descrito previamente, y no muestran diferencias significativas en el VPM; 3) El uso de un método de recuento de plaquetas y VPM que aporte cifras más cercanas a las reales puede contribuir a un mejor diagnóstico de las trombocitopenias y, asimismo, a una mayor calidad de los estudios de investigación en que intervengan estos parámetros.

Parámetros	Total	Hombres	Mujeres	Adultos	Niños
PT x 10 ⁹ /L (AEs)	227 (45)	213 (41)	238 (44)***	225 (45)	250 (40)*
(A40)	235 (48)	225 (42)	244 (51)***	231 (46)	277 (50)**
VPM fL	8,0 (0,8)	8,0 (0,8)	8,0 (0,8)	8,0 (0,8)	7,6 (0,7)*
(AEs)	12,2 (1,4)	12,3 (1,4)	12,1 (1,5)	12,1 (1,4)	13,1 (1,8)**
(A40)					
PCT%	0,237 (0,043)	0,224 (0,042)	0,247 (0,041)***	0,235 (0,043)	0,252 (0,035)
(AEs)	0,285 (0,063)	0,274 (0,057)	0,294 (0,066)*	0,277 (0,054)	0,364 (0,091)**
(A40)					

APLICACIÓN DE UN SCORE SEMICUANTITATIVO PREESTABLECIDO DE SANGRADO EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOPATÍA CONGÉNITA

P-266

Bermejo N, Arcos MJ, Bañas H, Prieto J, Carnicero F, Bergua JM
Servicio de Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Los resultados publicados de un reciente cuestionario de sangrado estandarizado con un score preestablecido semicuantitativo para el diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand tipo I (EVW-I)⁽¹⁾ muestran que un resultado superior a 3 en hombres y a 5 en mujeres se considera anormal en adultos. **Objetivo:** Determinar los resultados del score para EVW-I en trombopatía hereditaria.

Método: Aplicar el cuestionario para EVW-I a un grupo de adultos con diferentes trombopatías congénitas no graves y calcular su score.

Resultados: 16 pacientes, 13 mujeres y 3 hombres (15-67 años) fueron incluidos. Los síntomas cutáneos seguidos del sangrado postquirúrgico fueron los más frecuentes. El mayor score, 9, se asoció a Hermansky Pudlac, y el menor, 2, a macrotrombocitopenia familiar.

Conclusiones: Un síntoma hemorrágico moderado o dos leves, score 2, pueden ser la única manifestación de trombopatía congénita. Un valor tan bajo sugiere que este score aplicado como método único de screening no discrimina entre sangrado secundario a trombopatía hereditaria leve y no patológico.

(1) Rodeghiero F, et al. The discriminant power of bleeding history for diagnosis of von Willebrand disease type 1: an international, multicenter study. J Thromb Haemost 2005; 3: 2619-26.

LOS MECANISMOS DE SECRECIÓN DE LAS PLAQUETAS EQUINAS SON INDEPENDIENTES DE LA POLIMERIZACIÓN DEL CITOESQUELETO Y OCURREN POR FUSIÓN DE MEMBRANAS

P-268

Pino M^[a], Brunso L^[a], Segura D^[b], Monreal L^[b], Escobar C^[a], Díaz-Ricart M^[a]
^[a]Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. CDB. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. ^[b]Departament de Medicina i Cirurgia. Facultat de Veterinària. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción: Los estudios en modelos animales son útiles para entender los mecanismos básicos involucrados en la hemostasia y las diferencias funcionales entre especies. Observaciones ultraestructurales nos han permitido intuir diferencias en los mecanismos de activación y secreción que utilizan las plaquetas humanas y equinas. A través del presente estudio hemos explorado comparativamente los posibles mecanismos moleculares implicados.

Métodos: Plaquetas equinas y humanas fueron activadas con trombina (0,5 U/mL) y colágeno (20 µg/mL), durante 90", y procesadas para evaluar: i) cambios ultraestructurales, mediante microscopía electrónica; ii) el ensamblaje de las proteínas del citoesqueleto, mediante electroforesis en geles de poliacrilamida; iii) las moléculas implicadas en los procesos de activación y secreción, mediante transferencia proteica e immunoblotting.

Resultados: En plaquetas humanas activadas observamos centralización de gránulos intraplaquetarios, contracción del citoesqueleto y fusión de los orgánulos con el sistema canalicular abierto. En plaquetas equinas activadas, los gránulos se funden entre sí formando un orgánulo de mayor tamaño que libera su contenido directamente al exterior. Las plaquetas humanas responden a la activación con la polimerización de actina y el ensamblaje de otras proteínas al citoesqueleto, siendo ambos eventos prácticamente inapreciables en las plaquetas equinas. Con un anticuerpo anti-SNAP23, proteína responsable de la fusión de membranas, detectamos su presencia en plaquetas humanas y equinas. SNAP-23 apareció más activada en plaquetas equinas que en plaquetas humanas en respuesta a la activación, especialmente con colágeno.

Conclusiones: Existen diferencias significativas entre los mecanismos de secreción de las plaquetas humanas y las plaquetas equinas. Mientras en las plaquetas humanas la activación y secreción de su contenido ocurre por procesos de contracción interna y de fusión de membrana, en las plaquetas equinas predominan los procesos de fusión. La secreción plaquetaria en équidos parece ocurrir de manera menos sofisticada que en humanos, hecho que explicaría que la activación plaquetaria en caballos sea excesiva frente a múltiples situaciones patológicas.

Ayudas: SGR2005-00952.

FLAVONOIDES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOXANO A2: RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN

P-267

Navarro-Núñez L^[a], Castillo J^[a], Lozano ML^[a], Martínez C^[a], Vicente V^[a], Rivera J^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ^[b]Furfural Español. Murcia

El tromboxano A2 (TxA2) es un potente agonista plaquetario que actúa mediante la unión a su receptor de membrana (TP). Anteriormente demostramos que ciertos flavonoides se comportan como antagonistas selectivos del TP, pero las características estructurales necesarias para ejercer esta acción no han sido establecidas.

Objetivo: Correlacionar estructura y potencia inhibitoria de diversos flavonoides y definir los constituyentes estructurales críticos en la acción de estos compuestos como antagonistas del receptor TP.

Métodos: Se determinó la capacidad de 23 flavonoides (250 µM) para bloquear la unión de ³H-SQ29548 (análogo del TP, 5 nM) al receptor en plasma rico en plaquetas. Esta capacidad se expresó como % de inhibición, considerando 100% la obtenida en presencia de SQ29548 (10 µM).

Resultados: Los datos obtenidos señalan que la estructura activa del esqueleto flavonoide se debe a la combinación de los siguientes elementos: carbonos 7 y 8 del anillo A; el grupo formado por los carbonos 2', 3' y 4' del anillo B y el grupo lactona conjugado con el doble enlace entre los carbonos 2 y 3 del anillo C. La afinidad por el receptor TP depende también de la presencia de grupos hidroxilo (OH) en posiciones 7 y 4' de los anillos A y B, respectivamente. Apigenina y genisteína son los dos flavonoides que, gracias a este esqueleto molecular, muestran mayor potencia inhibitoria. La presencia y/o ausencia de más radicales en la citada zona activa reduce significativamente la afinidad específica por el TP, debido a modificaciones estéricas y electrostáticas. La adición de un grupo OH en la posición 3' de la apigenina reduce su actividad en un 45%, mientras la metilación de los OH 7 y 4' lo hace en un 64%. El mayor efecto estérico negativo se obtiene con la glicosilación en posición 7, dado que la adición del dímero glucosa-ramnosa anula su actividad como antagonista (-91%). La transformación de la apigenina en flavanol, por adición de un OH en posición 3 del anillo C, modifica la distribución electrónica del esqueleto y disminuye su actividad en un 45%. La desaparición del doble enlace entre los carbonos 2 y 3 del anillo C, que altera dicha distribución electrónica y la planaridad del esqueleto flavona, reduce la eficacia del flavonoide en un 30%.

Conclusión: Este estudio describe los elementos estructurales necesarios para la actuación del esqueleto flavonoide como antagonista del receptor TP. Apigenina y genisteína son los dos flavonoides testados con mayor potencia inhibitoria. La alteración de su estructura base por la adición o modificación de sus sustituyentes disminuye su capacidad para bloquear el receptor TP. Estos datos pueden ser potencialmente útiles en el diseño de nuevos antagonistas específicos del receptor TP.

SAF 2004-07535, SAF 2006-06212, 04515/GERM/06.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA EN LA INFANCIA: TRASTORNOS CONGÉNITOS SUBYACENTES EN CINCO CASOS DE EVOLUCIÓN ATÍPICA

P-269

Ramírez Duque DA, Martín Aguilera C, Montero MI, Pérez de Soto I, Núñez R, Pérez R
Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Los trastornos plaquetarios hereditarios son una causa poco frecuente de sangrado sintomático, siendo difíciles de diagnosticar. Revisamos 5 casos de trombocitopenias hereditarias que inicialmente fueron manejadas como PTI.

Caso 1: Niño de 4 años, con trombopenia desde los 19 meses y hematomas frecuentes, cifras de plaquetas entre $8 \times 10^9/L$ y $50 \times 10^9/L$, frotis sangre periférica (SP) con múltiples agregados plaquetarios, aspirado de médula ósea (AMO): trombopenia megacariocítica, manejo con ciclos repetidos de inmunoglobulina (Ig) y corticoides sin respuesta, el PFA-100 no valorable por el bajo recuento plaquetario, la citometría de flujo demostró un marcado déficit de expresión del complejo Ib/IX compatible con síndrome de Bernard Soulier.

Caso 2: Niña de 10 años con antecedente familiar de hermano en tratamiento para PTI, presentaba recuento plaquetario entre $4 \times 10^9/L$ y $35 \times 10^9/L$, con historia de hematomas y epistaxis, frotis SP con múltiples agregados plaquetarios, AMO: trombopenia megacariocítica, la trombocitopenia no respondió a Ig o corticoides, PFA-100 no valorable por el bajo recuento plaquetario, la citometría de flujo demostró un marcado déficit de expresión del complejo Ib/IX compatible con síndrome de Bernard Soulier.

Caso 3: Niño de 4 años que consulta por síndrome febril y petequias aisladas, detectándose trombopenia $25 \times 10^9/L$, en frotis SP formas linfomonocitoides, agregados plaquetarios y algunos macrotrombocitos e inclusiones en granulocitos, en AMO inclusiones citoplasmáticas en granulocitos maduros, compatible con anomalía de May-Hegglin.

Caso 4: Niño de 4 meses derivado por trombopenia moderada $80 \times 10^9/L$ con equimosis abundantes, frotis SP sin alteraciones, estudio de coagulación y factores normales, PFA-100 > 300 sg, estudio de agregación plaquetaria ausente para ADP, colágeno, epinefrina y ácido araquidónico, citometría de flujo con marcado déficit en la expresión del complejo IIb/IIIa compatible con tromboastenia de Glanzmann.

Caso 5: Niño 18 meses con trombopenia desde el nacimiento entorno a $35 \times 10^9/L$, frotis SP se confirma la trombopenia, AMO: trombopenia megacariocítica, presentaba petequias aisladas y rectorragia, la trombocitopenia no respondió a Ig i.v. ni a corticoides; presenta posteriormente lesiones dérmicas y se detectan niveles disminuidos de Ig M y títulos bajos de isohemaglutininas, con expresión disminuida de la proteína WAS compatible con síndrome de Wiskott Aldrich.

Conclusiones: La historia clínica y el frotis SP deben considerarse los instrumentos más valiosos para el diagnóstico ante un paciente con trombocitopenia:

- Sospechar trombopenia familiar ante PTI crónicas y refractarias al tratamiento
- Un correcto diagnóstico de las trombopenias hereditarias permite una mejor atención al paciente y un adecuado tratamiento.

SEGUIMIENTO EVOLUTIVO DE LA EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA ESPLÉNICA EN NUESTRO CENTRO (2003-2008)**P-270**Esteban Muñoz S^[a], González Sierra P^[a], Anguita Arance M^[b], López López JA^[a], Nieto Hernández MM^[a], Maza Montero E^[b], Alcalá Muñoz A^[a]^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Servicio de Radiología Intervencionista. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: La embolización de la arteria esplénica es una técnica que comenzamos a aplicar en nuestro servicio desde el año 2003, en pacientes con patología hematológica como PTI (púrpura trombopénica idiopática) y EH (esferocitosis hereditaria), como alternativa a la esplenectomía tradicional.

Materiales y métodos: En nuestro hospital hemos realizado un total de 23 embolizaciones de la arteria esplénica entre los años 2003-2008, de ellas 12 fueron mujeres y 11 hombres, de edades comprendidas entre 15 y 73 años. De los 23 pacientes, 5 padecían EH y 17 PTI. La embolización de la arteria esplénica consiste en acceder a dicha arteria a través de la arteria femoral, mediante la técnica de Seldinger. Una vez alcanzada la arteria esplénica se procede a la embolización con una mezcla de polivinil-alcohol, contraste yodado y antibióticos que se va inyectando poco a poco por el catéter hasta que se objetiva un estancamiento del producto, lo cual representa una embolización del 60-70%, que es el objetivo a alcanzar.

Resultados: El seguimiento de los pacientes se realizó con controles de hemograma y por técnicas de imagen (ecografía y TAC), observándose que en los casos de EH se incrementaba la hemoglobina y en las PTI se alcanzaban importantes cifras de plaquetas. Con las técnicas de imagen se demostró que el bazo, tras la embolización, experimentaba una disminución de tamaño previo, aunque sin llegar a desaparecer. Entre las complicaciones observadas, destacó un caso de derrame pleural izq. en una de las primeras intervenciones, tres reacciones urticariformes, que cedieron con corticoides y antihistamínicos y en un par de casos hubo que realizar esplenectomía, por malformación anatómica de la arteria esplénica. En todos los casos hubo importante dolor que precisó el uso de opiáceos.

Conclusiones: 1. La embolización de la arteria esplénica es menos agresiva y con menor morbimortalidad que la esplenectomía. 2. La embolización no precisa quirófano ni anestesia general, con menor tiempo de convalecencia que la esplenectomía. 3. La recuperación de los recuentos hemáticos ha sido positiva en todos los casos estudiados, si bien es cierto que la cifra de plaquetas en las PTI ha tenido una evolución desigual, observando que pacientes que presentaban hiperesplenismo previo el resultado era peor que los que en los que no lo presentaban. 4. Se ha observado la presencia de corpúsculos de Howell-Jolly en los hematíes tras la embolización, como ocurre tras la esplenectomía. 5. En estos 5 años hemos observado que sólo 4 de los 23 pacientes ha recaído de su patología (PTI), teniendo que volver al tratamiento con corticoides y gammaglobulina.

TROMBOSIS**MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS ADQUIRIDAS. REVISIÓN DE 12 CASOS****P-271**Carnicero F, Martín Mateos ML, Bergua J, Arcos MJ, Bañas H, Bermejo N, Cabrera C, Pardo E, Prieto J
Servicio de Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Introducción: La microangiopatías trombóticas adquiridas son un grupo de procesos caracterizados por una afectación microangiopática de variada etiología (fármacos, toxinas, citoquinas, déficit de la función de la proteasa del factor Von Willebrand...) o de naturaleza idiopática. Se caracterizan por la presencia de lesiones endoteliales y/o agregación plaquetaria anormal que origina trombos microvasculares. Estos trombos determinan las manifestaciones clínicas características (anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y disfunción orgánica isquémica). La plasmaféresis urgente es crítica en la mayoría de los pacientes evitando una elevada mortalidad precoz.

Materiales y métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo del periodo comprendido entre agosto de 2004 y mayo 2008. Los criterios diagnósticos empleados exigen la presencia de clínica compatible sin causa que la justifique (anemia hemolítica microangiopática con la presencia de trombopenia y/o fallo renal). La respuesta se define como la desaparición de los síntomas y la normalización del recuento plaquetario en tres días consecutivos con la normalización de la LDH. La definición de recaída exige un tiempo mínimo desde el tratamiento previo de 30 días.

Resultados: Se han diagnosticado 12 casos de PTT con una edad media de 45,4 (27-84). El 50% son varones y el 50% son mujeres. La causa se detecta en un 30% de los casos (cáncer diseminado (1), embarazo (2), gastroenteritis *E. coli* (1) e infección VIH (1)). Las manifestaciones clínicas comprenden anemia hemolítica (100%), trombopenia (100% con un 50% con trombopenia menor de 20.000/ul y un 50% de pacientes con sangrado cutáneo mucoso), insuficiencia renal (60%), fiebre (25%) y afectación neurológica (50%). Ningún paciente presenta todas las manifestaciones clásicas. Se analiza el tratamiento empleado (plasmaféresis e inmunosupresión). El 83% de los pacientes alcanza la remisión tras una media de 10 (2-17) plasmaféresis realizadas. No se intensifica el tratamiento en ningún caso. El 40% requiere soporte transfusional. El tiempo medio para alcanzar la RC es de 13 días (5-40), 3 pacientes presentan reagudizaciones tras suspensión precoz de la plasmaféresis. Todos los pacientes reciben esteroides asociándose otros inmunosupresores en el 30% de los casos. Las complicaciones observadas son principalmente bacteriemia asociada a catéter (30%). Un paciente ha requerido diálisis crónica. Se observa un 25% de recaídas. Tras un seguimiento medio de 1.030 días la supervivencia es del 80%.

Conclusiones: La respuesta a la plasmaféresis urgente es alta y relativamente rápida, siendo frecuente la presencia de recaídas que reponen frecuentemente al mismo tratamiento. La interrupción precoz de la plasmaféresis compromete la obtención de la respuesta.

La falta de respuesta se ha asociado a enfermedad subyacente grave (cáncer, VIH). Las complicaciones principales del procedimiento se relacionan con el acceso vascular.

FACTOR V LEIDEN SIN RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA. DESCRIPCIÓN DE UN CASO**P-272**Perera M, Rodríguez C, Balda I, Gómez-Casares MT, Molero T
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria
Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: El FV Leiden es la trombofilia hereditaria más común presente en 40-50% de los casos de enfermedad tromboembólica venosa (ETE). El FVa necesario para la formación del complejo protrombinasa (Va-Xa-II), es inactivado de forma fisiológica por la vía de la Proteína C (PC).

La rPCA se explica por la existencia de una pobre respuesta del plasma del paciente a la inactivación por la PC. La presencia de una mutación en el FV que intercambia arginina por glutamina en la posición 506, enlentece la proteólisis producida por la PCa en esta posición, generando la rPCA. Este FV mutado se conoce como FV Leiden.

En la literatura el 95% de los pacientes con rPCA, presentan FV Leiden principalmente heterocigoto. Existen diferentes situaciones que pueden generar una resistencia adquirida a la PC. Por el contrario, existen pocos casos de pacientes con FV Leiden sin evidencia de resistencia a la PC.

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 38 años, diagnosticada a los 17 años de hepatitis crónica autoinmune en tratamiento inmunosupresión y que tras progresión de la enfermedad se realiza trasplante hepático a los 22 años. Tras 7 años de buena evolución clínica, se realiza un segundo trasplante por cuadro de colestasis intrahepática con posible relación con trombosis del injerto.

En estudio de trombofilia familiar realizado al os 37 años durante su primera gestación, se confirma positividad heterocigota para FV Leiden sin evidencia de rPCA. En ese momento y dado que la paciente no presentaba antecedentes familiares ni personales de ETEV se decide repetir el estudio tras el puerperio confirmando estos hallazgos. El estudio realizado a sus hermanos presentaba el patrón habitual de FV Leiden con rPCA.

Conclusión: Presentamos el caso de una paciente con discordancia entre genotipo y fenotipo del FV Leiden, favorecida por la realización de un trasplante hepático. Creemos que la discordancia es consecuencia de este trasplante, por el que el hígado trasplantado, funcionalmente sano, corregiría la rPCA, persistiendo la mutación en el ADN de la células de la sangre periférica. Sería interesante poder realizar el estudio molecular al hígado trasplantado.

DÉFICIT HEREDITARIO DE ANTITROMBINA Y EMBARAZO**P-273**

Iruin G, Rijnaga MJ, Hernández L, Olazábal I, Uresandi A, Puente M, Quintana R
 Servicio de Hematología. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Introducción y objetivo: En el déficit hereditario de antitrombina (AT) concurren dos características, baja prevalencia y alta capacidad trombotogénica. La baja prevalencia hace que los casos de déficit de AT y embarazo sean limitados y que haya poca casuística relacionada con el manejo de estas pacientes. Nuestro objetivo es aportar 2 casos recientes de embarazo y déficit de AT pertenecientes a una misma familia (hermanas).

Antecedentes familiares: Debutan con la hermana del padre de nuestros casos, la cual presentó a los 29 años una trombosis del seno longitudinal cerebral y un tromboembolismo pulmonar, en el puerperio del primer embarazo, lo que motivó el estudio de trombofilia y el diagnóstico de déficit de AT. el padre de nuestras pacientes presentó a los 40 años trombosis venosa profunda de extremidades inferiores y tromboembolismo pulmonar, seguidos de episodios de repetición.

Caso 1: Mujer, FN 25/04/1978, diagnosticada a los 13 años de déficit de AT (AT/F 53% y AT/Ag 64%). Fue informada de los riesgos tromboticos, incluido el embarazo. Acudió a los 30 años embarazada de 3 semanas, iniciándose profilaxis con dalteparina, aumentando a 10.000 UI/24 h en el 6.º mes, y pasando a 5.000 UI/12 h en el último mes. En la semana 35.ª se objetivó un aumento de las enzimas hepáticas, que se hicieron significativas en la 37.ª (GPT 903 U/L, GOT 350 U/L, fosfatasa alcalina 187 U/L, Gamma GT 88 U/L), con normalidad de la cifra de plaquetas y hemoglobina. Parto en dicha semana espontáneo, vía vaginal, anestesia epidural. Se aportó concentrado de AT (2.000 U 2 dosis). Niño 3.020 g APGAR 1 min: 9 y 5 min: 10. Puerperio: profilaxis con Dalteparina 7500 UI/24 h 6 semanas, sin complicaciones y normalizándose las enzimas hepáticas.

Caso 2: Mujer, FN 20/11/1972. Diagnosticada a los 15 años de déficit de AT (AT/F 55% y AT/Ag 68%). Acudió a los 33 años embarazada de 4 semanas. Se inició profilaxis con dalteparina 7.500 UI/24 h, aumentando hasta 12.500 UI/24 h en el tercer trimestre por dímeros D elevados (890 ng/mL). En el último mes se pautó dalteparina cada 12 h. Parto semana 38.º espontáneo, vía vaginal. Se aportó concentrado de AT (2.000 U 2 dosis). Niño 3.110 g, APGAR 1 min: 1 y 5 min: 9. Puerperio: profilaxis con dalteparina 7.500 UI/24 h 6 semanas. Sin complicaciones durante el embarazo y puerperio.

Niños sanos estudiados a los 2,5 y 1,5 años: Ambos déficit de AT (AT/F 53% y AT/Ag 55% respectivamente).

Conclusiones: 1. Dosis intermedias de heparina de bajo peso molecular fueron efectivas en prevenir las complicaciones tromboticas y en permitir un adecuado desarrollo fetal. 2. El seguimiento conjunto de hematología y obstetricia es necesario para estar alerta y evitar complicaciones fetomaternas.

AUTOMATIZACIÓN DEL ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES FACTOR V LEIDEN, F2 G20210A, F12 C46T Y MTHFR C667T USANDO PCR EN TIEMPO REAL**P-275**

Coll I^[a], Tirado I^[a], Martínez-Sánchez E^[a], Souto JC^[a], Martí E^[a], Soria JM^[a,b], Fontcuberta J^[a]
^[a]Unitat de Hemostàsia i Trombosi. ^[b]Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Objetivo: Automatizar el análisis genético de las mutaciones: factor V Leiden, F2 G20210A, F12 C46T y MTHFR C667T.

Material y métodos: Se analizaron 50 muestras de ADN que habían sido genotipadas previamente por un método convencional. Para las mutaciones F2 G20210A, F12 C46T por PCR a tiempo real con el Light Cycler 1.2 (Roche). Para las mutaciones factor V Leiden y MTHFR C667T por PCR y posterior digestión con los enzimas *Taq I* y *Hinf I*.

Resultados: Diseñamos el protocolo de detección de cada mutación combinando con una extracción automática (MagnaPure Compact Roche) y una PCR a tiempo real usando el LightCyclerC 480 (Roche) con sondas fluorescentes en placa de 96. En todas las muestras analizadas observamos el mismo genotipo que por el método convencional. El proceso automatizado en placa de 96 permite genotipar un mayor número de muestras en cada ensayo frente a las 28 muestras que se analizan de media en cada uno de los métodos convencionales. Todo el proceso duró 1 hora en comparación al intervalo de entre 4 a 24 horas del método convencional. Si este protocolo se realiza a partir de una extracción automática de ADN, todo el proceso; desde que llega la sangre hasta que se entrega el resultado puede durar unas 2 horas.

Conclusión: la automatización con PCR a tiempo real en formato de placa de 96 permite analizar cada una de las mutaciones de forma sencilla, rápida, fiable y reproducible, y es adecuado para genotipar tanto un número pequeño como un elevado número de muestras de ADN.

Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, RECAVA (0014/0016) y PETRI (PET-2006-0361).

ANTITROMBINA Ala383Pro: UNA NUEVA VARIANTE IDENTIFICADA EN UNA PACIENTE CON TROMBOSIS VENOSA**P-274**

Tirado I, Borrell M, Llobet D, Vallvé C, Coll I, Orantes V, Mateo J, Fontcuberta J
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: La antitrombina (AT) es una proteína que regula la coagulación inhibiendo las serinoproteasas. El objetivo fue estudiar una nueva mutación identificada en el gen de la antitrombina (*SERPINC1*) en una paciente con trombosis venosa.

Material y métodos: La *propositus* sufrió a los 34 años una trombosis poplítea espontánea y una trombosis venosa distal a los 37 años. No presentaba antecedentes familiares de trombosis. Se analizaron las mutaciones Factor V Leiden, F2 G20210A, F12 C46T y mutación AT Cambridge tipo II (*SERPINC1* G13268T; Ala384Pro) por PCR con posterior digestión y confirmación por secuenciación directa, ya que la mutación AT Cambridge I (G13268C) presenta un patrón similar. Estudio plasmático: AT funcional (AT-f), AT antigénica (AT-Ag) e inmunoelectroforesis cruzada (IEC) en presencia de heparina, PC, PS, resistencia a la PC activada, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante tipo lúpico y homocisteína.

Resultados: La paciente tenía un déficit cualitativo de AT (tipo II) con niveles de AT-f: 54%, AT-Ag: 95% y la IEC mostró una unión normal a la heparina. Con el análisis de restricción presentaba inicialmente un patrón de portador heterocigoto de la mutación AT Cambridge tipo II. Al realizar el análisis por secuenciación se observó que se trataba de una nueva variante genética en el exón 6 del gen *SERPINC1*, la transversión G13265C; Ala383Pro, que está a una distancia de 10 residuos del centro reactivo Arg393-Ser394. En el estudio familiar, uno de los hijos era también portador heterocigoto G13265C y presentaba una AT-f: 55% y AT-Ag: 108%. Los otros dos hijos presentaban un patrón normal. Esta nueva variante genética no se detectó en 100 controles sanos, lo que indica que es una mutación rara.

Conclusiones: La variante genética G13265C, Ala383Pro se comporta como un déficit tipo II de la AT con niveles disminuidos de la AT-f y valores normales para AT-Ag. La presencia de esta nueva variante podría enmascarar el diagnóstico genético de la mutación AT Cambridge.

Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, RECAVA (0014/0016).

DISTRIBUCIÓN DEL GENOTIPO DE APOE EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**P-276**

Moreno V^[a], López-Simón L^[a], García-Raso A^[a], Santos AB^[a], Paniagua C^[a], Askari E^[a], Prieto E^[a], Vizcarrá E^[a], Garcés C^[a], Llamas P^[a]
^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: Es un tema de debate en la actualidad si la aterosclerosis y la trombosis venosa profunda comparten factores de riesgo. El genotipo de ApoE constituye uno de los determinantes genéticos de riesgo de aterosclerosis más importantes. En concreto, el genotipo E3E4 se asocia con niveles plasmáticos elevados de colesterol total y colesterol-LDL.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar en un grupo de pacientes con trombosis venosa (TV): a) los factores de riesgo vascular clásico (HTA, diabetes mellitus, tabaquismo y dislipemia; b) la distribución del genotipo de ApoE.

Pacientes y métodos: Se ha estudiado un grupo de 137 pacientes diagnosticados de TV (73 mujeres y 64 hombres, edad media 50,98 ± 19,64), emparejados por edad ± 5 años y sexo con un grupo de 150 controles (72 mujeres y 78 hombres, edad media 50,95 ± 18,34) sin antecedentes tromboticos. El genotipo ApoE se estudió mediante PCR-RFLP (con HhaI). El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v 9.0.

Resultados: No hubo diferencias en las distribución de la HTA y de la DM en pacientes y controles (28,5% vs. 22% y 2,2% vs. 6%). Sin embargo, sí se observó una mayor incidencia del tabaquismo y de la dislipemia en el grupo de pacientes (35% vs. 20% y 25,5% vs. 7,3%). La distribución de los genotipos de ApoE en pacientes y controles se exponen en la tabla 1. En la tabla 2 se representa la distribución de los genotipos ApoE en los grupos de estudio en función de la existencia o no de dislipemia.

Tabla 1: distribución del genotipo ApoE

Genotipo ApoE	Pacientes % (n)	Controles % (n)
E2E4	1,5 (2)	3,3 (5)
E3E2	13,1 (18)	11,3 (17)
E3E3	62,0 (85)	66,7 (100)
E3E4	21,9 (30)	16,0 (24)
E3E6	-	0,7 (1)
E4E4	1,5 (2)	2,0 (3)

Tabla 2: distribución del genotipo ApoE en función de la dislipemia

Genotipo ApoE	Sujetos con dislipemia	Sujetos sin dislipemia
E2E4	2,2 (1)	2,5 (6)
E3E2	2,2 (1)	14,1 (34)
E3E3	67,4 (81)	63,9 (154)
E3E4	26,1 (12)	17,4 (42)
E3E6	2,2 (1)	-
E4E4	-	2,1 (5)

Conclusiones: En este estudio, el tabaquismo y la dislipemia se asociaron con la trombosis venosa. El genotipo E3E4 fue más prevalente en el grupo de pacientes (21% vs. 16%) aunque esta diferencia no resultó significativa.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA. ESTUDIO DE LAS MUTACIONES Y POLIMORFISMOS EN EL GEN ADAMTS13

Fidalgo T, Martinho P, Salvado R, Silva Pinto C, Marques D, Gonçalves E, Martins N, Ribeiro ML

Departamento de Hematología. Unidad de Hemostasia. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

P-277

Introducción: La PTT es una rara y severa microangiopatía trombótica asociada al déficit de clivaje del factor de Von Willebrand (FvW) por la proteasa ADAMTS13 (AD13). El cuadro clínico resulta del acumulo de multímeros de muy alto peso molecular (ULFvWM), que favorecen la agregación plaquetar microvascular. La deficiencia de AD13 suele deberse a autoanticuerpos que neutralizan su actividad proteolítica o se unen a la proteasa acelerando su *deanance* plasmática, que pueden o no estar asociados a mutaciones y polimorfismos (SNP) en el gen AD13.

Objetivo: El estudio de la proteasa AD13 a nivel proteico y molecular en 4 adultos con PTT aguda.

Pacientes: 4 mujeres, 26, 32, 41 y 73 años, con TTP aguda: trombocitopenia (media = 19 x 10⁹/L; 4-47), anemia (media = 7 g/dL; 6-9), fragmentación eritrocitaria, LDH elevada (media = 3.271 IU/mL; 1.874-4.922) y alteraciones neurológicas. En 1 paciente los episodios de PTT ocurrieron durante 4 embarazos, de que resultaron muertes fetales. Una paciente sufrió de lupus. En 2 pacientes no se encontraron factores desencadenantes; 1 de ellas tuvo 3 recaídas.

Métodos: AD13 antígeno y IgG anti-AD13-ELISA (American Diagnostica). Padrón multimérico dos ULFvWM-electroforesis SDS, *western blot*, inmunofijación y densitometría. *Sequencing* de mutaciones en los 29 exones del gen AD13 por secuenciación directa.

Resultados: Las 4 pacientes (P) presentan ULFvWM, disminución de la proteína AD13, autoanticuerpos anti-AD13 y SPN en el gen AD13. Las pacientes con PTT asociada a embarazo y a lupus presentaban, en heterocigotía, las mutaciones 764_776del12 y R1096H, respectivamente.

Discusión: Los SNPs R7W y Q488E son descritos como moduladores positivos de la secreción proteica, lo que está en desacuerdo con los niveles antigénicos en las PI y PII, pero que podrá estar relacionado con la presencia de anticuerpos no neutralizantes responsables por eliminación de proteína. Los SNP P618A y A732V, asociados a una importante reducción antigénica y de secreción (14% y 27%) (Camilleri et al.; Pleimaeur et al.), podrán explicar la baja cantidad de AD13 en la PII. La mutación R1096H en heterocigotía, en la PIII, es responsable por la reducción de los valores basales de AD13 (Meyer et al.), siendo el lupus un factor potenciador. La heterocigotía para la delección 764-776del12, no previamente descrita, es previsible que comprometa la viabilidad o la función de la proteína. La hereditadidad de la PTT no esta todavía esclarecida; las manifestaciones tardías suelen estar asociadas alteraciones genéticas en heterocigotía.

Pacientes	edad	PTT	AD13		UL FvWM	Mutación	SNP moduladores
			Ag (ng/mL)	Ac (AU/mL)			
I	73	Idiopática	<62,5	19	Si	s/mut	R7W (Hm); Q488E (Hm).
II	41	Idiopática #	127	20,3	Si	s/mut	R7W (Hm); Q488E (Hm) P618A (Hm); A732V (Hm)
III	32	lupus	284	30	Si	E25, R1096H (Htz)	R7W (Htz); Q488E (Hm)
IV	26	embarazo #	<62,5	22,6	Si	E7, 764-776del12 (Htz)	R625H (Hm)

Intervalo referencia: Ag: 485-1242 ng/ml; Ac:cut-off > 13,9 AU/mL; *3 episodios de PTT; **4 episodios de PTT.

DEFICIENCIA HOMOCIGOTA DE ANTITROMBINA TIPO II (LEU99PHE)

Muñoz Novas C^[a], Pascual C^[a], Huerta AR^[a], Pérez Rus GR^[a], Sánchez Ramírez J^[a], Kwon M^[a], Corral J^[b], Martínez-Martínez I^[b], Ordóñez A^[b], Gómez-Pineda A^[a], Díez-Martín JL^[a]

^[a]Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^[b]Centro de Hemodonación. Universidad de Murcia

P-279

Introducción: La deficiencia congénita de antitrombina (AT) es la trombofilia con mayor predisposición trombótica. Existen dos tipos de deficiencia: tipo I, afecta los niveles antigénicos y funcionales circulantes de AT y tipo II, con niveles antigénicos normales pero actividad reducida. La variante Budapest 3 (Leu99Phe) es de tipo II con afectación del dominio de unión a la heparina, presenta un riesgo trombótico moderado/bajo en heterocigosis y es de las únicas variantes descritas en homocigosis. Los pocos casos descritos en homocigosis se asocian con muy alto riesgo trombótico venoso y arterial desde edad temprana y en ocasiones tromboembolismos mortales. Presentamos las características clínicas de 2 casos en una misma familia con déficit de AT Budapest 3 (Leu99Phe) en homocigosis:

1) Propósito: Mujer de 32a diagnosticada en 2003 de trombosis venosa profunda bilateral femoral, iliaca y vena cava inferior espontánea. Mantiene anticoagulación oral (ACO) indefinida. El estudio de trombofilia detectó una severa reducción de la actividad de AT de 20% (normal 80-120%). En el 2008 tuvo su primera gestación que se completó sin complicaciones trombóticas gracias a la profilaxis antitrombótica. Destacamos que presentó resistencia a la profilaxis con enoxaparina, a pesar de administrar concentrados de AT, requiriendo heparina sódica i.v., dicumarínicos y un manejo excepcional de la anticoagulación en el embarazo.

2) Hermano varón 37a con ictus isquémico vertebro-basilar, TAC craneal con infartos cerebrales múltiples silentes diagnosticado en 2006. Su actividad anti-FXa fue del 30%, mantiene ACO indefinida. El análisis molecular de la propósitos y su hermano reveló una mutación puntual responsable del cambio Leu99Phe en homocigosis compatible con deficiencia tipo II con defecto de unión a heparina. Los antecedentes familiares no refieren aparente consanguinidad; el padre con tromboembolismo pulmonar a los 47a, aún no estudiado, la madre con 8 embarazos sin antecedentes trombóticos pero con deficiencia leve de AT, como otros 2 hermanos, están pendientes del estudio molecular.

Conclusiones: Existen sólo 6 casos descritos con deficiencia homocigota de AT Leu99Phe, con muy severa clínica trombótica (incluso en el periodo neonatal y con consecuencias fatales) y sólo 2 embarazos exitosos. Los 2 casos de este estudio se caracterizan por aparición de episodios trombóticos relativamente tardía. La caracterización de este tipo de deficiencias de AT es relevante para una correcta profilaxis y tratamiento. El uso aislado de heparina debe descartarse por ineficaz, y requiere la terapia sustitutiva con concentrados de antitrombina. Debido al inicio temprano y la severidad de los episodios trombóticos es recomendable ACO indefinida tras el primer episodio trombótico y se discute si introducir ACO incluso en portadores homocigotos asintomáticos.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE TROMBOFILIA EN MUJERES REMITIDAS DESDE LA CONSULTA DE ESTERILIDAD. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Martínez Pons P, Clavel JM, Mas Esteve M, García Navarro I, Marco J, García Boyero R, Donato E, Mas Ochoa MC, Escolá A, Gozalbo T, Amela J, Cañigral G

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón

P-278

Introducción: Los estados trombofílicos son la tendencia del organismo al desarrollo de trombosis. Durante el embarazo el estado protrombótico se ve incrementado por la preparación del cuerpo de la mujer para disminuir la hemorragia durante el parto. Este estado además de incrementar el riesgo de trombosis se ha visto implicado en la aparición de patología obstétrica.

Objetivo: Analizar los resultados de los estudios de trombofilia en mujeres con problemas obstétricos y/o con antecedentes personales y/o familiares de trombosis en nuestro entorno asistencial.

Material y métodos: Revisión de la historia obstétrica (embarazos, abortos, ectópicos y partos), la historia de trombosis personal y familiar y el estudio de trombofilia en un total de 40 mujeres remitidas desde la consulta externa de esterilidad entre los años 2005 y 2008. El estudio biológico y genético de trombofilia incluía: APTT, TP, TT, fibrinógeno, anticoagulante lúpico, ACA, antitrombina III, prot. C, prot. S libre y total, RPCA, homocisteína basal, factor VIII, factor XII y estudio genético para las mutaciones factor V Leiden, G20210A del gen de la protrombina y gen de la MTHFR.

Resultados: Las 40 pacientes estudiadas presentaban una mediana de edad de 34 años y una mediana de 3 abortos. El 47% eran de procedencia extranjera. El 47,5% (19) tenían un estudio de trombofilia normal, el 37,5% (15) presentaban alteraciones trombofílicas, y el 15% (6) no fueron valoradas por estudios incompletos. La distribución de las alteraciones de trombofilia encontrada fue: Ac. anticardiolipina 33,7% (5); homocigosis MTHFR 26,6% (4); heterocigosis MTHFR 20% (3); FV Leiden 13,3% (2) y anti-beta-2-glicoproteína 6,6% (1).

Conclusiones: 1) Destaca la alta incidencia de anticuerpos anticardiolipina positivos (12,5%) y la baja incidencia de la mutación para FV Leiden (5%), que contrasta con la bibliografía existente. El alto porcentaje de pacientes inmigrantes podría justificar estos resultados. 2) La detección de estos estados de hipercoagulabilidad es fundamental para instaurar las terapias profilácticas adecuadas que en esta área ginecológica se demuestran altamente eficaces. La instauración de profilaxis con heparina de bajo peso molecular en el grupo de pacientes con estudio de trombofilia normal va a ser motivo de un análisis.

ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS IL-1 BETA -551 C/T E IL-1A -889 C/T EN UN GRUPO DE PACIENTES CON ECVI

Moreno VP, García-Raso A, Mata R, Callejas C, Román A, Serrano C, Llamas P

Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

P-280

La enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVI) es una entidad multifactorial. La expresión de citoquinas inflamatorias como la interleuquina-1 (IL-1) en el cerebro se incrementa durante los primeros pasos del infarto cerebral, y constituye la base de la activación de la cascada de inflamación durante la formación de la placa de ateroma. Los polimorfismos en IL-1 beta -511 C/T (IL-1B) e IL1A -889 C/T alpha (IL-1A) se han descrito en distintas enfermedades inflamatorias y se han relacionado con niveles elevados de ambas citoquinas.

Objetivo: Estudio caso-control para analizar el riesgo de ECVI asociado a los polimorfismos, IL-1B -551 C/T, e IL-1A -889 C/T.

Pacientes y métodos: Se analizaron 138 pacientes diagnosticados de ECVI (75 mujeres y 68 varones), edad media 73,0 ± 14,2 años, emparejados por edad (± 5 años) y sexo con un grupo control (70,0 ± 13,7 años) sin antecedentes trombóticos. En cada grupo se recogieron datos de HTA, DM, dislipemia, tabaquismo. Los polimorfismos se analizaron mediante PCR-RFLP.

Resultados: Todos los factores de riesgo analizados fueron más frecuentes en pacientes que en controles siendo la HTA (p: 0,092), y la DM (p: 0,009) los más prevalentes. El tipo de ictus más frecuente fue el aterotrombótico (16,3%) seguido de los ictus de causa inusual y los indeterminados (14,9%), los ictus lacunares (7,3%) y los cardioembólicos (9,4%). La distribución de los genotipos para ambos polimorfismos fue similar en pacientes y controles. En relación con el polimorfismo IL-1B -551 C/T (genotipos TT vs. CT+CC) las diferencias no resultaron significativas (p = 0,25; OR: 1,25; IC95%: 0,73-2,14). Al analizar el polimorfismo IL-1A -889 C/T (genotipos TT vs. CT+CC) no se encontraron diferencias significativas (p = 0,56; OR: 0,96; IC95%: 0,37-2,50). Al estudiar la relación de los polimorfismos con los factores de riesgo vascular, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los casos.

Conclusión: No se encuentra asociación de los polimorfismos IL-1 beta -511 C/T (IL-1B) e IL1A -889 C/T alpha (IL-1A) en la población estudiada. Sería conveniente, a la luz de la bibliografía existente, ampliar el estudio a un mayor número de sujetos.

Beca Fundación Conchita Rábago. Estudio financiado por la Fundación Mutua Madrileña.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ASOCIADA A CÁNCER
P-281

 Reverter JC^[a], Font C^[b], Monteagudo J^[a], Espinosa G^[c], Visa L^[b], Cervera R^[d], Gascón P^[b], Tàssies D^[a]

 Servicio de ^[a]Hemoterapia y Hemostasia, ^[b]Oncología Médica y ^[c]Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) se han descrito en los pacientes con cáncer, aunque su frecuencia en los distintos estudios ha resultado variable. Los pacientes con cáncer presentan asimismo con frecuencia enfermedad tromboembólica venosa (ETV), pero no se conoce la relación de la ETV con los AAF en éstos pacientes ni las implicaciones pronósticas que los AAF pudieran tener en ellos.

Objetivo: Determinar la prevalencia de AAF en pacientes con cáncer y ETV y evaluar si su presencia determina un curso clínico diferente en estos enfermos.

Pacientes y métodos: Se reclutaron prospectivamente 218 pacientes consecutivos con cáncer y ETV diagnosticados y tratados en un Servicio de Oncología Médica entre mayo de 2006 y diciembre de 2007. Asimismo se reclutaron 218 controles sanos emparejados por edad y sexo sin enfermedades autoinmunes, trombosis o historia de abortos de repetición y 98 pacientes con cáncer en estadios avanzados y duración prolongada que no habían presentado episodios de trombosis. Los episodios de trombosis se confirmaron por métodos objetivos en todos los casos. El anticoagulante lúpico (AL) se determinó siguiendo las recomendaciones del Subcommittee para la Estandarización del Anticoagulante Lúpico de la ISTH. Los anticuerpos anticardiolipina (ACA) y los anti-beta-2-glicoproteína I (AB2GP) se midieron por ELISA comerciales. Se obtuvo una segunda muestra para valorar la persistencia de los AAF a los tres meses en aquellos pacientes que continuaban vivos.

Resultados: No hubo diferencias en los pacientes con cáncer con y sin ETV en edad, sexo o localización del tumor. Tuviron un embolismo pulmonar el 31,2% de los enfermos. El 5,0% de los pacientes había tenido un episodio previo de ETV y el 45,4% habían tenido un desencadenante para la ETV. Presentaron AAF 20 pacientes con cáncer y ETV (9,2%), lo que fue significativamente superior a la prevalencia registrada en pacientes con cáncer sin ETV y en controles sanos (0% en ambos, $p < 0,005$). Los AAF hallados con más frecuencia fueron los ACA (en 18 pacientes, 8,3%; de los que fueron de clase IgG 17 de ellos), seguidos del AL (en 10 pacientes, 4,6%) y de los AB2GP (en 6 pacientes, 2,8%). No hubo diferencias en las características clínicas ni en los factores predisponentes en los pacientes con AAF con respecto a los restantes enfermos con cáncer y ETV. Solo uno de los pacientes con AAF había tenido una trombosis previa. Los AAF persistieron a los tres meses en 4 (28,6%) de los 14 pacientes en que se pudo realizar la segunda determinación. Durante la evolución presentaron una nueva trombosis 4 (20,0%) de los pacientes con AAF y 31 (15,7%, NS) de los pacientes sin AAF.

Conclusiones: Los pacientes con cáncer y ETV tienen una prevalencia alta de AAF, pero estos no parecen persistir a los tres meses. Aunque los AAF podrían identificar un grupo de pacientes con cáncer con mayor probabilidad de ETV, su presencia no modifica el curso clínico de la misma.

ESTUDIO DE TROMBOFILIA EN DONANTE Y RECEPTOR DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA PORTAL Y TROMBOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA
P-283

 Ayala R, Grande S, Bustelos R, Martínez López J, Martín MA, Toledo T, Abradelos M, Moreno A, Menéu JC, Moreno E, Ribera C
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: La TVP es una complicación bien conocida de los estadios avanzados de cirrosis hepática, y su incidencia varía de 2-26% en las diferentes series. La TAH postrasplante hepático también es una complicación frecuente (4-11%) que se relaciona fundamentalmente con la técnica.

Objetivos: El objetivo de nuestro trabajo es estudiar los factores trombofílicos relacionados con la presencia de TVP en el momento del trasplante (tx) y los factores asociados al desarrollo de TVP y TAH postrasplante.

Pacientes: Receptores: Se han estudiado 292 receptores y el momento del estudio fue a los 16,7 meses postrasplante de media (rango: 1-63 meses). **Donantes:** 41 injerto de vivo con una mediana de edad de 32 años (rango: 19-52) y 251 injerto cadáver. La mediana del periodo de seguimiento fue de 38,2 meses (mediana: 0,23-70 meses). Se han revisado las historias clínicas y se ha interrogado a los receptores sobre factores de trombofilia asociados.

Métodos: Tanto en el donante como en el receptor se han llevado a cabo estudios genéticos de la mutación Leiden del factor V (FV Leiden) y de la mutación G20210A del gen de la protrombina (FII G20210A). En el receptor, además, se realizaron determinaciones de recuento de plaquetas, tiempo (T) de protrombina, T de tromboplastina parcial activada, T de trombina, fibrinógeno, antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS), resistencia a proteína C activada, factor VIII (FVIII), estudio de anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM (ACA) y homocisteína.

Resultados: Trombosis pretrasplante en el 19,2% (TVP 16,2% y trombosis postrasplante en el 12,1% (TVP 1,2% y TAH 9%). Retrasplante en el 10,3%, de los cuales el motivo es trombosis en el 38,8%. Factores asociados a **trombosis pretx:** historia familiar de trombosis ($p = 0,013$), tumores asociados ($p = 0,039$) y no se asocia con ningún otro factor clínico predisponente. De los parámetros analizados la trombosis pretx sólo muestra asociación directa con los niveles de FVIII del receptor (OR: 1,010; $p = 0,001$). Factores asociados a **trombosis postx:** receptor infantil ($p = 0,001$), motivo de tx (más frecuente en causas tumorales e inmunes, $p = 0,001$), no se asocia con ningún factor predisponente trombofílico recogido, y de los parámetros analizados sólo hemos encontrado asociación directa con los niveles de plaquetas del receptor. Los factores genéticos del donante no han influido en el desarrollo de trombosis postrasplante.

Conclusiones: No se ha demostrado influencia de la mayoría de los factores genéticos y funcionales estudiados en el desarrollo de las trombosis asociadas a los pacientes trasplantados hepáticos.

RELACIÓN DE LOS NIVELES DE TAFI (THROMBIN ACTIVABLE INHIBITOR) Y POLIMORFISMOS DEL GEN DEL TAFI CON LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN LAS GESTANTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO
P-282

 Tàssies D^[a], Martínez MA^[a], Monteagudo J^[a], Espinosa G^[c], Cervera R^[d], Carmona F^[b], Balasch J^[b], Reverter JC^[a]

 Servicio de ^[a]Hemoterapia y Hemostasia, ^[b]Ginecología, Obstetricia y Neonatología, y ^[c]Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

En las gestantes con síndrome antifosfolipídico (SAF), las alteraciones de la fibrinolisis pueden ser causa de malos resultados obstétricos. El TAFI es un importante inhibidor de la fibrinolisis cuyos niveles están en buena parte determinados genéticamente. La modificación de los niveles de TAFI en las gestantes con SAF podría ser en parte responsable de los malos resultados obstétricos que presentan dichas pacientes.

Objetivo: Evaluar en embarazadas con SAF los niveles de TAFI a lo largo de la gestación y los polimorfismos del gen del TAFI y determinar su relación con los resultados obstétricos.

Pacientes y métodos: Se reclutaron en un estudio prospectivo 225 gestantes que tuvieron el parto en la semana 26 o posteriores. Se incluyeron en un grupo de estudio (Grupo 1) con 75 gestantes con SAF y dos grupos control: el Grupo 2, que incluyó 75 gestantes sanas emparejadas en edad con las pacientes con SAF; y el Grupo 3, que incluyó 75 gestantes diagnosticadas de preeclampsia grave (PEG) o de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Las gestantes de los Grupos 2 y 3 eran negativas para anticuerpos antifosfolipídicos. El TAFI antigénico y el TAFI funcional se midieron en las mujeres de los Grupos 1 y 2 en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación y a las 8-10 semanas post-parto, y en las del Grupo 3 en el momento del diagnóstico de PEG o de RCIU y a las 8-10 semanas post-parto. Se determinaron por PCR en las mujeres de los tres grupos los polimorfismos del gen del TAFI Ala147Thr y TAFI+1542C/G, relacionados con los niveles plasmáticos de TAFI.

Resultados: Se observó una correlación lineal significativa entre los niveles de TAFI antigénico y de TAFI funcional en los tres grupos de gestantes. En las mujeres de los Grupos 1 y 2 se observó un incremento progresivo de los niveles de TAFI a lo largo de la gestación que retornaron a valores normales en la muestra post-parto. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en las muestras de tercer trimestre ni en las post-parto. Las frecuencias alélicas de los polimorfismos del gen del TAFI evaluados fueron similares entre los tres grupos. Los niveles de TAFI antigénico y de TAFI funcional fueron los esperados para cada uno de los alelos. Entre las pacientes con SAF los niveles de TAFI antigénico y de TAFI actividad en las 12 gestaciones que finalizaron con un mal resultado obstétrico (trombosis materna, muerte fetal después de la semana 26, PEG o RCIU) fueron similares a los de aquellas gestaciones con un buen resultado obstétrico.

Conclusiones: Los niveles de TAFI se incrementan a lo largo de la gestación de forma similar en las pacientes con SAF y en las controles. No parece haber relación entre los niveles plasmáticos de TAFI antigénico o de TAFI funcional y los malos resultados obstétricos en las pacientes con SAF.

Financiado en parte por ayudas FIS P1050026 y P1020711.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y ESQUÍ ALPINO: PRIMERA DESCRIPCIÓN DE UNA POSIBLE NUEVA ASOCIACIÓN
P-284

Lecumberri R, García-Muñoz R, Rodríguez-Otero P, Panizo E,

Pegenaute C, Panizo C, Páramo JA

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad compleja de naturaleza multifactorial, resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. En su fisiopatología intervienen el estasis venoso, estados de hipercoagulabilidad, así como otros factores predisponentes (hipoxia, deshidratación, etc.). En el esquí alpino con frecuencia existe estasis venoso debido a la presión de las botas, deshidratación moderada secundaria al esfuerzo físico e hipoxia secundaria a la altitud en montaña.

Pacientes: Describimos por primera vez 3 episodios de TEV desarrollados poco después de la práctica del esquí alpino en 3 pacientes sin otros factores de riesgo trombotico conocidos. Se trata de 2 pacientes varones y 1 mujer con edades comprendidas entre los 32 y los 51 años. Los síntomas aparecieron entre el primer y el sexto día tras la práctica del esquí. En 2 casos el diagnóstico fue de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, mientras que un paciente sufrió un embolismo pulmonar masivo. La evolución clínica fue favorable en todos los casos con el tratamiento anticoagulante pautado. Curiosamente, en el estudio de trombofilia realizado posteriormente, los 3 pacientes resultaron portadores heterocigotos de la mutación G20210A de la protrombina. Este hecho viene a resaltar la importancia de la interacción genética en la patogénesis del TEV (como también se ha demostrado para las trombosis asociadas a viajes de larga duración).

Conclusiones: Sugerimos, por primera vez, una posible asociación entre el TEV y la práctica del esquí alpino, con muchas similitudes al TEV secundario a viajes de larga duración. Esta posible asociación debería ser confirmada mediante oportunos estudios epidemiológicos. En cualquier caso, ciertas medidas profilácticas generales podrían ser de utilidad: alinear las ataduras de las botas mientras se sube por los remontes para facilitar el retorno venoso, asegurar una suficiente ingesta de líquidos y evitar esquiar durante más de 3-4 horas sin realizar ningún descanso.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL. DESCRIPCIÓN DE 13 CASOS

Beltrame L, Balda I, Perera M, Rodríguez C, Gómez T, Molero T
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria
 Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

P-285

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), considerada tradicionalmente como causa infrecuente de ACV, es en la actualidad, gracias al desarrollo de técnicas de imagen (RNM), responsable de mayor número de casos de lesión cerebral.

Evaluamos las circunstancias clínico-biológicas de 13 pacientes que acudieron a Urgencias en los últimos 6 años, con signos de hipertensión intracraneal y diagnosticados de TSVC por RNM. Fueron 9 mujeres (69%) y 4 varones de edades comprendidas entre los 22 y los 45 años. Ninguno de los pacientes evidenció signos clínicos o biológicos de vasculitis a SAF; 5 de las mujeres tomaban tratamiento anticonceptivo oral, y en 3, el evento ocurrió en el puerperio; los 4 varones carecían de factores de riesgo cardiovascular. A 10 de los 13 pacientes se les realizó estudio de trombofilia incluyendo determinación de AT, PrC, PrS, rPCA, homocisteinemia FV Leiden, FII G20210A y MTHFR. En 3 mujeres se evidenció la mutación G20210A del FII (una homocigota), y en otra, deficiencia de PrS de tipo II; en 5 pacientes se evidenció MTHFR (1 homocigota) con homocisteinemia normal. La mayoría de los pacientes recibieron heparinoterapia y AVK. Ninguno de los pacientes falleció; en 2 pacientes con recanalización parcial persiste una hipertensión intracraneal, y en otros 2 crisis comiciales.

Si la historia natural de la TSVC imita la TVP, deberían ser aplicadas las mismas medidas terapéuticas. La prevalencia de trombofilia difiere de la hallada en TVP, lo que puede aportar información sobre los mecanismos que gobiernan la localización de la trombosis venosa.

La TSVC es una situación clínica dramática que afecta a mujeres jóvenes debido a gestación puerperio, uso de ACO o portadores de trombofilia. El pronóstico en general es favorable aunque en el 10-15% de los pacientes puede persistir una discapacidad. La principal causa de muerte es la herniación transtentorial.

Los infartos cerebrales venosos se caracterizan por tener más edema y menos necrosis, lo que explica que el potencial de recuperación sea mayor que en los infartos arteriales, y el riesgo de hemorragia, menor. El tratamiento deberá ser iniciado inmediatamente tras el diagnóstico, siendo la heparina el antitrombótico de primera línea incluso en pacientes con lesiones hemorrágicas parencimales, lo que con frecuencia dificulta la toma de decisiones terapéuticas. Dado que la experiencia de TSVC es relativamente pequeña, presentamos nuestros datos y revisión de la literatura.

MANEJO DEL TRATAMIENTO CON WARFARINA ANTES DE CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA

Cuadrón MD, Yagüe N, Santamaría A, Martí E, Souto J, Mateo J, Fontcuberta J
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

P-286

Introducción: Con frecuencia, los pacientes sometidos a CMA reciben antagonistas de la vitamina K (AVK). La warfarina tiene una semivida más larga que el acenocumarol, y el retorno a INR adecuados para cirugía es más lento tras la supresión. Hemos realizado un estudio observacional prospectivo para establecer una pauta de manejo de warfarina previo al procedimiento y establecer su eficacia y seguridad.

Pacientes y métodos: Incluimos 91 pacientes, desde abril de 2003 hasta marzo de 2008, 42 hombres y 49 mujeres. La edad media fue 72 años (rango: 31-86 años). La pauta del manejo preoperatorio consistió en:

Días	-9 a -5	-5 y -4	-3	-2	-1	0
Manejo	INR	Suspender warfarina	Hibor® 3,500 UI/s.c/día	Hibor® 3,500 UI/s.c/día	Hibor 3,500* UI/s.c/día + INR	CMA

Se realizó INR los días -9 al -5 previo a la CMA y el día -1 para confirmar un valor óptimo para poder realizarla. Si INR \leq 1,6 en el día -1, no se contraindicaba el procedimiento. Si INR $>$ 1,6 se recomendaba vitamina K para revertir el efecto de la warfarina, realizándose la CMA en el caso de lograr unos valores adecuados.

En 85 pacientes el rango terapéutico era de 2-3, excepto en 5, en que era 2,5-3,5, y en otro, de 3,5-4,5. La indicación más frecuente de TAO fue fibrilación auricular aislada o embolígena, y el tipo de CMA fue bastante heterogéneo (p. ej.: cataratas, videocolonoscopia, biopsias en piel, mama, hemiiorrafias, etc.).

Resultados: En 88 pacientes se objetivó un INR \leq 1,60 (rango: 0,9-1,6) en el día -1. Tres de ellos presentaron un INR prequirúrgico $>$ 1,6 por error en la pauta recomendada, por lo que hubo que administrar vitamina K oral previo a la intervención quirúrgica. En un paciente se suspendió la CMA por INR 2,2.

Conclusión: Esta pauta de manejo prequirúrgico de la warfarina, que consistió en la suspensión de tratamiento en los 5 días previos a la CMA, permitió llevar a cabo la CMA en la mayoría de los pacientes. Por ello, parece una pauta segura y eficaz, que permite realizar la CMA sin necesidad de realizar un INR preoperatorio, aunque dicha pauta y actitud terapéutica deberá ser valorada individualmente en cada paciente, según INR previo y tipo de dosificación de warfarina.

LA INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE VKORC1 Y CYP2C9 EN EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON ACENOCUMAROL

Hermida J^[a], Nantes O^[b], Alonso A^[c], Zozaya J^[b], Montes R^[d]
^[a]Laboratorio de Trombosis y Hemostasia. CIMA de la Universidad de Navarra. ^[b]Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. ^[c]Division of Epidemiology and Community Health. School of Public Health. University of Minnesota. Minneapolis. MN (USA)

P-287

Introducción: Los polimorfismos -1639G > A del gen VKORC1 y 2C9*2 y 2C9*3 del gen CYP2C9 se han asociado con un aumento de la sensibilidad al acenocumarol. Sin embargo, su papel en la hemorragia digestiva, la complicación grave más frecuente del acenocumarol, no se ha estudiado. En este estudio analizamos el riesgo de hemorragia digestiva asociado con estos polimorfismos y cómo se modifica con las dosis de acenocumarol y el uso de otros fármacos.

Métodos: 89 pacientes anticoagulados que acuden al hospital por hemorragia digestiva. El grupo control está formado por 177 pacientes en tratamiento con acenocumarol sin complicaciones hemorrágicas, de la misma edad, sexo y raza. Se determinó la presencia de los tres polimorfismos mediante amplificación y digestión con enzimas de restricción. Se determinó el INR y se recogió información sobre las características clínicas y consumo de fármacos. Comparamos las características clínicas entre casos y controles mediante la t de Student o la Chi². Se calculó la odds ratio (OR) como medida del riesgo de hemorragia mediante regresión logística condicional ajustando por edad, sexo y tiempo bajo tratamiento anticoagulante.

Resultados: El INR y el tiempo bajo tratamiento anticoagulante fue significativamente más alto en los casos (p < 0,0001 y p < 0,002). La dosis de acenocumarol, el consumo de aspirina y los fármacos que pueden interferir con el metabolismo del acenocumarol no fueron diferentes en casos y controles. Ninguno de los polimorfismos constituyó un factor de riesgo importante de hemorragia digestiva. Sin embargo, los pacientes que portaban al menos uno de los polimorfismos tenían un alto riesgo de hemorragia digestiva si, simultáneamente, presentaban alguno de estos factores: una dosis semanal de acenocumarol mayor de 15 mg [OR ajustada = 4,19 (1,59-11,04)]; consumo de amiodarona [OR ajustada = 9,97 (1,75-56,89)] o consumo de aspirina [OR ajustada = 8,97 (1,66-48,34)]. El consumo de estatinas se asoció con menor riesgo de hemorragia [OR ajustada = 0,50 (0,26-0,99)].

Conclusiones: El riesgo de hemorragia digestiva durante el tratamiento con acenocumarol en pacientes con alguno de los polimorfismos estudiados aumenta notablemente cuando se consumen más de 15 mg de acenocumarol por semana, y con el uso de aspirina o amiodarona. La determinación de estos polimorfismos podría ser útil en los pacientes anticoagulados que deban recibir tratamiento con aspirina o amiodarona.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

EFFECTO DE LOS NIVELES DE DESCOAGULACIÓN SOBRE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA EN PACIENTES TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES

P-288

Tolosa A^[a], Pujol-Moix N^[b], Montserrat J^[b], Buil A^[b], Borrell M^[b], Vallvé C^[b], Souto J^[c], Fontcuberta J^[b]

^[a]Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

^[b]Unitat d'Hemostàsia i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Introducción: En la práctica clínica se observan pacientes tratados con anticoagulantes orales (TAO) que, aun estando en rango terapéutico, presentan episodios hemorrágicos mucocutáneos. Una posible explicación sería que la menor cantidad de trombina formada daría una menor activación plaquetaria. Dado que una de las funciones de la trombina consiste en activar la liberación de factor von Willebrand (FvW) desde el endotelio, la disminución de trombina derivada del TAO podría también reducir los niveles de FvW.

Objetivo: Evaluar el posible efecto inhibidor del TAO sobre la función plaquetaria.

Pacientes y métodos: Se ha realizado un estudio aleatorizado de casos y controles. Los pacientes eran mayores de 40 años, con fibrilación auricular, en TAO con antagonistas de la vitamina K, y clasificados en grupos según el rango de INR: I = INR 1,3-1,9; II = INR 2-3; III = INR 3,1-3,9; IV = INR > 3,9. En cada grupo había 10 pacientes, 5 hombres y 5 mujeres, con un total de 40. Los controles fueron 20 individuos de las mismas características, sin TAO. A todos los pacientes se les analizó la función plaquetaria con el PFA-100, cartuchos de colágeno-epinefrina (PFA-EPI) y de colágeno-ADP (PFA-ADP), y, además, hemograma y FvW.

Resultados: Los tiempos medios de oclusión del PFA-100 para ambos cartuchos, aun estando dentro de la normalidad, se encontraron relativamente prolongados en los pacientes (PFA-EPI: 135 s, DS: 48,5; PFA-ADP: 96 s, DS: 27,4) respecto a los controles (PFA-EPI: 113 s, DS: 32,7; PFA-ADP: 85,5 s, DS: 11,5). En la población de pacientes se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el FvW y el PFA, para ambos cartuchos. En una regresión lineal, con el PFA-ADP como variable dependiente, se observó una asociación lineal positiva con la INR, estadísticamente significativa. Al establecer como variable dependiente el PFA-EPI, también se observó una asociación lineal pero no estadísticamente significativa.

Conclusiones: 1) Los anticoagulantes orales disminuyen el funcionalismo plaquetario, conduciendo a una prolongación estadísticamente significativa del PFA-ADP, pero no estadísticamente significativa del PFA-EPI, por lo que sería necesario confirmar los resultados en un mayor número de casos. 2) La correlación inversa entre los tiempos de oclusión del PFA y los niveles de FvW sugiere que la disminución de la función plaquetaria observada sería más probablemente causada por un efecto indirecto de la escasez de trombina sobre la liberación de FvW desde el endotelio que por un efecto directo sobre la activación plaquetaria. 3) En cualquier caso, la acción del TAO sobre la función plaquetaria es tan mínima que no sobrepasa los límites de la normalidad y, por tanto, no se puede considerar un problema relevante en los pacientes anticoagulados.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON ACENOCUMAROL EN PACIENTES MAYORES DE 85 AÑOS: ANÁLISIS COMPARATIVO CON ANTICOAGULADOS DE 60 A 70 AÑOS DE EDAD

P-290

Machado P^[a], Raya JM^[a], Pérez LM^[a], Martín T^[a], Morabito L^[a], González del Castillo LM^[a], Pérez SR^[a], Jiménez A^[b], Brito ML^[a], Hernández-Nieto L^[a], Rodríguez-Martín JM^[a]

^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia; ^[b]Unidad de Investigación.

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Introducción: Se ha postulado que el TAO en pacientes ancianos conlleva un mayor riesgo hemorrágico debido fundamentalmente a una mayor frecuencia de enfermedades concurrentes y de interacciones farmacológicas, y a un peor control ambulatorio (dependencia de otras personas, niveles más bajos de comprensión de las pautas, etc.).

Objetivo: Analizar las características del TAO en un grupo amplio de pacientes mayores de 85 años, y compararlos con las de un grupo control de edad comprendida entre 60 y 70 años.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado un grupo de 58 pacientes que iniciaron TAO por encima de 85 años (edad media de inicio: 88,6 años; extremos: 86-95) y un grupo de 91 pacientes con edad de inicio entre 60 y 70 años (edad media: 63,3; extremos: 60-70), este último escogido de forma aleatoria. Dado que en el grupo de mayores de 85 años no existían portadores de prótesis cardíacas, sólo hemos incluido pacientes cuya indicación de TAO contemplara un rango de INR entre 2,0 y 3,0. Las indicaciones más frecuentes en mayores de 85 años fueron fibrilación auricular (FA) aislada (71%) o asociada a ACV isquémico (9%) o a cardiopatía coronaria (8%); en el grupo de 60-70 años, FA aislada (57%), asociada a ACV (10%) y a cardiopatía coronaria (2%). Recogimos en ambos grupos el tiempo de seguimiento por TAO (meses), el número de controles analíticos en este tiempo, la ratio número de controles analíticos (NC)/meses de seguimiento (MS), el valor medio de INR y de la dosis semanal de acenocumarol, el porcentaje de resultados de INR dentro del rango y la aparición de eventos hemorrágicos mayores (EHM) o trombóticos (ET) durante el TAO. Análisis estadístico: pruebas t de Student y Jonckhere-Terpstra.

Resultados: En la tabla siguiente se expresan los hallazgos principales (porcentajes o medias \pm desviación estándar):

Variable	Grupo 60-70 años (n = 91)	Grupo > 85 años (n = 58)	Valor de p
FA aislada (%)	57	71	0,09
Meses de seguimiento (MS)	24,7 \pm 12,2	21,6 \pm 12,4	0,14
Ratio NC/MS	1,08 \pm 0,23	1,09 \pm 0,22	0,79
INR medio	2,57 \pm 0,34	2,48 \pm 0,35	0,12
Dosis media semanal (mg)	17,07 \pm 7,65	12,47 \pm 4,89	< 0,001
INR en rango (%)	56 \pm 15	48 \pm 17	0,003
EHM	1 (hematoma subdural)	3 (hematoma subdural, ACV, metrorragia)	0,16
ET	Ninguno	Ninguno	0,30

Conclusiones: 1) Los pacientes mayores de 85 no necesitan una mayor frecuencia de controles analíticos, si bien el porcentaje de ocasiones en que el INR está dentro de rango es significativamente inferior en ellos. 2) La dosis media de acenocumarol necesaria para una anticoagulación adecuada es netamente inferior en los sujetos mayores de 85 años. 3) Aunque en este estudio preliminar encontramos que la incidencia de EHM o de ET es similar en ambos grupos, se requiere una casuística mayor para confirmar estos hallazgos.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL SOBRE EL FACTOR VON WILLEBRAND Y LA TROMBOMODULINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

P-289

Ferrando F^[a], Mira Y^[a], Vila V^[a], Martínez-Sales V^[a], Contreras MT^[a], Reganón E^[b]

^[a]Unidad de Hemostasia; ^[b]Centro de Investigación.

Hospital Universitario La Fe, Valencia

Introducción: La fibrilación auricular (FA) está asociada con un incrementado riesgo de embolia arterial. Este hecho hace aconsejable la administración de tratamiento antitrombótico en los pacientes con FA.

Objetivo: Analizar la función endotelial, inflamación y coagulación en pacientes con FA previo al inicio del tratamiento anticoagulante oral (TAO) y a los 3 meses.

Pacientes y métodos: Se han incluido 25 pacientes diagnosticados de FA, con indicación de TAO, a los que se les pautó acenocumarol. Los valores de referencia se han obtenido de un grupo de sujetos sanos de la misma edad y sexo que los pacientes. Las muestras de sangre de los pacientes se obtuvieron antes del inicio del TAO y a los 3 meses de tratamiento. Se han valorado los niveles circulantes de factor von Willebrand (FvW) y trombomodulina (TM) como marcadores de disfunción/daño endotelial, y los niveles de fibrinógeno (Fg), ácido siálico (AS) y proteína C reactiva (PCR) como marcadores de inflamación. Para valorar el efecto del TAO sobre la coagulación se analizó la generación endógena de trombina (GT) y el INR. Los resultados se han expresado como media \pm desvío estándar. La significación estadística de la diferencia de las medias se ha evaluado utilizando el test de Student. Para el estudio de correlación entre los marcadores se utilizó el test de Pearson.

Resultados: Los pacientes con FA, previo al inicio del tratamiento, mostraron incrementos significativos de FvW (75%), Fg (18%) y PCR (250%) en relación con los valores normales. A los 3 meses de tratamiento con acenocumarol se manifestó un incremento de FvW (202 \pm 25 vs. 239 \pm 75 %; p < 0,05) y de AS (51 \pm 7,5 vs. 62 \pm 6,4 mg/dL, p < 0,001) y una disminución de TM (25 \pm 35 vs. 10 \pm 5,5 ng/mL; p < 0,05). Los parámetros de coagulación analizados muestran una variación significativa como consecuencia del TAO (INR: 1 \pm 0,04 vs. 2,5 \pm 0,5; GT: 8,2 \pm 3,2 vs. 3,9 \pm 1,2) (p < 0,001). En el estudio de correlación, valorado en el grupo tratado con acenocumarol, se observa una asociación de los niveles de FvW con los de AS (r = 0,58, p < 0,05) y Fg (r = 0,64, p < 0,01). Sin embargo, esta asociación no se encuentra cuando se valora previamente al inicio del tratamiento.

Conclusión: Después de 3 meses de tratamiento con acenocumarol se observa, como efecto pleiotrópico, un incremento de FvW y una disminución de TM. Asociado a su efecto beneficioso de reducir la generación de trombina, este tratamiento produce con una alteración de la función endotelial como probable efecto de equilibrio ante la hipocoagulabilidad terapéutica.

Conselleria Sanitat, CVA-AP-157/08.

ANTICOAGULACIÓN ORAL EN PACIENTES MAYORES DE 90 AÑOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

P-291

Izquierdo I, Bonafonte E, Aulés Gavín O, Cernudella R

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Introducción: Diversos estudios han demostrado que la anticoagulación en pacientes mayores (estudios realizados sobre pacientes de más de 75 años) es segura y eficaz, disminuyendo en un 50% el riesgo de ictus y otros fenómenos tromboembólicos frente a pacientes tratados con antiagregantes. Además, el riesgo de sangrado se mantiene relativamente bajo.

Material y métodos: Estudio retrospectivos de pacientes de más de 90 años pertenecientes a nuestra área sanitaria, que están recibiendo tratamiento anticoagulante oral con Sintrom[®]. Estudiamos 113 pacientes en tratamiento anticoagulante oral con diferentes indicaciones: 90 pacientes (80%) diagnosticados de arritmia completa por fibrilación auricular o flutter auricular, de los cuales 25 asocian un episodio tromboembólico venoso al diagnóstico; 2 pacientes (1,8%) con prótesis valvular biológica; 14 pacientes (12,4%) trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar sin arritmia asociada, y los 7 pacientes restantes con diagnósticos varios como miocardiopatía o valvulopatías. De estos 113 pacientes, 17 (16%) han sufrido en algún momento un episodio hemorrágico leve, siendo solamente en 1 de ellos de gravedad: 17 leves (epistaxis, hematomas partes blandas leves, metrorragia, hemorragia digestiva leve) y sólo en 1 de ellos un cuadro hemorrágico grave (hemoperitoneo). Se han documentado además 3 pacientes que han sido diagnosticados de episodio tromboembólico (2 accidente cerebrovascular, 1 tromboembolismo pulmonar) durante el tratamiento con Sintrom[®]. En las 3 ocasiones estaban por debajo del rango terapéutico de anticoagulación.

Conclusiones: A pesar del sesgo en la recogida de datos, debido a posibles hemorragias no documentadas, podemos concluir, en nuestra experiencia, que la toma de anticoagulantes orales en pacientes de edades extremas (mayores de 90 años) es segura respecto a la aparición de problemas hemorrágicos, así como en la prevención de episodios tromboembólicos.

ESTUDIO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN FUNCIÓN DE SU ESTADO EN RANGO TERAPÉUTICO**P-292**Cesar JM, Avello ÁG, González VG, Delgado I, Laraña JG
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Objetivos: Uno de los criterios de calidad más empleados en el control de pacientes en TAO es el número de controles en rango. Aunque es de gran utilidad, no aporta datos sobre los enfermos. En este estudio prospectivo se analizó el número y las características de los pacientes según estuviesen o no dentro del rango terapéutico.

Pacientes y métodos: Se estudiaron de manera prospectiva desde octubre de 2007 a mayo de 2008 los INR de las visitas de una población de pacientes en TAO. Se consideraron los pacientes que tenían más de 3 visitas y se desestimaron las visitas de inicio o reinicio de TAO hasta estabilizar el INR. El rango terapéutico se consideró de 2,5 a 3,5 para las prótesis valvulares, y de 2 a 3 para el resto de los diagnósticos. El INR se realizó por punción capilar.

Resultados: Se atendieron 401 pacientes, entrando en el estudio 352 (174 varones) con una edad de $67,6 \pm 12,5$ años (19-94). Las indicaciones de TAO fueron fibrilación auricular (46%), prótesis valvular (26,4%), enfermedad tromboembólica venosa (10,2%), cardiopatía reumática (7,1%), miocardiopatía (3,1%), cardiopatía isquémica (2,6%), arteriopatía (2%) y otros (2,5%). Los pacientes recibieron una dosis media de acenocumarol de $13,7 \pm 7$ mg/semana administradas en 2.378 visitas (11,6 controles/paciente/año). El índice de visitas en rango fue de 65,9%, con un 19,4% por encima y un 14,7% por debajo. Solamente un 13,3% (47 pacientes) permaneció en rango durante el periodo de estudio, siendo 30 de ellos (63,8%) varones y necesitando 9,1 visitas/paciente/año. La edad ($69,9 \pm 11,4$) no difirió de la media del grupo, ni tampoco las necesidades de acenocumarol ($13,0 \pm 5,5$ mg/semana) pero sí se observó una menor representación de pacientes portadores de prótesis valvulares (6,3%). Hubo 1,2 episodios trombóticos/100 pacientes/año y 0,8 eventos hemorrágicos/100 pacientes/año; ninguno de ellos afectó al grupo que permaneció en rango. Entre el grupo con algún desajuste, 40 (27 mujeres) pacientes (11,4%) tuvieron al menos un 50% de controles fuera de rango ($61,3 \pm 11,8$), sufriendo 12,9 complicaciones/100 pacientes/año.

Conclusiones: Solamente un pequeño porcentaje de pacientes en TAO mantiene el rango terapéutico. Este grupo es de predominio masculino, con una menor participación de portadores de prótesis valvulares, y se mantiene libre de complicaciones. Existe otro pequeño grupo de predominio femenino con más de la mitad de visitas fuera de rango que sufre un alto índice de complicaciones.

ANÁLISIS DE TRES MODELOS DE GESTIÓN DEL CONTROL DE LA TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE ORAL EN EL DEPARTAMENTO 7 DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**P-294**Ferrando F, Contreras MT, Mira Y
Unidad de Hemostasia Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: De los 5 diferentes modelos de descentralización del paciente anticoagulado (documento de consenso 2002 de la AEHH y de la SETH), desde el año 2005 están implantados en nuestro Hospital Universitario La Fe (HULaFe), 3 de los mismos: autocontrol, descentralización en centros de salud (CS) con enfermería con validación por el hematólogo, y descentralización en CS con enfermería y seguimiento por médico de Atención Primaria (AP).

Objetivo: Una vez implantado el Plan de Mejora de la Accesibilidad de los Pacientes al Control del Tratamiento Anticoagulante Oral (TAO) en la Comunidad Valenciana establecida por la Agencia Valenciana de Salud - Dirección General d'Assistència Sanitària en el Departamento Sanitario 7 (Hospital Universitario La Fe), se ha procedido a analizar y comparar los modelos de descentralización del paciente con TAO con enfermería con o sin validación por el médico de AP y el modelo convencional de la consulta TAO del hospital.

Resultados: Mostramos los datos de un año completo (desde 1 de abril 2007 hasta 31 de marzo 2008) de la Unidad de TAO del hospital y de los CS con participación de enfermería y de los médicos de AP en el control (CS Manises) y de un CS con enfermería de AP y control centralizado por el hematólogo (CS Buñol).

Control de calidad punto a punto (visitas en rango) (01/04/07-31/03/08)							Frecuencias (01/04/07-31/03/08)	
CENTRO	Pacientes	N.º visitas	Visitas en rango			INR medio	Visitas/año por paciente	Intervalo medio inter control (semanas)
			N.º	%	Dosis media			
Grupo 1	CS Buñol	201	1.908	1.062	55,66	14,66	2,55	9,49
	CS Manises	198	1.836	1.020	55,56	15,43	2,51	9,77
Grupo 2	CS Manises "Els Xiprerets"	50	402	199	49,5	15,39	2,45	8,04
	CS Manises "El Carmen"	38	277	149	53,79	15,35	2,49	7,79
	CS MANISES	286	2.515	1.368	54,39	14,79	2,48	8,79
	Hospital La Fe	3.777	31.207	15.843	50,77	15,11	2,53	8,26
	Hospital La Fe (visitas n >= 3)	3.483	28.958	15.224	52,58	15,15	2,53	8,31
	Hospital La Fe (visitas n < 3)	3.394	27.512	14.744	53,59	15,2	2,53	8,11
	sin incidencias médicas (parcial)	4.406	40.834	20.791	51,55	15,15	2,53	9,15
	Total Departamento							

Conclusiones: Realizado el control de calidad punto a punto, apreciamos que el porcentaje de INR en rango de hipocoagulabilidad terapéutica es similar en los tres modelos, aunque debemos hacer varias observaciones: el % de pacientes que están en rango es discretamente superior en los CS descentralizados, hecho que se justifica porque la consulta en el hospital asume todas las incidencias médico-quirúrgicas, descompensaciones y complicaciones del paciente. Con independencia de que el control en CS sea realizado por el médico de AP o el hematólogo del hospital, a intervalo de intercontrol más corto, mayor número de pacientes se encuentran en rango de hipocoagulabilidad. El mayor número de visitas/año por paciente en los centros descentralizados, así como el mayor tiempo por paciente que dedica el médico de AP (3 veces superior) hacen que este modelo sea compatible con una buena gestión del control de TAO.

ESTUDIO PILOTO PARA EVALUAR EL GRADO DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE CON SINTROMAC-WEB: UNA HERRAMIENTA PARA EL TELECONTROL DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL**P-293**Ferrando F^[a], Mira Y^[a], Contreras MT^[a], Aguado C^[a], Vayá A^[a], Ivars P^[b]
^[a]Unidad de Hemostasia Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^[b]Grifols, S.A.

Objetivos: Realización de un estudio piloto para el diseño y elaboración de un cuestionario sobre el grado de satisfacción del paciente con tratamiento anticoagulante oral (TAO) por medio de la herramienta de telecontrol Sintromac-Web (SW).

Métodos: En una primera fase se llevó a cabo el planteamiento de las preguntas por parte de un grupo de expertos y se elaboró un cuestionario preliminar para el sistema de telecontrol y otro para el control convencional. Esta comparación es necesaria para efectuar la posterior validación del cuestionario del sistema de telecontrol. Los temas sobre los que se centraron las preguntas propuestas fueron: control del tratamiento, tiempo de espera para la realización de pruebas, tiempo de espera en la recepción de resultados, limitación de la vida diaria, afectación de la vida labora, afectación de la vida social, tiempo invertido, colaboración del servicio de atención primaria, información y entrenamiento recibidos, y sencillez y accesibilidad del software. Con estos cuestionarios se realizó un estudio piloto en 5 pacientes para validar el contenido de los mismos a nivel de grado de comprensión y de satisfacción.

Resultados: El cuestionario inicial para el estudio piloto constaba de 11 preguntas para valorar la satisfacción con el sistema de telecontrol y 11 con el convencional. Tras su cumplimentación, se decidió lo siguiente: se modificaron 5 preguntas del cuestionario inicial debido a la redacción (2 en el del sistema convencional y 3 en el de telecontrol), se eliminaron 5 preguntas (2 en el convencional: satisfacción respecto a los tiempos de espera y satisfacción de cómo el sistema ayuda a seguir el tratamiento correctamente; y 3 en el de telecontrol, esto es, satisfacción respecto a la información recibida por parte del personal de enfermería, satisfacción de tiempos de espera y satisfacción para seguir el tratamiento), y se añadió 1 pregunta respecto al uso del aparato de telecontrol. De esta manera, el cuestionario final quedó compuesto de 10 preguntas para cada sistema de control. Los pacientes del estudio piloto valoraron a su vez cada pregunta en una escala de 0 (nada satisfecho) a 5 (muy satisfecho), y adjudicaron 29,4 puntos al sistema convencional y 44,8 puntos al de telecontrol, en ambos cuestionarios sobre una puntuación máxima posible de 55.

Conclusiones: Se dispone de un cuestionario validado para el sistema de telecontrol SW. Los pacientes del estudio piloto muestran un alto grado de satisfacción con este sistema. En la actualidad está en curso un estudio longitudinal prospectivo con 100 pacientes para la validación final del cuestionario.

VALORACIÓN DEL CONTROL DE CALIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES EN EL ÁREA SANITARIA BAHÍA DE CÁDIZ TRAS SU DESCENTRALIZACIÓN A ATENCIÓN PRIMARIA**P-295**Cos Hóhr C, Jiménez Bárcena R, Bengochea ML, Romero González MM, Garrido Ruiz R, Rodríguez Martorell FJ
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción: En España 600.000 personas reciben tratamiento con anticoagulantes orales (TAO). Este crecimiento se relaciona con el envejecimiento de la población, con que la edad no es contraindicación, el aumento de indicaciones y la disminución del INR diana en ciertas patologías. Tradicionalmente el hematólogo controlaba este tratamiento, pero el aumento del número de anticoagulados ha requerido la aplicación de distintos modelos de descentralización. En el año 2005 el Servicio Andaluz de Salud emite un documento de descentralización del control del TAO a atención primaria (AP). En 2006, el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Puerta del Mar inició dicha descentralización, siguiendo instrucciones de la dirección del centro.

Objetivos: Finalizada la descentralización a AP del control del TAO, evaluamos el control de calidad clínico en cada uno de los centros.

Pacientes, material y métodos: El Hospital Universitario Puerta del Mar atiende a las poblaciones de Cádiz y San Fernando (225.000 hab.); de él dependen 11 centros de AP (CAP) y 2 centros periféricos de especialidades. Cuando iniciamos la descentralización a AP, se realizaban 200-250 controles de TAO/día; ya estaba descentralizada la extracción venosa. Anteriormente se había dotado a CAP de coagulómetros portátiles, y de sistema informático bidireccional centralizado. Hemos formado 57 MAP, en grupos de 2-4, jornadas de 4 horas durante 3-4 días, impartiendo conocimientos teóricos, prácticos y del sistema informático. Descentralizamos en el año 2005 5 CAP, en 2006 otros 5, y el 11.º en 2008.

Durante el año 2007 se han realizado 42.000 controles de TAO. Se encuentra descentralizado a AP un 70% de la población anticoagulada. El programa informático utilizado considera INR dentro de rango si está entre INR inferior y superior $\pm 0,20$. Realizamos el control de calidad mediante sección transversal de ficheros. La media de los porcentajes de INR dentro de rango de todos los centros es de 65,5% (58-78%).

Conclusiones: 1. El crecimiento de la población anticoagulada hace necesaria la descentralización de su control, debiendo adoptar cada área sanitaria el modelo que mejor se adapte a sus características. 2. Hematología debe participar en la toma de decisiones del modelo a seguir para garantizar el mantenimiento de la calidad del control del TAO. 3. La formación directa por parte del hematólogo de los MAP aporta calidad a este proceso.

CONTROL DE CALIDAD ASISTENCIAL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN ATENCIÓN PRIMARIA Y EN HOSPITALARIA

P-296

Orma E, Sancho E, Lloveras N, Salamero O, Grau J, Juncá J, Millá F, Roncalés FJ
*Servicio de Laboratorio-Hematología, ICO.
 Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)*

Introducción: En los 2 últimos años se ha iniciado el paso del control médico de los pacientes bajo TAO desde el hospital a los centros de atención primaria.

Dichos pacientes debían tener unos niveles de anticoagulación con unos INR entre 2 y 3, que los 2 últimos controles estuvieran dentro de rango y que aceptaran la derivación al centro de atención primaria (CAP).

En atención hospitalaria se realiza el inicio del TAO y su suspensión para realizar maniobras cruentas.

Los médicos de atención primaria reciben cursos teóricos de 1 hora y una estancia mínima de 2 días en la consulta TAO hospitalaria.

Objetivo: Demostrar que la calidad asistencial del TAO es plenamente satisfactoria y de calidad equivalente en asistencia primaria, después de recibir los médicos la formación adecuada y en permanente colaboración con los hematólogos de referencia.

Material y métodos: Se procede a realizar el control de calidad asistencial según el método de corte o sección transversal de ficheros propuesto por Loeliger y que valora si cada uno de los pacientes estaba o no dentro del margen terapéutico en el último control. Dicho método se realizó con el programa HyT de IZASA.

Este corte se realiza en todos los pacientes antes de la derivación y después de la misma discriminando entre atención hospitalaria y los distintos centros de primaria.

No se ha podido valorar por el momento el "tiempo dentro de rango" ni separar los inicios y suspensiones del TAO en el hospital.

Conclusiones: 1) El porcentaje de pacientes bajo TAO dentro de rango de INR es plenamente satisfactorio en los centros de asistencia primaria.

2) A pesar de no ser estadísticamente significativo, el menor porcentaje de pacientes dentro de rango en el hospitala después de la descentralización puede deberse a que no se derivan los pacientes más inestables y complejos y a la imposibilidad actual de discriminar los frecuentes inicios y suspensiones programadas del TAO.

3) Para evaluar correctamente la calidad asistencial del TAO sería conveniente realizar "el tiempo dentro de rango" y reflejar todos los episodios trombóticos y hemorrágicos.

4) Los datos confirman que procesos asistenciales compartidos entre atención primaria y atención hospitalaria, adecuadamente coordinados, permiten ofrecer niveles de calidad iguales o superiores a los pacientes.

CALIDAD DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN CANTABRIA: COMPARACIÓN ENTRE ATENCIÓN PRIMARIA Y HOSPITAL

P-298

Ruiz M^[a], González-Mesones B^[a], Pérez-Montes R^[a], Sedano C^[a], Núñez J^[a], Muruzábal M^[b], Iriondo A^[a]
*Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario Marqués de Valdecailla. Santander.
^[b]Hospital Comarcal de Sierrallana. Torrelavega (Cantabria)*

Introducción: En enero de 2007, se puso en marcha en la Comunidad Autónoma de Cantabria el control de TAO en pacientes de bajo riesgo tromboembólico y hemorrágico por los servicios de atención primaria (AP). Tanto la generalización de los coagulómetros portátiles como la formación de los médicos de atención primaria (MAP) han permitido la puesta en marcha de esta forma alternativa de control de TAO.

Objetivo: Estudio comparativo del control de TAO por MAP en una muestra de 100 pacientes, frente a un grupo de 50 pacientes de similares características demográficas y clínicas, controlados por el servicio de hematología.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 100 pacientes anticoagulados con acenocumarol, de bajo riesgo trombohemorrágico, con rango de INR 2-3, de los cuales, fibrilación auricular (FA): 82%, accidente cerebrovascular (ACVA): 15%, miocardiopatía dilatada (MC): 3%, controlados por los servicios de AP, frente a un grupo control de 50 pacientes y similares características demográficas y clínicas, rango de INR 2-3, de los cuales, FA: 72%, ACVA: 14%, MD: 6%, valvulopatía: 4% y embolismo: 4%, que cumplían criterios para ser descentralizados pero han sido controlados por el servicio de hematología a petición de su MAP o del paciente. Mediana de seguimiento de 10 meses en AP y 14 meses en control hospitalario.

Resultados: La calidad del seguimiento fue superior en el control hospitalario, respecto al grupo de AP (porcentaje de tiempo en rango: 93% vs. 68%, y porcentaje de INR en rango: 86% vs. 58%, p < 0,001).

Conclusiones: A la hora de valorar estos resultados, consideramos que en este grupo de pacientes de bajo riesgo, el control por hematología puede ser catalogado como excelente, y el control del grupo de AP, como bueno. Además de la influencia de factores como el tipo de muestra, capilar o venosa o coagulómetros, en el control hospitalario son pocas personas las que realizan todos los controles, mientras en AP son muchos médicos los que realizan el seguimiento, con la consiguiente variabilidad, y cada uno de ellos controlando pocos pacientes, por lo que la experiencia en el manejo siempre es menor.

En contrapartida, en AP la valoración global del paciente (situación clínica y psicosocial), así como el seguimiento en cuanto al cumplimiento de la toma del fármaco siempre será superior.

CONTROL DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS SERVICIOS DE ATENCIÓN PRIMARIA Y LOS SERVICIOS DE HEMATOLOGÍA HOSPITALARIOS DE CANTABRIA

P-297

Pérez-Montes R^[a], González-Mesones B^[a], Ruiz M^[a], Sedano C^[a], Núñez J^[a], Muruzábal M^[b], Iriondo A^[a]
*Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario Marqués de Valdecailla. Santander.
^[b]Hospital Comarcal de Sierrallana. Torrelavega (Cantabria)*

Introducción: El incremento del número de pacientes anticoagulados ha provocado la búsqueda de formas de control de TAO alternativas al control tradicional por los servicios de hematología. La estandarización de la razón internacional normalizada (INR), la generalización de los coagulómetros portátiles y la formación de los médicos de familia están permitiendo la descentralización y el control de estos pacientes por los servicios de atención primaria (AP).

Objetivos: Comparar en 200 pacientes anticoagulados la calidad del control de TAO en AP (periodo descentralizado), frente al control de esos pacientes por hematología (periodo pre-descentralización).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 200 pacientes anticoagulados con acenocumarol, con rango de INR 2-3, bajo riesgo trombohemorrágico y mediana de edad de 77 años (rango: 45-87). Se valoró la calidad del control de TAO de los pacientes realizado por hematología (mediana de seguimiento: 14 meses), frente al control de esos pacientes en el periodo posterior realizado en AP (mediana de seguimiento: 9,5 meses), mediante dos parámetros: porcentaje de tiempo en rango (PTR) y porcentaje de INR en rango (PIR).

Resultados: Tanto el PTR como el PIR fueron superiores en el periodo pre-descentralización (control hospitalario) (78% vs. 70%, y 72% vs. 61%, p < 0,001). No obstante, los resultados del periodo descentralizado (control por AP) se pueden catalogar como buenos, mostrando la mitad de los pacientes un porcentaje de tiempo en rango superior al 70%.

Conclusiones: En los primeros 18 meses de experiencia, el control de TAO en AP en nuestra comunidad ha sido bueno, mostrando la mitad de los pacientes un porcentaje de tiempo en rango superior al 70%. Estos datos apoyarían que el control de TAO en AP es una alternativa posible y segura en pacientes de determinadas características, que además aporta respecto al control hospitalario comodidad para el paciente y una valoración clínica más global del mismo (comorbilidad y medicación). Por otro lado, los resultados superiores en el control hospitalario, que pueden ser debidos a diversos factores (muestra venosa o capilar, coagulómetros y experiencia del personal tanto médico como de enfermería), siguen haciendo recomendable este tipo de control en pacientes de moderado/alto riesgo hemorrágico y/o tromboembólico, en los periodos de inicio y circunstancias intercurrentes como cirugía hasta que se consiga estabilidad del INR.

TELECONTROL DE LA TERAPÉUTICA ANTICOAGULANTE ORAL

P-299

Ferrando F^[a], Mira Y^[a], Contreras MT^[a], Aguado C^[a], Vayá A^[a], Ivars P^[b]
*^[a]Unidad de Hemostasia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
^[b]Grifols, S.A.*

El telecontrol del tratamiento de anticoagulación oral (TAO) es una nueva herramienta para la gestión del paciente anticoagulado. El incremento en el número de pacientes con TAO dio origen a 5 modelos de descentralización del TAO: 1) Descentralización con enfermería de atención primaria (AP) y control por hematólogo a través del sistema informático; 2) desplazamiento del hematólogo a los centros de salud (CS); 3) obtención de sangre en AP. El hematólogo envía informe por fax o por carta al CS; 4) control por los médicos de AP, y 5) autocontrol. Una nueva alternativa organizativa en la gestión del paciente con TAO es el telecontrol.

La Unidad de Hemostasia del Hospital Universitario La Fe ha implantado el primer control de anticoagulación a través de internet, siendo pionero a nivel mundial. El modelo de telecontrol de los pacientes con TAO incluye un coagulómetro portátil Hemosense INRatio de Grifols, S.A., la disponibilidad de acceso a internet por parte del paciente, y el aplicativo Sintromac-Web alojado en el portal del hospital (www.dep7.san.gva.es). El paciente accede tras enlazar al Sintromac-Web, ubicado en el site del Hospital La Fe, al espacio privado que dispone reservado para cada uno de ellos con su nombre y contraseña, e introduce el resultado y los comentarios, volcándose en su historia clínica electrónica, y los mismos médicos que atenderían al paciente en el caso de acudir al hospital envían la pauta y las recomendaciones. La implantación del telecontrol del TAO ha llevado a iniciar un "Estudio para evaluar el grado de satisfacción del paciente anticoagulado con la herramienta de Telecontrol Sintromac-Web", y a conocer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en tratamiento con TAO que utilizan la herramienta de telecontrol Sintromac-Web, comparar el grado de satisfacción del paciente con TAO entre el sistema de control convencional y la herramienta de telecontrol Sintromac-Web, y conocer los factores sociodemográficos y clínicos relacionados con el paciente que favorecen la implementación de la herramienta de telecontrol Sintromac-Web. El tipo de estudio es longitudinal prospectivo, incluyendo 101 pacientes con TAO.

Consideraciones y ventajas del telecontrol: Es la primera experiencia en el mundo de control TAO a través de internet, con la utilización del mismo aplicativo del hospital. Evita el desplazamiento del paciente y/o sus familiares. Los resultados e incidencias médicas quedan registrados en la historia clínica electrónica. No existe desvinculación alguna del hospital. Aunque es autocontrol, en realidad no es autodosificación. No ha habido ningún caso de abandono voluntario. Las pautas y recomendaciones son dadas por el facultativo a tiempo real. Posibilita la movilidad del paciente. Se ha observado en los pacientes del proyecto piloto de telecontrol un alto grado de satisfacción y mejora en la calidad de vida.

ESTUDIO OBSERVACIONAL EN PACIENTES PORTADORES DE PRÓTESIS VALVULAR MECÁNICA E INTERVENCIÓN ODONTOLÓGICA O CIRUGÍA MENOR

P-300

Rodríguez Gutiérrez JI, Arce Fernández O, Marco de Lucas F, Márquez Navarro JA, Orkolaga Alba K, Ortiz de Zárate I, Tellaetxe Atxalandabaso G, González Losas L, Rodríguez García C, Echevarría Manteca ML, García Marquín MV, López del Castillo E, Beltrán de Heredia Oyarzabal JM
 Servicio de Hematología. Hospital de Basurto. Bilbao. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco-EHU

Introducción: Los pacientes portadores de prótesis valvular mecánica presentan un elevado riesgo tromboembólico, por lo que reciben tratamiento anticoagulante oral (TAO) indefinidamente. Las medidas a tomar cuando estos pacientes van a ser sometidos a intervención odontológica o cirugía menor no están claramente definidas en la literatura. Presentamos los resultados preliminares de nuestro estudio observacional de sustitución del TAO por heparina de bajo peso molecular (HBPM) en este tipo de pacientes.

Descripción: Entre los meses de diciembre 2007 y mayo de 2008 reclutamos un total de 36 pacientes. La edad media de la serie fue de 68,3 años (48-87), y la distribución por sexos varón:mujer 19:17. El tipo de prótesis valvular mecánica fue en posición aórtica en 22 pacientes, mitral en 10 y mitroaórtica en 4 pacientes. De los 36 pacientes, 4 recibían además tratamiento antiagregante, 3 por *stent* coronario y 1 por dudoso AIT previo, siendo suspendido únicamente en este último caso. Los pacientes eran definidos como estables en cuanto a la anticoagulación si presentaban los dos últimos INR en rango terapéutico (16 estables, 20 inestables).

Métodos: La preparación previa a la intervención consistió en suspender el TAO (acenocumarol, Sintrom[®]) el día -3, iniciando tratamiento con Nadroparina Forte (Fraxiparina Forte[®]) ajustada a peso los días -2 y -1; el día de la intervención se reiniciaba el TAO, solapando TAO y HBPM los días 0 y +1 (incrementando esos días la dosis de acenocumarol según dosis total semanal-DTS previa, en 1 mg si DTS < 28 mg y en 2 mg si DTS ≥ 28 mg), continuando únicamente con su dosis habitual de acenocumarol desde el día +2 hasta el próximo control previsto. A todos los pacientes se les solicitó consentimiento por escrito mediante hoja informativa.

Resultados: La determinación media de INR el día de la intervención fue de 1,19 (1-1,62). Se entrevistaba a los pacientes telefónicamente 1 semana después de la intervención para conocer los posibles eventos adversos y el grado de dificultad que les había supuesto el seguimiento de las instrucciones enviadas. Se registraron 9 eventos hemorrágicos (7 menores y 2 mayores) y ningún evento tromboembólico. Los dos complicaciones hemorrágicas mayores que requirieron ingreso hospitalario fueron 1 hematoma en herida quirúrgica de hemiorrafia inguinal y 1 hematoma en pared abdominal en el lugar de punción HBPM, ambos con evolución favorable. En cuanto al grado de dificultad descrito, los pacientes lo definieron como muy fácil en 16 casos, fácil en 19 e intermedio en 1 caso.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el protocolo descrito para intervenciones odontológicas y cirugía menor en pacientes portadores de prótesis valvular mecánica ha demostrado ser seguro y fácilmente reproducible. Sin embargo, el reducido número de pacientes de la serie hace que estos resultados deban ser entendidos con cautela hasta contar con series más amplias.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. VALORACIÓN PRELIMINAR DE NIVELES ANTIFXA

P-302

Balda I^[a], Perera M^[a], Rodríguez C^[a], Beltrame L^[a], Molero T^[a], Malcorra J^[b]
 Servicio de Hematología. ^[a]Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; ^[b]Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

El tratamiento inicial de la ETEV se realiza con HBPM a dosis ajustada al peso del paciente solapado con tratamiento anticoagulante oral (TAO) desde el 1.º o 2.º día tras la confirmación objetiva del evento. El tratamiento con HBPM no precisa control biológico salvo en circunstancias especiales.

Objetivo: 1. Evaluar la calidad del tratamiento inicial en pacientes con ETEV en nuestro hospital. 2. Determinar el efecto anti-FXa de nuestros pacientes, como medida preliminar de estandarización de un método para determinar las UI/mL anti-FXa.

Material y métodos: 60 pacientes consecutivos de edades entre 22 y 90 años, enviados a nuestra unidad para inicio del TAO desde abril 07 hasta abril 08. La dosis de HBPM se calculó dividiendo la dosis total prescrita entre el peso del paciente. En 42 pacientes evaluamos el tiempo de demora desde la realización de eco-Doppler y/o TAC hasta el inicio del TAO. La dosificación anti-FXa se realizó en muestras congeladas (obtenidas durante el tratamiento con HBPM) de 42 pacientes con Rotachrom Heparina (Diagnostica Stago).

Resultados: Ajustada la prescripción de HBPM a las presentaciones disponibles, la dosis correcta se pautó en 29 pacientes (46%); 9 pacientes recibieron dosis supratrapéuticas, y 25 infratrapéuticas (39,7%). La media de días de demora en el inicio del TAO fue de 12 días (0-56 días). El análisis de las unidades anti-FXa realizado en nuestros pacientes no mostró correlación con la dosis de HBPM administrada.

Conclusión: Nuestro análisis pone de manifiesto que el tratamiento ambulatorio de la TVP no se ajusta a la pauta recomendada en el 40% de los pacientes, lo que confirma la necesidad de una vía clínica de actuación. La ausencia de correlación entre la dosis de HBPM recibida y las unidades anti-FXa halladas puede estar relacionada con la calidad de la muestra utilizada; no se descarta cierto componente de activación plaquetaria y liberación de factor plaquetario 4 que neutralizara el efecto de la HBPM en la muestra; por otro lado, desconocemos el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la toma de muestra para el análisis y el grado real de implementación del tratamiento en nuestros pacientes.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES EN MUJERES GESTANTES CON TROMBOFILIA HEREDITARIA. INDICACIÓN DE HBPM

P-301

Bellity M^[a], Andrés C^[a], Hernández C^[a], Maicas M^[a], Ontañón J^[b], Gómez García JC^[a]
^[a]Servicio de Hematología; ^[b]Servicio de Análisis Clínicos.
 Hospital General Universitario de Albacete

Introducción: El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad que, asociado a la trombofilia, contribuye a complicaciones para la madre y el feto. Diferentes estudios sugieren que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) tiene un efecto favorable.

Objetivo: Evaluar los resultados en gestantes con trombofilia hereditaria tratadas con HBPM respecto a las no anticoaguladas.

Métodos: Estudio retrospectivo con 194 gestantes, su último embarazo en 2004-2007, edades entre 19 y 43 años (32,1 ± 5,1) y con estudio de trombofilia por abortos recurrentes y/o trombosis. Se agruparon según las mutaciones factor V Leiden, gen protrombina y gen MTHFR (homocigosis): **con HBPM:** Grupo 1: una mutación, Grupo 2: dos mutaciones; **sin HBPM:** Grupo 3: una mutación, Grupo 4: dos mutaciones, Grupo 5: sin mutación. Se recogieron complicaciones vasculares y resultados gestacionales.

Resultados: Comparando los grupos 1 + 2 respecto a los grupos 3 + 4, con las pérdidas fetales, test χ^2 : $p < 0,005$.

Grupo	Sin pérdidas	Abortos	Tardías	Semgest mediana	Peso < 2.500 g > 37 Semgest
1 (57)	56 (98,2%)	1 (1,8%)	-	38,6 (37,5-39,6)	3 (5,2%)
2 (17)	17 (100%)	-	-	39,5 (38,2-40,3)	1 (5,8%)
3 (38)	22 (57,9%)	13 (34,2%)	3 (7,9%)	40,0 (38,1-40,6)	-
4 (18)	7 (38,8%)	5 (38,5%)	1 (7,7%)	39,0 (38,1-39,6)	1 (8,3%)
5 (69)	45 (65,2%)	18 (26,1%)	6 (8,7%)	38,4 (35,6-39,6)	2 (2,9%)

Complicaciones en el embarazo actual: Grupo 1 (n = 3): dos trombosis (uno con SAAF, otro déficit PS); una preeclampsia (HELLP). Grupo 2 (n = 2): una trombosis (presenta enfermedad renal); una preeclampsia (déficit PC). Grupo 3 (n = 3): una trombosis; dos DPP. Grupo 4: un DPP. Los casos con HELLP, déficit PC y DPP presentan mutación MTHFR.

Conclusiones: Se objetiva el beneficio que proporciona el uso temprano de HBPM en gestantes con trombofilia hereditaria al disminuir las pérdidas fetales. Hay pocas complicaciones trombóticas en los grupos con HBPM, y se acompañan de otros factores que pueden influir en los resultados (SAAF, déficit de P C/S o enfermedad renal); disminuyeron al compararlos con gestaciones previas, lo que sugiere un menor riesgo trombótico. La mutación MTHFR junto con otros factores de riesgo trombótico presenta complicaciones vasculares placentarias (DPP), que parecen ser prevenidas con HBPM.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN GESTANTES. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

P-303

Sánchez-Ramírez JM, Muñoz-Novas C, Rodríguez-Huerta A, Pascual C, Pérez-Rus G, Kwon M, Díez-Martín JL
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Las HBPM son el anticoagulante de elección en el embarazo. La enoxaparina ha sido utilizada en las gestantes con riesgo de complicaciones tromboembólicas y complicaciones obstétricas, aunque su uso no está recomendado en pacientes con prótesis cardiacas.

Pacientes y métodos: Analizamos la seguridad materno-fetal y la incidencia de complicaciones trombóticas en 87 gestaciones consecutivas de 81 mujeres tratadas con enoxaparina, durante el periodo comprendido entre abril de 1999 y diciembre de 2007. La mediana de edad fue 32 años. Se dividieron en 3 grupos de riesgo con diferente esquema de tratamiento:

1. **Moderado riesgo: 25 gestaciones:** 7 con historia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) previa sin trombofilia y secundaria a algún factor de riesgo: **enoxaparina 40 mg/día** en el tercer trimestre, o desde el segundo trimestre si relacionada con embarazos. 18 con trombofilia sin ETV previa: **enoxaparina 40 mg/día** en el tercer trimestre, excepto con déficit de antitrombina III, déficit combinados o historia familiar trombótica, que reciben **enoxaparina 40 mg/día** toda la gestación.

2. **Alto riesgo: 41 gestaciones:** 8 con ETV previa espontánea sin trombofilia: **enoxaparina 40 mg/día** toda la gestación. 13 con ETV previa y trombofilia: **enoxaparina 0,5-1 mg/12 h** (dosis ajustada) para mantener un anti-Xa entre 0,4 y 0,6 UI/mL. 20 con síndrome antifosfolípido (SAF) sin trombosis previa: **enoxaparina 40 mg/día** toda la gestación asociado a AAS 100 mg/día.

3. **Muy alto riesgo: 21 gestaciones:** 3 portadoras de prótesis cardiacas: **enoxaparina 1 mg/kg/12 h** (anti-Xa entre 1 y 1,2 UI/mL) durante la gestación, excepto entre la semana 14-34, que sustituyeron por dicumarínicos. 9 con ETV durante la gestación: **enoxaparina 1 mg/kg/12 h**. 3 pacientes con ETV y portadoras (homocigoto FII G20210A y doble heterocigota E.V Leiden + FII G20210A): **enoxaparina 1 mg/kg/12 h**. 5 pacientes con SAF y ETV previa: **enoxaparina 1 mg/kg/12 h** durante toda la gestación asociado a AAS 100 mg/día. 1 paciente con ETV y déficit homocigoto de antitrombina (AT): **enoxaparina 1 mg/kg/12 h +** concentrados de AT durante la gestación, excepto entre la semana 14 y la 34, en que sustituyeron por dicumarínicos.

Resultados: Complicaciones maternas: 2 episodios de TVP en el grupo de moderado riesgo. Un ACVA en 1 paciente portadora de prótesis mitral en la 36 semana de gestación. No hubo complicaciones hemorrágicas maternas y ningún caso de trombopenia.

Complicaciones fetales: 3 pacientes con SAAF y 2 en el grupo de moderado riesgo sufrieron un aborto. En 3 gestaciones del grupo de pacientes de muy alto riesgo se realizaron cesáreas por crecimiento intrauterino retardado (CIR). No hubo ningún caso de muerte fetal ni otros efectos adversos sobre el feto.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la enoxaparina ha sido segura durante el embarazo para la madre y para el feto, incluyendo el primer trimestre de la gestación, y ha resultado ser eficaz en la profilaxis y el tratamiento de la ETV.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CIRRÓTICOS NO NEOPLÁSICOS CON TROMBOSIS VENOSA PORTAL. EVALUACIÓN DE RECANALIZACIÓN Y SEGURIDAD

P-304

Muñoz Novas C, Rodríguez Huerta A, Pascual C, Pérez Rus G, Sánchez Ramírez J, Kwon M, Díez-Martín JL
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La TVP crónica no tumoral es una reconocida complicación de la cirrosis hepática, con una prevalencia de un 5-15%. La TVP puede motivar complicaciones con riesgo vital por empeoramiento de la hipertensión portal (HP) y es una contraindicación relativa al trasplante hepático. El papel de la anticoagulación en pacientes con TVP crónica no está definido y es controvertido en pacientes cirróticos.

Objetivos: Analizar la respuesta de la TA en 40 pacientes con TVP crónica asociada a cirrosis, y valorar la tolerancia y seguridad a la misma.

Pacientes y métodos: 40 pacientes con TVP crónica y cirrosis hepática fueron tratados con TA de 2005 a 2007. El diagnóstico de TVP fue hecho mediante una prueba de imagen, que mostraba la presencia de un trombo en la vena porta principal o en alguna de sus ramas, la esplénica o la mesentérica superior. Se excluyeron los pacientes con carcinoma hepatocelular y trombofilia conocida. Se valoraron los criterios de cirrosis Child Pugh y los episodios hemorrágicos previos. El tratamiento fue: 15 días con enoxaparina a dosis ajustada según rangos del estudio de hemostasia (Tabla 1), seguido de enoxaparina 40 mg/d o acenocumarol (rango INR: 2-3) durante 6 meses, tras los cuales se evaluó la respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Rangos del estudio de hemostasia

	N	LH	MH
Plaquetas/mm ³	> 120.000	80.000-120.000	50.000-80.000
INR	< 1,4	1,4-1,8	1,8-2,2
APTT (en s)	< 37"	37"-40"	40"-45"
Fibrinógeno (mg/dL)	> 200	150-200	100-150
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h	0,75 mg/kg/12 h	0,5 mg/kg/12 h

LH: leve hipocoagulabilidad; MH: moderada hipocoagulabilidad; N: normal

Resultados: De los 40 pacientes estudiados, 29 (72%) fueron hombres, con una mediana de edad de 54 años (33-75). La cirrosis fue de etiología viral en 21/40 (53%), alcoholismo 11/40 (28%), mixta en 3 pacientes (8%), otras causas en 5 pacientes (13%). Veinte pacientes (50%) tenían cirrosis de grado B de Child, 16 pacientes (40%) de grado B, y 4 (10%) de grado C. Diez pacientes (25%) habían presentado episodios previos de hemorragia digestiva por varices. Hubo respuesta a la TA en el 81% de los pacientes, con recanalización completa del sistema venoso portal en 17/40 (43%), parcial en 15/40 (38%) y evolución a cavernomatosis en 6/40 (15%). Dos pacientes no fueron evaluados por fallecimiento no relacionado con la TA. A los 6 meses ningún paciente presentó complicaciones hemorrágicas ni descenso del recuento plaquetario. Enoxaparina y acenocumarol fueron bien tolerados en todos los casos, excepto 1 paciente con eritema local con la inyección subcutánea.

Conclusiones: En nuestro estudio la TA en pacientes cirróticos con TVP crónica mostró una alta tasa de respuesta (81%). Por todo ello, esta terapia podría, no sólo evitar las complicaciones debidas a HTP, sino mejorar los resultados para el trasplante hepático.

CONCENTRACIONES RESIDUALES DE TXA2 PRODUCEN AGREGACIÓN PLAQUETARIA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CUANDO SE ESTIMULAN SIMULTÁNEAMENTE CON EPINEFRINA

P-306

Moscardó A^[a], Santos MT^[a], Fuset MP^[a], Latorre A^[a], Ruano M^[b], Vallés J^[a]
^[a]Centro de Investigación. Unidad de Aterosclerosis, Hemostasia, Trombosis y Biología Vascul. ^[b]Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia

La inhibición de la síntesis de TXA2 con aspirina no se consigue de forma uniforme en todos los pacientes. Una inhibición inferior al 95% de la síntesis de TXA2, o TXA2 residual (< 5% producción basal) se asocian a una elevación de la función plaquetaria en pacientes en tratamiento crónico con aspirina (Santos MT. J Thromb Haemost 2008). La inhibición insuficiente del TXA2 es más frecuente de lo esperado en las primeras 24 horas después del SCA (Valles J. Am J Cardiol 2007). Esto ocurre en una circunstancia crítica con un proceso trombótico activo asociado a estrés y liberación de catecolaminas.

Objetivo: Estudiar en pacientes con SCA tratados con aspirina la relevancia de la estimulación plaquetaria con concentraciones de TXA2 por debajo del umbral del 95% de inhibición en presencia o ausencia de epinefrina (EPI).

Métodos: Se emplearon plaquetas lavadas de pacientes con SCA (n = 21) tratados con aspirina en las primeras 24 h de evolución. Como estímulo se emplearon concentraciones de U46619 (análogo estable del TXA2) de 10 nM, concentración equivalente a una inhibición > 95% de la síntesis de TXA2 en testigos no aspirinizados. Se realizaron también agregaciones plaquetarias iniciadas por la estimulación simultánea con U46619 y EPI (10 µM).

Resultados: La estimulación con 10 nM de U46619 en ningún caso indujo agregación plaquetaria, aunque en el 62% de los pacientes el U46619 produjo cambio de forma de las plaquetas. La activación de las plaquetas con EPI no produjo agregación ni cambio de forma. Sin embargo, al estimular las plaquetas simultáneamente con EPI y U46619, se registró una agregación plaquetaria completa en el 55% de los pacientes, agregación que en todos los casos resultó bloqueada al inhibir el receptor del TXA2 con SQ29,548. Para evaluar el posible papel del ADP liberado sobre esta agregación inducida por EPI y U46619, bloqueamos los receptores del ADP P2Y1 y P2Y12, no encontrando ningún efecto, lo que descarta un efecto amplificador del ADP liberado. Finalmente, evaluamos la participación de la PI3K, relacionada con la transmisión de señales a través del receptor de la EPI. La inhibición de PI3K con wortmanina (100 nM) bloqueó completamente la agregación plaquetaria inducida por la estimulación simultánea con EPI y U46619.

Conclusiones: Concentraciones de TXA2 por debajo del umbral de óptima inhibición por aspirina son capaces de inducir una agregación plaquetaria completa en pacientes con SCA cuando actúan en sinergia con la EPI, la cual puede aparecer elevada en situaciones de estrés. Para optimizar el tratamiento con aspirina debemos aspirar a inhibiciones de la síntesis de TXA2 prácticamente completas, o terapias complementarias como pueden ser el bloqueo del receptor del TXA2 o de vías de transmisión de señales claves en las plaquetas, como la PI3K. FISS07/0463, MMA2006, RETICS-RD06/0026.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE DURANTE EL PERIODO POST-CORONARIOGRAFÍA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

P-305

Pérez Andreu V^[a], Marín F^[b], Manzano S^[b], López MJ^[a], Pastor F^[b], Vicente V^[b], Roldán V^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. ^[b]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Los procedimientos coronarios percutáneos constituyen una práctica diagnóstica-terapéutica muy frecuente. El uso de antiagregantes plaquetarios post-catereterismo es esencial con el fin de evitar complicaciones trombóticas, sobre todo en caso de la implantación de un *stent*, máxime si éste está recubierto. En estos casos se indica la necesidad de doble antiagregación durante un periodo no inferior a 6 meses. Esto hace que exista un riesgo hemorrágico asociado en aquellos pacientes que precisan seguir tomando tratamiento anticoagulante oral por determinadas patologías.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 200 pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral (edad: 70 ± 9 años; 72% varones) que fueron sometidos a una coronariografía cardiaca entre 2006 y 2008. Se recogió el motivo de la indicación de la anticoagulación oral, el tratamiento antitrombótico al alta y durante el periodo de seguimiento, así como los factores de riesgo cardiovascular. Se realizó un seguimiento clínico durante 3 meses, recogiendo los eventos trombóticos y hemorrágicos.

Resultados: De los 200 catereterismos estudiados se procedió a la colocación de al menos un *stent* en 164 casos, siendo liberadores de fármacos -*stent* recubierto- en un 36% de los casos. La principal indicación del tratamiento anticoagulante fue la fibrilación auricular (87%). El tratamiento recibido mayoritariamente al alta fue triple terapia antitrombótica (antivitamina K + ácido acetilsalicílico 100 mg + clopidogrel 75 mg) en 103 pacientes (51%). En el análisis multivariado la suspensión de la anticoagulación oral post-catereterismo incrementa el riesgo de sufrir un evento trombótico en los 3 primeros meses post-procedimiento (HR: 2,93; p = 0,02). Por otra parte, la triple terapia incrementa el riesgo hemorrágico (HR: 3,26; p = 0,02). Durante este periodo hubo 11 éxitos, de los cuales 9 fueron de naturaleza trombótica, de tal forma que la no reintroducción del tratamiento anticoagulante oral incrementa el riesgo de muerte vascular (HR: 5,67; p = 0,006), sin que la terapia antitrombótica más agresiva (triple terapia) tenga impacto en la muerte por hemorragia.

Conclusiones: En los pacientes con tratamiento anticoagulante oral que deben ser sometidos a un procedimiento intervencionista coronario se reduce la tasa de eventos trombóticos precoces y su mortalidad con la reintroducción precoz de la terapia anticoagulante. Aunque el riesgo hemorrágico se incrementa con aplicación de la triple terapia, éste no tiene impacto en la supervivencia.

USO PERIPARTO DE FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR EN GESTANTES

P-307

Rodríguez Martorell FJ^[a], Bengochea ML^[a], Romero González MM^[a], Jiménez Bárcenas^[a], Rodríguez Piñero A^[b], Garrido Ruiz R^[a], Fernández Roche JA^[b], De Cos C^[a]
^[a]Servicio de Hematología, ^[b]Unidad de Radiología Vascul. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción: El uso de filtros de vena cava inferior (FVCI) durante la gestación es muy controvertido. Hay pocos casos en la literatura, a pesar de que los protocolos contemplan dos indicaciones claras: contraindicación para la anticoagulación o recurrencia trombótica pese a ésta. Por otra parte, el diagnóstico de TEP en las gestantes es difícil debido a la yatrogenia que podrían causar las pruebas de imagen de elección (radiación y contraste). La falta, en muchas ocasiones, de un diagnóstico objetivo de TEP produce reticencias para la colocación de FVCI. Se presentan dos gestantes en las que se requirió el uso de FVCI para el parto recientemente en nuestro centro.

Casos clínicos: 1) Mujer de 33 años, con toma previa de ACHO. G2P1A0. Ingresó por TVP extensa en MMII en la 38.ª semana de embarazo, iniciándose HBPM a dosis terapéuticas. Estudio de hipercoagulabilidad negativo. Debido a la avanzada edad gestacional, se coloca FVCI y se induce el parto, que finalmente se produce por cesárea. La evolución puerperal es favorable, retirándose el filtro a los 4 días postparto. Al existir numerosos coágulos en el filtro, se reintroduce anticoagulación precoz con HNF.

2) Mujer de 32 años, sin antecedentes de interés. G2P1A0. Ingresó en la semana 33.ª de gestación por clínica compatible con TEP, junto a dímeros D positivos (2.570 mg/L) y ecocardiografía con signos de hipertensión pulmonar moderada, por lo que se inicia HBPM terapéutica. La eco-Doppler de MMII no muestra TVP y se desestima la realización de TAC helicoidal o gammagrafía por el riesgo de yatrogenia. La paciente presenta dinámica uterina, por lo que se indica tocolisis, que resulta ineficaz, siendo necesaria la colocación de FVCI de cara al parto, que se produce por vía vaginal sin incidencias. Actualmente está recibiendo HBPM terapéutica y en espera de la retirada del filtro. En la ilio-cavografía se objetivan múltiples coágulos adheridos al filtro.

Conclusiones: 1) En los casos presentados, la utilización de FVCI ha resultado inocua para la madre y para el feto, comprobándose su capacidad de prevención de embolismo pulmonar (retención de coágulos por el filtro) incluso sin evidencia de TVP activa en MMII (por eco-Doppler negativo).

2) Debería protocolizarse la indicación del FVCI en gestantes de cara al parto, aunque se debate el uso de modelos transitorios o definitivos.

Anexo. Publicación

ERITROPATOLOGÍA

PROTOCOLO PARA LA ADMINISTRACIÓN EN RÉGIMEN AMBULATORIO DE HIERRO ENDOVENOSO PARA LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA: DATOS PRELIMINARES

Pb-002

García-Erce JA¹, Soria B², Guillén M³, Muñoz M³, Cuenca J⁴, Izuel M⁵, Mayayo P⁶, Lucía JF⁶, Giralte M⁶
Servicios de ¹Hematología y ²Hemoterapia, ³Cirugía Ortopédica y Traumatológica y ⁴Farmacía. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁵GHEMSA. Málaga

Introducción. Los pacientes quirúrgicos pueden presentar anemia preoperatoria debido a pérdidas de sangre o deficiencia nutricional (anemia ferropénica), enfermedad neoplásica o inflamatoria (anemia de trastorno crónico, o ambas. Algunos pacientes de edad avanzada afectados de procesos hematológicos crónicos o bajo tratamiento anticoagulante oral por patología cardíaca se acompañan de ferropenia sintomática resistente a la ferrotterapia oral. Por ello se ha evaluado la utilidad del hierro IV en régimen ambulatorio en la corrección de la anemia y la administración de altas dosis (300 mg).

Metódos. Se han revisado los datos clínicos y analíticos de 76 pacientes (75% mujeres) hombres, anémicos o ferropénicos resistentes o intolerantes al hierro oral remitidos desde enero 2004 al Banco de Sangre para ferrotterapia endovenosa en régimen ambulatorio. La mayoría estaban programados para cirugía mayor electiva, aunque también 6 fueron remitidos para el tratamiento de la anemia postoperatoria. Su distribución por proceso: artroplastias de rodilla, sangrados digestivos crónicos, procesos urológicos y patologías ginecológicas u obstétricas. En el últimos 12 meses se han incorporado pacientes afectados de cardiopatías, anticoaguladas o antiagregadas con patología digestiva crónica, así como pacientes con diferentes hemopatías. Fueron programados para la administración de hierro sacarosa IV durante 3-4 semanas (máximo 600 mg/semana), para reponer su deficiencia total de hierro [DTH: (14 - Hb basal) x 2,41 x peso + 500]. Las sesiones eran de 200 mg/día. Desde el 1 de enero de 2007 se ha empezado a administrar sesiones de 300 mg/día (si dosis < 7 mg/kg) tras la firma de un "consentimiento informado". Hasta la actualidad al menos 22 pacientes han recibido al menos una sesión de 300 mg, y dos de ellos, al menos una sesión de 500 mg.

Resultados. La administración ambulatoria de hierro sacarosa IV (903 ± 500 mg [200-2900]), en 3,9 ± 1,7 sesiones [1-10], a los 30 ± 16 días [6-75], elevó significativamente la Hb (ΔHb: 21,5 ± 15 g/L; p < 0,001), el hematocrito (ΔHt 6,6% ± 5,7), el Volumen Corpuscular Medio (AVCM 4,4 ± 6,3), la Hb Corpuscular Media (ΔHCM 2 ± 2), de la ferritina (ΔFerr 149 mcg/L ± 200). Cuando analizamos los pacientes tratados con altas dosis (sesiones 300 mg), éstos al final recibieron más cuantía (1300 vs. 690, p < 0,001), más sesiones (4,6 vs. 3,4, p = 0,012), mayor incremento de Hb (28 vs. 18, p = 0,022) y de VCM (7 vs. 2,7, p = 0,017). Sólo tres pacientes fueron transfundidos, todos afectados de cardiopatías, aunque sólo dos unidades de concentrados, por la persistencia de su sangrado digestivo o tumoral. No se registraron efectos adversos graves debido a la administración de hierro sacarosa.

Conclusión. Dada la baja incidencia de efectos adversos y la rápida elevación de la Hb, la administración de hierro sacarosa IV se presenta como un tratamiento seguro y efectivo tanto para la corrección de la anemia ferropénica.

FRECUENCIA DE LA ANEMIA INFLAMATORIA CRÓNICA EN PACIENTES INGRESADOS CON ANEMIA NORMOCÍTICA NO FILIADA

Pb-001

Matilla A, Montero A

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

Introducción: Dentro de las anemias normocíticas y normocromáticas (ANN), las anemias de trastornos crónicos (ATC) constituyen un grupo, cuyo diagnóstico a menudo se presupone, en pacientes con alguna enfermedad predisponente. Es una patología que con frecuencia no es correctamente estudiada y tratada, en especial, en la tercera edad. Los recientes avances en el conocimiento del metabolismo del hierro hacen necesaria la filiación correcta de estos procesos con fines terapéuticos futuros.

Objetivos: Determinar la frecuencia real de la ATC, en pacientes ingresados con ANN no filiada y con algún factor de riesgo para su aparición. Determinar los casos que se beneficiarían de un tratamiento específico, no etiológico. Destacar la importancia de su estudio y tratamiento.

Material y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal de 38 pacientes ingresados por patologías médicas (medicina interna, infecciosas, neumología y oncología), mayores de 65 años, de ambos sexos (17 mujeres y 21 varones), con ANN no filiada y presencia de enfermedad crónica predisponente. Se excluyen patologías quirúrgicas, sangrantes, transfundidos en los días previos, hemopatías y tratados con radioterapia o fármacos mielosupresores. Se realiza un estudio etiológico mediante revisión de las historias clínicas, anamnesis, exploración, hemograma (Sysmex XE-2100), reticulocitos, frotis periférico, perfil férrico, vitamina B12, ácido fólico, V_sG, y PCR. En ciertos casos fue necesario realizar otras pruebas complementarias (estudio de médula ósea, hormonas, PAD, LDH, etc.). Tras el diagnóstico, se realiza el análisis estadístico mediante el programa SPSS.

Resultados: De los 38 pacientes, 28 (73,7%) se diagnostican de ATC (12 mujeres y 16 varones). En este grupo, sólo 15 casos (39,5%) tienen como única causa de la anemia, un proceso inflamatorio (3 mujeres y 12 varones). Dos pacientes presentaban ATC asociada a otra causa de anemia (no ATC). El 42,8% de los casos de ATC presentaba más de una etiología como causas de la anemia (enfermedades crónicas, con o sin componente inflamatorio). El 26,3% del total de la muestra, (5 mujeres y 5 varones) se diagnosticaron de anemia secundaria a otras causas (no ATC): 3 HDA, 2 HDB, 2 anemias ferropénicas, 2 mielomas múltiples, 1 AHAI y 1 déficit mixto de hierro y vitamina B12.

Conclusiones: 1) La ATC es una enfermedad frecuente, poco diagnosticada y a menudo, no tratada. 2) Un importante número de estos enfermos (26,3%) precisaban un tratamiento específico, independiente de su enfermedad crónica de base. 3) Entre las causas no relacionadas con enfermedades crónicas o inflamatorias, la causa más frecuente ha sido la hemorragia digestiva. 4) Por sexos, se encuentran diferencias estadísticamente significativas (p = 0,014) en el número de casos de AI, con un riesgo estimado 3,3 veces superior en el varón.

HIPERHOMOCISTEINEMIA Y DÉFICIT DE B12: UNA RELACIÓN BIDIRECCIONAL

Pb-003

Jiménez Bárcenas R, Romero González MM, Bengochea ML, Fdez. Valle MC, Garrido Ruiz R, de Cos Höhr C, Rodríguez Martorell FJ
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Introducción: El organismo requiere vitamina B12 para la realización de ciertos procesos metabólicos, como la conversión de homocisteína en metionina. Esta reacción está acoplada a la transformación de metil-tetrahidrofolato en tetrahidrofolato (THF). La no realización de este proceso conlleva un déficit de las formas activas intracelulares del THF, especialmente el metilén-THF, cofactor imprescindible en la síntesis de ADN. Por otra parte, se produce un aumento de la homocisteína circulante, hecho que se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad tromboembólica (ETE) en pacientes con alteraciones congénitas de la metilén-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Objetivo: Analizar la rentabilidad de la determinación de homocisteína basal en plasma en pacientes con anemia por déficit de B12, sobre todo como predictor de ETE, así como las posibles alteraciones larvadas del metabolismo de la B12 en pacientes con niveles elevados de homocisteína en los que no se detecta una mutación de la MTHFR que los justifique.

Pacientes, material y métodos: Se han incluido 8 casos (6 varones y 2 mujeres). Mediana de edad: 61 años. 7 presentaban anemia al diagnóstico (3 también leucopenia) y 1 macrocitosis sin anemia. Niveles de B12 disminuidos y de ácido fólico normales en todos los casos. 6 pacientes presentaban atrofia gástrica, 1 pólipos antral y 1 no tenía causa digestiva. Los anticuerpos hallados con mayor frecuencia fueron los anticélula parietal gástrica. Los niveles de homocisteína basal en plasma se encontraban aumentados en 1 paciente (más de 50 mmol/l) siendo normales en 7. 1 sujeto era homocigoto para la mutación A1298C del gen de la MTHFR; 1 homocigoto para la mutación C677T; 3 dobles heterocigotos para ambas mutaciones y el resto heterocigoto para alguna de ellas. Ningún paciente ha presentado hasta el momento enfermedad tromboembólica.

Por otra parte se han estudiado 3 casos (2 varones y 1 mujer) con mediana de edad de 44 años, con niveles altos de homocisteína en plasma sin mutación de la MTHFR de riesgo y síntomas neurológicos. En los 3 se ha detectado déficit de B12, asociado a atrofia gástrica en 2 casos y a hernia de hiato en 1. El tratamiento sustitutivo ha originado la normalización de la homocisteína y de la clínica, sin producirse complicaciones trombóticas.

Conclusiones: 1. De acuerdo a los resultados nos planteamos la utilidad de la determinación de homocisteína en pacientes con déficit de B12, dada la baja incidencia de hiperhomocisteinemia y ETE en dicha población. 2. Sin embargo, creemos que puede ser rentable realizar el estudio metabólico de la B12 en pacientes con hiperhomocisteinemia sin causa genética justificante, ya que el tratamiento con B12 contribuye a mejorar los niveles de homocisteína y las manifestaciones clínicas.

EXPERIENCIA CON DEFERASIROX EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**Pb-004**Pérez de Soto C, Pérez Hurtado JM, Puerta Roig A, Urbano Ispizua A
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La quelación es fundamental para evitar la sobrecarga férrica secundaria en los pacientes pediátricos con anemias dependientes de transfusiones. Los quelantes disponibles hasta hace aproximadamente un año eran la deferasamina (DFO) que se administra vía subcutánea o intravenosa y la deferiprona (DFP) de administración oral. La DFO en edades tempranas y a las dosis habituales provoca alteraciones del crecimiento que puede limitar su uso en pacientes menores de 5 años. La DFP presenta efectos adversos que también limitan su uso en niños (agranulocitosis y neutropenia, trombocitopenia, artropatías). Desde el 2007 está disponible en España un nuevo quelante oral, el deferasirox, que administrado una vez al día a dosis de 20 mg/kg ha demostrado en ensayos clínicos su eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Objetivos: Valorar la eficacia, tolerancia y toxicidad con el nuevo quelante oral del hierro en los paciente pediátricos tratados en nuestro centro.

Pacientes: El rango de edad de los pacientes está entre 2 y 11 años. Los diagnósticos son talasemia mayor, anemia hemolítica congénita y diseritropoyesis congénita. Presentaban requerimientos trasfusionales cada 3-4 semanas desde los primeros meses de vida. La dosis de deferasirox empleada ha sido de 10 mg/kg. Un paciente estaba siendo tratado previamente con deferasamina (40 mg/kg). Dos casos no presentaron efectos secundarios, el paciente 3 presentó toxicidad digestiva leve autolimitada. Se han realizado controles de función hepática y renal sin encontrarse alteraciones. La ferritina permaneció en cifras similares en el paciente previamente quelado (ferritina < 1.000 ng/dl) en los controles a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento y se redujo al 50% y al 40% en los otros dos casos.

Conclusiones: La terapia con deferasirox ha sido bien tolerada y no se han presentado efectos secundarios.

La cifra de ferritina se ha reducido en los pacientes sin quelación previa y ha permanecido estable en el paciente en tratamiento con DFO previamente.

HEMOGLOBINA SAN DIEGO. A PROPÓSITO DE DOS CASOS**Pb-006**Rodríguez Recio MC¹, Herrera Díaz-Aguado A², Bento C³, Alonso D⁴,
Martín Noya A⁵, Urbano Ispizua A⁶
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios
Virgen del Rocío. Sevilla. ²Unidad de Hematología Molecular.
Hospital Pediátrico. Coimbra (Portugal)

Introducción: Las hemoglobinopatías de alta afinidad por el oxígeno (HAAO) son un grupo de eritrocitosis congénitas que inducen hipoxia tisular y eritrocitosis compensadora con niveles normales o elevados de eritropoyetina (EPO). La hemoglobina (Hb) San Diego [Hb109 (G11) Val→Met] constituye una de las variantes más frecuentes de este tipo de hemoglobinopatías. Su diagnóstico ofrece dificultades, al ser la mayoría silentes en HPLC y electroforesis de Hb; requiere la realización de estudios funcionales de Hb (P50) y/o secuenciación directa de los genes de las cadenas de globinas. El diagnóstico de este tipo de eritrocitosis es importante pues clínicamente son bien toleradas, con escaso riesgo trombótico en jóvenes y con disminución del número de flebotomías (se recomiendan hematocritos no inferiores al 52% si permanecen asintomáticos).

Objetivos: Describir dos casos de Hb San Diego (HAAO) en una familia con eritrocitosis familiar, con niveles de EPO normal y elevada, así como la actitud diagnóstica y terapéutica seguida en estos casos.

Material y Métodos: De los casos de eritrocitosis idiopática seguidos en consulta, en los que se descartaron causas secundarias adquiridas, se seleccionaron aquellos con niveles de EPO normal o elevados y JAK2 (V617F) negativos. Se enviaron muestras al laboratorio de hematología molecular de Coimbra, para estudio de eritrocitosis congénitas; se realizó extracción de DNA, amplificación por PCR y secuenciación de genes de cadenas de globinas, Von Hippel-Lindau (VHL) y receptor de EPO (EpoR).

Resultados: En estos dos casos, encontramos leucocitos y plaquetas normales, Hb de 19,7 g/dL y 16,8 g/dL, con masa eritrocitaria de 30,2 mL/kg y 35,1 mL/kg respectivamente. Los factores madurativos fueron normales. HPLC y Electroforesis de Hb normales. En aspirado-biopsia de médula ósea se observó hiperplasia eritroide. Ausencia de crecimiento endógeno eritroide. JAK2 (V617F) negativo. Ecografía abdominal normal. El resto de resultados en la tabla:

	Caso 1 (Padre)	Caso 2 (Hija)
Sat O2(%)	94	98
EPO (3,2-20,5mU/mL)	88 (Hb 17 g/dL)	3,8 (al inicio)
VHL y EPOR	Normal	Normal
Cadenas globinas	β109(G11)Val→Met	β109(G11)Val→Met

Clínicamente se encuentran asintomáticos, con flebotomías menos frecuentes y sin incremento del riesgo trombótico.

Conclusiones: Las nuevas técnicas de biología molecular han permitido mejor identificación de las eritrocitosis congénitas y una mejor aproximación al diagnóstico entre poliglobulias primarias y secundarias. Aunque no existen casos publicados en nuestro país, la Hb San Diego es una de las variantes más frecuentes entre las HAAO, cuyo diagnóstico comporta pronóstico y medidas terapéuticas diferentes al resto de las eritrocitosis.

UTILIZACIÓN DE DEFERASIROX EN PACIENTES CON BETA TALASEMIA MAYOR E INTERMEDIA EN UN SOLO CENTRO**Pb-005**Beneitez D, Navarrete M, Durán Suárez JR
*Unidad de Eritropatología, Hematología, Laboratorios Clínicos.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Los avances en la B-TM han mejorado mucho su supervivencia y su calidad de vida. Desde mayo de 2007 disponemos de un nuevo quelante vo, deferasirox (DFX). Presentamos 5 casos. 1) M57⁸, B-TI, recibe 2CH/4m, tto. con DFO im, 1g/sem, Hb 8 g/dL y ferritina de 1700 ng/mL. Inicia DFX 20 mg/kg (1.500 mg) con ferritina de 1.877 ng/mL, al m 1.494, a los 4 m 1.082 y a los 7 m 435 (se reduce dosis a 15 mg/kg (1.000 mg). Último control Hb 7g/dL, ferritina 435, relativa intolerancia GI y pte de RNM T2* card/hepát. 2) M38⁸, B-TI, transfusiones ocasionales, hizo DFO sc y desde 2001 DFO im 1g/sem. Sin más transfusiones desde 1995 pero ferritina aumentaba, realizándose estudio de HFE (siendo heterocigota para His63Asp). Inicia DFX 20 mg/kg (1.500 mg) con ferritina de 2.029 ng/mL, al m 2.145, a los 4 m 1.726 y a los 6 m 1.348. Último control Hb 11,7 g/dL, ferritina 1.348, buena tolerancia y pte de RNM T2*. 3) M33⁸, B-TM, inicia quelación con DFO a los 9^a, 2-3 CH/m, Hb 7-8 g/dL y ferritina < 600 ng/mL. Inicia DFX 10 mg/kg (500 mg), ajustada a la DFO que recibía, con ferritina de 424, al m 767, a los 2 m 807 [aumenta dosis a 20 mg/kg (1.000 mg)], a los 3 m 1.023, a los 6 m 1.073 [aumenta dosis a 25 mg/kg (1.250 mg)], a los 8 m 988 [aumenta dosis a 30 mg/kg (1.500 mg)] y a los 12 m 940. Último control Hb 7,1 g/dL, ferritina 940, buena tolerancia, discreta alteración ALT, AST y pte de RNM T2*. 4) M33⁸, B-TM, inicia quelación con DFO a los 9^a, 2-3 CH/m, Hb de 7-8 g/dL y ferritina < 600 ng/mL. Inicia DFX 10 mg/kg (500mg/d), dosis ajustada a la DFO que recibía, con ferritina de 363, al m 610, al m y 1/2 550 [aumenta dosis a 15 mg/kg (750 mg)], a los 5 m 777 [aumenta dosis a 20mg/kg (1.000mg)], a los 6 m 585, a los 7 m 720 [aumenta dosis a 25mg/kg (1.250 mg/d)], a los 9 m 700 [aumenta dosis a 30 mg/kg (1.500 mg/d)] y a los 12 m 572. Último control Hb 7,0 g/dL, ferritina 572, buena tolerancia y pte de RNM T2*. 5) M34⁸, B-TM, inicia quelación con DFO a los 10^a y por problemas con la DFO inició DFP enero 2004. Mal cumplimiento quelación. Recibe 2 CH/m, Hb de 8-8,5g/dL y ferritina 400 ng/mL. Inicia DFX 10 mg/kg (750mg), ferritina de 560 ng/mL, al m 630, a los 2 m 828 [aumenta dosis a 15 mg/kg (1.250mg)], a los 2 m y 1/2 988, a los 5 m 1.462 [aumenta dosis a 20 mg/kg (1.500 mg)], a los 6 m 1.503 y a los 7 m 1.839, suspendiéndose e iniciando DFP. Se suspende por relativa intolerancia GI y riesgo de alteraciones iónicas en paciente con antecedentes. Último control Hb 7,5 g/dL, ferritina 624, con DFP 1.500 mg/8h vo, con buena tolerancia.

Conclusiones: 1. Muy buena respuesta en B-TI 20 mg/kg/d y con buena tolerancia. El que más se transfunde ha presentado mejor respuesta que el que tiene afectación heterocigota para la HFE His63Asp, aunque también presentaba afectación severa hepática por RNM T2*. 2. La dosis mínima en B-TM debe ser 25 mg/kg/d. Buena tolerancia y sin alteraciones.

TERAPIA TRANSFUSIONAL EN HEMOGLOBINOPATÍAS INESTABLES; VARIANTE GÉNOVA**Pb-007**Cabanas B¹, Rodríguez López MA¹, Cabanas A¹,
Castro M¹¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Xeral. Vigo.
²Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario
Puerta de Hierro. Madrid

Introducción: La hemoglobina Génova, descrita en 1967, en un paciente italiano y posteriormente en algunas familias europeas, este de India, Libia, y Japón, es una variante inestable con afinidad aumentada por el oxígeno, condicionando cuadros de anemia hemolítica crónica más o menos intensa con necesidad de soporte transfusional y escasa respuesta a otras terapias. Presenta herencia autonómica dominante aunque se han descrito mutaciones de novo.

Material y método: Niña de tres años de edad, hija única de padres no consanguíneos, inmigrantes, sin antecedentes familiares de interés. Diagnosticada al año de vida fuera de nuestro hospital (en Pavía), de anemia hemolítica no esferocítica, precisando terapia de soporte transfusional por síndrome anémico (Hb 6,7) con hemólisis.

El estudio molecular reveló la presencia de la mutación T > C en el nucleótido +136 en estado heterocigoto siendo portadora de la mutación en el gen de la Betahemoglobina, con sustitución LEU > PRO en el codón 28, correspondiendo a la variante Génova.

Actualmente seguida en nuestro hospital. En los últimos 6 meses presenta 3 ingresos urgentes por cuadros compatibles con infecciones urinarias y respiratorias con descompensación de su hemólisis basal.

En estos episodios, el tratamiento consistió en antibioterapia, suplementos de ácido fólico y soporte transfusional (10 ml/kg) de acuerdo con protocolo del servicio de Hematología de nuestro hospital. En todos los episodios alta aproximadamente a los 5 días de ingreso.

Conclusiones: La hemoglobina Génova justifica la intensa hemólisis. Debido a la infrecuencia de esta variante, los datos que se recogen en la literatura son escasos.

La terapéutica de soporte transfusional (cuando se precisa) es en este momento la única alternativa, una vez que la hidrea y la esplenectomía no garanticen un control del cuadro hemolítico.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y TERAPIA CELULAR

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN TÁNDEM EN MIELOMA MÚLTIPLE

Pb-008

Albors M, Mirás F, García-Iglesias L, Noriega V, Debén G, Varela MR, Torres JP, Noya M, Amor M, Batlle FJ
*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña*

Introducción: El mieloma múltiple (MM) sigue siendo actualmente una enfermedad incurable. El trasplante autólogo de progenitores demostró conseguir un incremento en la supervivencia global (SG). Posteriormente se observó que se incrementaba la SG al obtener un grado de respuesta lo más elevado posible. De este modo se describió que al alcanzar una respuesta parcial muy buena (VGPR), la SG se elevaba. Para incrementar el grado de respuesta se planteó la repetición de tratamientos intensivos, base de la que nace el trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en tándem (TPHAT). En estudios ulteriores se demostró que los pacientes que habían obtenido una buena respuesta tras el primer trasplante no se beneficiaban de realizar un segundo, y que los beneficios sobre la SG del tándem sólo se observaban en aquellos que tras el primer trasplante no obtenían una buena respuesta.

Objetivo: Describir el grado de respuesta obtenido tras segundo trasplante en pacientes con MM tratados mediante TPHAT que han obtenido una buena respuesta peor que VGPR tras el primer trasplante.

Material y método: Se realiza estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes con MM tratados mediante TPHAT desde el año 2002 hasta mayo de 2008 en nuestro centro. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción y posteriormente fueron sometidos a doble TPHAT. Las terapias de inducción empleadas se corresponden a los esquemas VAD, MM 2000 y Dexametasona a dosis altas. En todos los casos, el acondicionamiento de ambos trasplantes se realizó con melfalán 100 mg/m² los días -4 y -3. Se evalúa la respuesta en función de los criterios de respuesta del *International Myeloma Working Group* (IMWG), después del primer y del segundo TPHAT. 15 pacientes con MM fueron tratados en nuestro centro con TPHAT obteniendo una respuesta peor que VGPR tras el primer trasplante. La media de edad fue 55,6 años. El 53,3% eran hombres. Tipo de MM: IgGκ 40%, IgGλ 46,6%, IgAκ 6,7% y cadenas ligeras κ 6,7%. *International Staging System* (ISS): estadio 1 60%, estadios 2 40%.

Resultados: De los 15 pacientes que tras el primer trasplante obtuvieron una respuesta peor que una VGPR, 2 (13,3%) mejoraron su grado de respuesta hasta alcanzar VGPR, en 3 (20%) la enfermedad progresó y el resto (66,7%) mantuvieron un grado de respuesta parcial (PR). Los pacientes que incrementaron su grado de respuesta hasta VGPR fueron un hombre de 62 años con mieloma IgGλ ISS 2, y una mujer de 64 años con mieloma IgGκ ISS 1. No hubo fallecimientos durante el proceso.

Conclusiones: En nuestra experiencia la realización de TPHAT en pacientes que habían obtenido una respuesta pobre tras el primer autotrasplante ha permitido incrementar el grado de respuesta en dos pacientes (13,3%) hasta un grado de VGPR, relacionado con un incremento en la supervivencia global.

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Pb-009

González Sierra P^[a], Anguita Arance M^[a], López López JA^[a], Nieto Hernández M^[a], Ramírez Huerta JM^[a], de Santis Scoccia C^[a], Escudero Piedra ML^[a], Durán Nieto S^[a], Trujillo Pérez M^[b], Carrero A^[b], Alcalá Muñoz A^[b]
^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Centro de Transfusión Sanguínea. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica es un tratamiento habitualmente utilizado como intensificación en paciente con leucemia mieloblástica aguda en primera remisión completa. Se caracteriza por tener una baja mortalidad, aunque la tasa de recaídas es alta, posiblemente debido a la ausencia de enfermedad injerto contra leucemia.

Objetivos: Analizar los resultados obtenidos en nuestro centro en términos de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG) en un grupo de pacientes con leucemia mieloblástica aguda sometidos a este procedimiento

Material y métodos: Desde el inicio de nuestra actividad trasplantadora en el año 2000, 11 pacientes (5 hombres, 6 mujeres), con una mediana de edad de 29 años (rango 15-65) diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda no promielocítica fueron sometidos a auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento de inducción consistió en la aplicación de idarubicina más citarabina en el 100% de los pacientes, según el protocolo PETHEMA LMA-99 para menores de 65 años. Todos los pacientes alcanzaron remisión completa con un solo ciclo de inducción. El acondicionamiento consistió en el esquema BEA de Gondo (busulfán, etopósido y citarabina). La fuente de progenitores hematopoyéticos fue siempre de sangre periférica, obtenidos a la salida del tercer ciclo de tratamiento, empleando únicamente factor estimulante de colonias granulocíticas. Asimismo, los pacientes fueron evaluados previamente al procedimiento, no detectándose enfermedad mínima residual en ninguno de ellos.

Resultados: La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 9% (en 1 de los 11 pacientes, en el día +6), siendo la causa una insuficiencia respiratoria aguda. En el 91% de los pacientes el prendimiento se produjo el día +9 del trasplante. Las cuatro recaídas acontecidas ocurrieron antes del año de la realización del auto-trasplante y su evolución fue infausta. La mediana de seguimiento del grupo de pacientes fue de 38 meses (rango 12-94), con una SLR del 49% y una SG del 63,2%.

Conclusión: Esta valoración de resultados muestra que en pacientes con leucemia mieloblástica aguda, el auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento con baja mortalidad. Nuestros resultados son similares a los descritos en la literatura por el grupo de trabajo de leucemias agudas de la EBMT.

VIABILIDAD CELULAR DE LOS INJERTOS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DESPUÉS DE SU CONGELACIÓN PARA AUTOTRASPLANTE. EXPERIENCIA DEL IPO-PORTO

Pb-010

Ferreira S^[a], Rosales M^[a], Roncon S^[a], Ávila A^[a], Leal H^[a], Barbosa I^[a], Lopes S^[a], Bento MJ^[b], Campos A^[c], Carvalhais A^[c]

^[a]Departamento Inmuno-Hemoterapia. ^[b]Servicio de Epidemiología. ^[c]Servicio de Trasplante de Médula Ósea. Instituto Português de Oncologia de Porto (Portugal)

Introducción: La reconstrucción inmuno-hematológica en el receptor de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ph) se relaciona con el contenido celular del injerto infundido. La determinación de la viabilidad celular de la fracción mononucleada presente en los injertos de ph después de su descongelación es un parámetro importante en la evaluación de la calidad del injerto a infundir.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de la viabilidad celular de los autotrasplantes practicados en nuestro centro desde febrero de 2005 hasta marzo de 2008. Una muestra fue obtenida después de la descongelación de los injertos de ph cogidos en el primer día de la citaféresis. Los injertos fueron congelados en un equipamiento con control informatizado del tiempo y temperatura y almacenados en azoto líquido. Se utilizó una solución crioprotectora (albumina 5% y dimetilsulfóxido 10%) para minimizar el daño celular. La viabilidad fue determinada con recurso de azul de tripano y relacionada con el paciente trasplantado (sexo, edad, patología de base) y con el injerto (volumen, contenido celular y tiempo de almacenamiento).

Resultados: En el periodo de tiempo estudiado fueron autotrasplantados 58 pacientes (37 h/21 m), edad mediana de 45 años (18-69), y el diagnóstico de linfoma no hodgkin (20), enfermedad de hodgkin (18) y mieloma múltiple (20). La viabilidad celular fue de 87% (9-99) y el volumen 170,8 ml. (126,9-284,9). El injerto contenía 495,2 x 10⁶ leucocitos (19,1-1178,2), 2.232,5 x 10⁶ plaquetas (268,0-3.989,0) y 72,0 x 10⁶ células CD34⁺ (8,2-1178,2). El tiempo de almacenamiento del injerto fue de 2 meses (< 1-28). No se verificó correlación estadísticamente significativa entre la viabilidad y el sexo y edad del paciente ni con el volumen, número de plaquetas y tiempo de almacenamiento del injerto. En los pacientes con linfoma no hodgkin la viabilidad fue superior (p < 0,05 / *teste kruskal-wallis*). La correlación fue negativa entre la viabilidad y el número de leucocitos y células CD34⁺ (p < 0,05 / correlación de spearman).

Conclusiones: En nuestra serie la viabilidad celular fue superior en los pacientes con linfoma no hodgkin, pero serían necesarios más estudios relacionados con el estadio de la enfermedad y los tratamientos previos al trasplante para obtener conclusiones consistentes. La correlación negativa encontrada entre la viabilidad y el número de leucocitos y células CD34⁺ podrá justificar una revisión de las técnicas de laboratorio empleadas. La crioconservación de los injertos por largos periodos de tiempo deberá ser realizada preferentemente en azoto líquido ya que no altera la viabilidad celular.

EFICACIA DE PALIFERMINA EN LA PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN O MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON TERAPIA MIELOABLATIVA Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA

Pb-011

Odrizola J¹, Schwelkenjens M², Moraleda JM³, Solano C⁴, Sarrà J⁵, Ribera JM⁶, González S⁷, Cushtway T⁸, Gasquet JA⁹, Caballero D¹⁰
¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ²Eur. Center Pharmaceutical Med. University of Basel. ³Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.
⁴Hospital Clínico, Valencia. ⁵Institut Català d'Oncologia, Barcelona. ⁶Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). ⁷Complejo Hospitalario de Santiago.
⁸Santiago de Compostela. ⁹Amgen (Europe) GmbH, Zug. ¹⁰Amgen (Spain) S.A., Barcelona. ¹¹Hospital Clínico Universitario, Salamanca

Introducción: La mucositis oral (MO) es una de las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia mieloablativa, conduce a un aumento de la morbilidad y contribuye al sufrimiento del paciente durante el trasplante. Con los regímenes terapéuticos BEAM o Melfalan a altas dosis, la incidencia de mucositis oral grados 3-4 es del 42% y 46% respectivamente. Recientemente, en un estudio aleatorizado frente a placebo, palifermina ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de mucositis grados 3-4, y en la necesidad de tratamiento opiáceo y nutrición parenteral. Sin embargo, en este estudio, el régimen de acondicionamiento consistió en irradiación corporal total seguido de quimioterapia con etopósido y ciclofosfamida.

Objetivo: Evaluar la eficacia de palifermina en la reducción de la incidencia y duración de la MO severa en pacientes con LNH o MM tratados con quimioterapia mieloablativa (BEAM o altas dosis de melfalan respectivamente) y TCPSP.

Métodos: Estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo. La población de análisis por intención de tratar (ITT) estuvo constituida por 145 pacientes adultos con LNH (n = 60) o MM (n = 85). Los pacientes recibieron 60 µg/kg/día de palifermina durante 3 días consecutivos previos a la quimioterapia de acondicionamiento con BEAM (LNH) o altas dosis de melfalan (MM). En los días 0, 1 y 2 post-trasplante se administraron 3 dosis adicionales de palifermina (60 µg/kg/día). La variable principal fue la incidencia y duración de MO severa (grados 3 o 4 de la clasificación de la OMS).

Resultados: En total, el 28% (IC 95%: 17-41) de los pacientes con LNH (17 pacientes) y el 38% (27-49) de los pacientes con MM (32 pacientes) padecieron MO severa. La incidencia global de MO severa fue del 34% (26-42). El 33% (26-41) de pacientes no presentaron mucositis ulcerosa (grados 0-1). La duración media de la MO severa (en pacientes con MO severa) fue de 4,9 ± 3,9 días; no se observaron diferencias en la duración de la MO severa entre pacientes con LNH o MM. El 47% (39-55) de pacientes requirieron tratamiento opiáceo, y el 21% (14-27) nutrición parenteral. La incidencia de neutropenia febril fue del 58% (50-66). Un total de 144 pacientes notificaron acontecimientos adversos (AAs) (99,3%), siendo los más frecuentes: diarrea (96 pacientes, 66%), erupción (81 pacientes, 56%) y vómitos (80 pacientes, 55%). Cuatro pacientes (2,8%; 3 con MM y uno con LNH) presentaron un total de 6 AAs graves relacionados con palifermina, sin consecuencias clínicas relevantes en ninguno de ellos.

Conclusiones: En el presente estudio, aproximadamente dos tercios de los pacientes con LNH o MM que recibieron quimioterapia mieloablativa y TCPSP con soporte de palifermina no presentaron problemas significativos de deglución o ingestión (MO de grados 0-2). La palifermina fue bien tolerada y la naturaleza e incidencia de los acontecimientos adversos fue la esperada para la población en estudio.

INCOMPATIBILIDAD ABO EN LOS TRASPLANTES ALOGÉNICOS 1995-07. IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

Pb-013

López E, Vaccaro A, Roldán V, Navarro N, Palacios S, Nieto J,

Heras I, Vicente V

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Introducción: La incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor no se considera un obstáculo para el trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos (aloTPH) pero da lugar a complicaciones que pueden tener un impacto en la supervivencia.

La incompatibilidad ABO mayor (cuando el receptor tiene anticuerpos frente a los hematíes del donante) supone riesgo de hemólisis inmediata o retardada, de retraso en el injerto de serie roja y de eritroblastopenia.

La incompatibilidad ABO menor (cuando el donante presenta anticuerpos contra los hematíes del receptor) supone riesgo de hemólisis inmediata o retardada.

Material y métodos: Entre 1995 y 2007 se realizaron en nuestro Servicio 151 aloTPH. Tres fueron singénicos. La fuente de progenitores hemopoéticos fue SP en 138 (91,4%), MO en 12 (7,9%) y SCU en 1 (0,7%). Se empleó un donante emparentado en 135 casos (89,4%) y no emparentado en 16 (10,6%). El grado de compatibilidad HLA fue completo en 138 pacientes (92,1%) e incompleto en 10 (6%). Acondicionamiento mieloablativo en 115 casos (76,2%) y no mieloablativo en 36 (23,8%).

De los 151 pacientes, 97 fueron isogrupo (64,2%), 29 presentaban incompatibilidad ABO mayor (19,2%), 33 menor (21,9%) y 8 bidireccional (5,3%).

Se documentó hemólisis en 10 pacientes (6,6%), 1 paciente presentó eritroblastopenia selectiva y otro anemia hemolítica autoinmune.

Resultados: De los 151 pacientes, 95 permanecieron vivos (62,9%) y 56 han fallecido (37,1%).

La supervivencia media global es de 44,3 meses (0,3 a 155,5, mediana 88,5), siendo en los pacientes isogrupo de 47,3 meses y en los no isogrupo de 39,5 meses, p = 0,448.

En el subgrupo de los 36 trasplantes con acondicionamiento no mieloablativo, la supervivencia media global es de 20,2 meses (1,3 a 82,5, mediana 43,4), siendo en los pacientes isogrupo de 24,5 meses y en los no isogrupo de 15,4 meses, p = 0,138.

Conclusión: No existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el grado de compatibilidad ABO, pero se observa una tendencia que debe tenerse en cuenta en el manejo de determinados grupos de trasplantes (acondicionamiento no mieloablativo).

SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS QUE HAN REQUERIDO INGRESO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Pb-012

Martínez C¹, Carrillo A¹, López E¹, Pérez E¹, Sánchez J¹, Nieto J¹, Heras I¹, Vicente V¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. ²Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Introducción: El trasplante de progenitores hemopoéticos (TPH) es un procedimiento frecuente en el tratamiento de muchas hemopatías. Existen complicaciones asociadas a este procedimiento en relación con la toxicidad del esquema de acondicionamiento, el tipo de trasplante y la presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH), que en ocasiones requieren de ingreso en UCI. Por tanto, resulta de interés analizar los factores pronósticos y la supervivencia de su ingreso en UCI.

Objetivos: 1. Analizar la supervivencia de los pacientes sometidos a TPH que ingresan en UCI de nuestro centro. 2. Identificar factores pronósticos que predigan la supervivencia de estos pacientes.

Material y método: Se ha revisado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de hemopatía maligna que ingresaron en la UCI de nuestro centro en un periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2007. Se ha recogido datos sobre la enfermedad de base; motivo de ingreso; estancia previa hospitalaria; datos biológicos al ingreso, durante el mismo y al alta; puntuación en las escalas SOFA y SAPSII; soporte de cuidados críticos y la mortalidad en el hospital, a los 30 días y al año del alta de UCI.

Resultados: Se han analizado 34 episodios. La edad media de los pacientes al ingreso fue de 38 ± 15 años, 19 varones (56%) y 15 mujeres (44%). 21 (63,6%) TPH alogénicos, de los cuales 16 presentaban EICH. La media de tiempo después del trasplante hasta su ingreso en UCI fue de 16,5 meses (rango: 1-73). Respecto a la enfermedad de base, el 59% eran leucemias agudas, 26,5% linfomas y 14,5% otras hemopatías. 12 pacientes en recaída/progresión de su enfermedad tras el trasplante. El motivo de ingreso en UCI más frecuente fue el fracaso respiratorio (53%), 16 pacientes (47%) precisaron ventilación no invasiva, 14 (41%) precisaron ventilación mecánica y en 4 pacientes (11,8%) se dio orden de no intubación. La puntuación SAPSII media al ingreso fue de 49 ± 19 y el SOFA máximo fue de 11 ± 6. La estancia media en UCI fue de 6 días (rango: 1-28). La mortalidad global hospitalaria y a los 30 días fue de 50%, con una supervivencia global al año del 37%. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad del grupo de TPH alogénicos y la de autólogos, ni con la presencia o no de EICH. Se observó una mortalidad mayor en aquellos pacientes que precisaron intubación (85,7% frente a un 25% en los no intubados), y soporte con drogas vasoactivas.

Conclusiones: 1. El principal motivo de ingreso en UCI en nuestra serie fue el fracaso respiratorio, condicionando un peor pronóstico a la intubación orotraqueal. 2. La mortalidad de los pacientes de nuestra serie es inferior a la referida en la literatura. 3. El pequeño tamaño de la muestra limita las conclusiones del estudio.

INFUSIÓN ALOGÉNICA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS TRAS ACONDICIONAMIENTO NO CONVENCIONAL EN HEMOPATÍAS MALIGNAS EN ACTIVIDAD: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pb-014

Fernández Jiménez D, Montero Cuadrado MI, González Campos J, Espigado Tocino I,

Tallón Ruiz I, Urbano Izzipuz A

Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La infusión alogénica de progenitores precedida de tratamiento de acondicionamiento no convencional (modalidad conocida como secuencial) se ha empleado en un número reducido de pacientes que se beneficiarían del efecto injerto contra leucemia y en los que la recaída o resistencia al tratamiento de su hemopatía hacen imposible esperar al procedimiento habitual.

Pacientes: Se presentan 6 casos sobre 5 pacientes con hemopatías malignas activas que recibieron TPH alogénico secuencial como tratamiento de rescate. **Primer caso:** Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) cromosoma Philadelphia positivo que recae al 4.º mes postTPH convencional. Realizándose TPH secuencial de hermana HLA idéntica de sangre periférica (SP) acondicionado con daunomicina, citarabina y dasatinib y con profilaxis de EICH con ciclosporina A(CsA) y metotrexate (MTX). El día +15 postTPH presenta 14% de blastos en SP. **Segundo caso:** 2.º TPH secuencial del paciente previo tras FLAG-IDA (fludarabina, citarabina e idarubicina) más dasatinib mantenido posteriormente e infusión de linfocitos sin selección CD34+. A la recuperación se aprecian blastos en SP decidiéndose tratamiento paliativo. **Tercer caso:** LAL de origen T tratado con TPH convencional y recaída al 5.º mes. Se realiza TPH secuencial de SP de hermano HLA idéntico acondicionado con FLAG-IDA seguido de melfalan e infusión de linfocitos sin selección CD34+ y profilaxis de EICH con CsA y micofenolato. Actualmente 5.º mes en remisión completa. **Cuarto caso:** Leucemia mieloblástica aguda (LMA) con inversión del cromosoma 16 y recaída a los 7 meses de TPH. Se decide TPH secuencial sin selección CD34+ acondicionado con FLAG-IDA. 2.º mes en remisión completa. **Quinto caso:** LMA (subtipo M4 de la FAB) que tras tratamiento quimioterápico y consolidación con trasplante autólogo (TASPE) recae a los 22 meses. El TPH secuencial se acondicionó con IDICE (idarubicina, citarabina, etopósido) seguida de melfalan e infusión de progenitores de donante no emparentado y profilaxis de EICH con CsA y MTX. Actualmente día +60 postTPH en remisión completa con EICH intestinal grado 3-4. **Sexto caso:** LMA (subtipo M3 de la clasificación FAB) tratado según protocolo con síndrome mielodisplásico con monosomía del 7 secundario a quimioterapia que recae tras TPH de intensidad reducida decidiéndose TPH secuencial de SP de hermana histocompatible sin selección de CD34+ previo IDICE, ciclofosfamida y ATG. La paciente presentó a la recuperación 30% de blastos en SP. **Evitus** 3 meses después por complicación infecciosa.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el tratamiento es bien tolerado en la mayoría de los casos con nula mortalidad relacionada con el procedimiento y buen control de la EICH salvo en un paciente con donante no relacionado. Aunque el periodo de seguimiento es escaso, la remisión completa de 3 de los pacientes nos alienta a considerar esta opción como una propuesta válida en pacientes con muy mal pronóstico inicial.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE HERMANO HLA-IDENTICO CON ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA: MEJORES RESULTADOS EN AÑOS RECIENTES

Pb-015

Montava A, Sanz J, Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Martínez J, Jarque I, de la Rubia J, Moscardó F, Senent L, Pérez-Sivert ML, Sempere A, Palau J, Saavedra S, Martínez S, Luna I, Scaif M, Romero M, Pacioli ML, Sanz MA, Sanz G
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: El alo-TPH es el tratamiento más eficaz para pacientes con LMA pero se acompaña de una apreciable morbi-mortalidad. En los últimos años la mejora en los tratamientos de soporte y el uso de nuevos regímenes de acondicionamiento podría estar contribuyendo a aumentar la supervivencia.

Objetivos: Analizar la experiencia en un solo centro del alo-TPH de hermano HLA-identico en el tratamiento de pacientes con LMA.

Material y métodos: Se incluyeron los 69 pacientes con LMA que recibieron un primer alo-TPH de donante familiar HLA-identico con acondicionamiento mieloablativo convencional desde 01/01/1997 hasta 31/12/2007. La terapia de acondicionamiento consistió en busulfán (BU) + ciclofosfamida en 54 (30 BU oral, 24 BU IV), BU + ciclofosfamida + tiotepa en 11 (4 BU oral, 7 BU IV) y BU IV + fludarabina en 4 pacientes. La fuente de progenitores hematopoyéticos fue sangre periférica movilizada en 67 y médula ósea en 2 casos. Todos los pacientes recibieron ciclosporina A como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), asociada a metotrexate en 36 y a prednisona en 33 casos. Cuarenta y dos pacientes recibieron infusión de injerto no manipulado mientras que en 27 casos se realizó depleción T parcial *ex vivo*.

Resultados: La edad mediana fue de 37 años (intervalo, 16-59) y 43 eran hombres y 26 mujeres. La fase de la enfermedad al TPH fue primera remisión completa (RC1) en 64%, RC2 en 8% y más avanzada en 28% de los casos. Cuatro pacientes habían recibido un TPH autólogo previo. La incidencia acumulada de mortalidad libre de recaída fue del 7% a día +180 y del 15% a los 5 años, siendo mayor en pacientes mayores de 40 años (3% vs. 32%; $p < 0,01$). La incidencia acumulada de EICH aguda grados II-IV y III-IV y crónica extensa fue de 26%, 13% y 29% respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, la incidencia acumulada de recaída a los 5 años fue del 28%, siendo menor en pacientes en RC1/2 (21% vs. 62%; $p < 0,01$) y en pacientes que desarrollaron EICH crónica (10% vs. 41%; $p < 0,01$). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 57%, siendo mayor en pacientes menores de 40 años (69% vs. 46%; $p = 0,01$), en pacientes trasplantados en RC1/2 (66% vs. 31%; $p < 0,01$) y en aquellos trasplantados a partir de 2002 (69% vs. 44%; $p = 0,02$). La supervivencia global a los 5 años fue del 65%.

Conclusión: Los resultados a largo plazo del alo-TPH de hermano HLA-identico con acondicionamiento mieloablativo para pacientes con LMA han mejorado sustancialmente en los últimos años y son superiores si se realiza en fases precoces de la enfermedad. Estos hechos deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar la estrategia post-remisión de los pacientes con LMA.

EVALUACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LA VALORACIÓN CLÍNICA, ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED INTESTINAL EN PACIENTES TRATADOS CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

Pb-017

Novelli S, Brunet S, Sureda A, Briones J, Martino R, Valcárcel D, Delgado J, Piñana JL, Facchini L, Sierra J
Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: El diagnóstico de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) con afectación intestinal se realiza, además de la clínica por endoscopia con biopsia intestinal. Existen pocos estudios que comparen los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos y se han descrito discrepancias entre ellos. Estas diferencias pueden retrasar o cambiar el tratamiento del paciente.

Objetivo: Comparar retrospectivamente las características clínicas de pacientes con EICH intestinal con los resultados obtenidos con endoscopia y la histología y evaluar las diferencias entre ellos utilizando las escalas de severidad del EICH intestinal (Clínico: Diarrea 500 - 1.000 ml/día, grado 2: Diarrea 1.000-1.500 ml/día, grado 3: Diarrea > 1.500 ml/día, grado 4: +Dolor-ileo), endoscópica (Kreiser *et al.*) e histológica (McDonald and Sale) utilizadas en la práctica habitual, en pacientes que fallecieron entre otras causas por la EICH intestinal como primer diagnóstico y que se dispone de estudio necropsico.

Pacientes: Trece pacientes recibieron trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos y presentaron EICH intestinal con una mediana de 45 días post trasplante (11-150). En 1 paciente de los 13 seleccionados no se realizó una endoscopia con biopsia debido a la rapidez de la evolución y se consideró el resultado histológico de la necropsia. Cuatro de ellos presentaban una leucemia aguda mieloide, 2 una anemia refractaria con exceso de blastos, 3 mieloma múltiple, 2 leucemia aguda linfoblástica, 1 enfermedad de Hodgkin y 1 inmunodeficiencia congénita.

Resultados: Se evidenció EICH intestinal por clínica grado 1 en 2/13 (15%), grado 2 en 3/13 (23%), grado 3 en 7/13 (54%) y grado 4 en 1/13 (8%); EICH intestinal por endoscopia grado 1 en 3/12 (25%), grado 2 en 5/12 (41%), grado 3 en 2/12 (17%), grado 4 en ninguno, no se evidenció lesión en 2/12 (17%); EICH intestinal por anatomía patológica grado 1 en 2/13 (15%), grado 2 en 4/13 (31%), grado 3 en 4/13 (31%) y grado 4 en 3/13 (23%).

Tabla 1. Datos recogidos de la población estudiada.

Caso	Día post TPH	Diagnóstico	Grado EICH CLÍNICO n = 13	GRADO EICH AP n = 13	EICH ENDOSCOPIA n = 12
1	150	AREB	3	3	2
2	45	LAL	2	3	-
3	30	AREB	3	3	2
4	150	MM	3	1	2
5	75	LAM	3	2	2
6	45	LAM	2	2	1
7	15	LH	3	4	0
8	28	MM	2	2	1
9	29	MM	1	2	2
10	20	LAM	1	3	0
11	45	LAL PH+	4	4	3
12	11	Inmunodef. cong.	3	4	3
13	60	LAM	3	1	1

La concordancia entre los hallazgos en la anatomía patológica (AP) y la clínica fue de 38,5%, la diferencia de un grado de severidad fue de 38,5%, la de más de 2 grados fue de 23,1% sobre un total de 13 pacientes. La concordancia entre los hallazgos en la AP y la endoscopia fue de 25%, la diferencia de un grado de severidad fue de 58%, la de más de 2 grados fue de 17% sobre un total de 12 pacientes.

Conclusión: Podemos realmar con este trabajo que existen diferencias entre las valoraciones del grado de severidad de la EICH aguda intestinal con los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos.

LA CUANTIFICACIÓN DEL QUIMERISMO EN LINFOCITOS ACTIVADOS (CD25+) INCREMENTA LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

Pb-016

Buño I, Manzano C, Balsalobre P, Serrano D, Rodríguez G, Gómez-Pineda A, Díez-Martín JL
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: El éxito del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH) está condicionado por la dinámica y el resultado de la interacción bidireccional de reacciones inmunológicas entre los sistemas linfopoyéticos de donante (D) y receptor (R) (alorreactividad/tolerancia). Una evaluación indirecta de la interacción inmune D/R consiste en cuantificar el quimerismo hematopoyético, especialmente en linfocitos T (LT), y evaluar su evolución en el tiempo tras el alo-TPH.

Objetivos: Se pretende valorar la utilidad del análisis del quimerismo hemopoyético (QH) en linfocitos activados (LA, CD25+) para la predicción/detección precoz de las complicaciones que condicionan el éxito del procedimiento (fracaso/rechazo del injerto, EICH, recidiva) y, eventualmente, mejorar la eficacia de las estrategias terapéuticas actuales.

Material y métodos: La cuantificación del quimerismo hemopoyético (QH) mediante PCR de microsatélites (PCR-STR) se realizó sobre muestras de sangre periférica (SP) obtenidas quincenalmente a partir de 20 pacientes sometidos a alo-TPH y linajes leucocitarios: Linfocitos T (CD3+) y linfocitos activados (CD25+) purificados mediante tecnología inmunomagnética (autoMACS, Miltenyi Biotec).

Resultados: Se observaron 3 patrones de evolución del QH en LT y LA: A. 10 pacientes mostraron quimerismo completo (QC) en todas las muestras analizadas post-TPH. B. En 6 pacientes se observó quimerismo mixto (QM) con porcentajes de LA del receptor menores que los de LT. Estos pacientes evolucionaron a QC de manera espontánea. C. 4 pacientes presentaron QM con porcentajes de células del donador en LA equivalentes o superiores a los observados en LT. Estos pacientes mostraron QM decreciente (aumento progresivo en el porcentaje de celularidad del receptor) en SP, LT y LA. De estos 4 pacientes, 1 tuvo fracaso del injerto, que no se revirtió tras sucesivos trasplantes, y 2 sufrieron rechazo (uno de ellos incipiente), que revirtieron mediante infusión de linfocitos del donante, evolucionando a QC. En cuanto a la recidiva, se observó un caso en cada uno de los grupos A y B, mientras que en el grupo C se observaron 3 casos. Estos resultados sugieren que porcentajes mayores de células de receptor en LA que en LT se asocian a QM decreciente y, por tanto, a distintas complicaciones post-TPH. Por el contrario, porcentajes menores de células de receptor en LA que en LT predicen la consecución de QC.

Conclusiones: El seguimiento cuantitativo del QH en LA (CD25+) complementa los resultados obtenidos del estudio de muestras de SP y de LT (CD3+) mejorando su capacidad predictiva de complicaciones post-TPH. Este hecho podría favorecer el establecimiento precoz de las estrategias terapéuticas oportunas (inmunoterapia/terapia celular) y, en definitiva, mejorar el manejo clínico de los pacientes trasplantados.

DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL DESPUÉS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA

Pb-018

Piñana JL*, Valcárcel D, Martino R, Barba P, Moreno E, Facchini L, Vega M, Sureda A, Delgado J, Briones J, Brunet S, Sierra J
Servicio de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. *Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Introducción: La insuficiencia renal (IR) es una complicación frecuente y potencialmente grave del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La relevancia de esta complicación, cuando se utiliza un acondicionamiento menos tóxico, de intensidad reducida (Alo-TIR) no se conoce con exactitud. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de IR, sus factores de riesgo, su impacto en la supervivencia global (SG) y en la muerte relacionada con el trasplante (MRT) en los receptores de alo-TIR.

Pacientes y métodos: Se incluyeron todos los pacientes (n = 188) que se trataron con Alo-TIR en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre enero de 1999 y diciembre 2006. La IR definió como una reducción superior al 25% del filtrado glomerular (FG) basal. El FG se calculó a partir de la ecuación "modification of diet in renal disease equation (MDRD)". El acondicionamiento consistió en fludarabina 150 mg/m², en combinación con busulfán 8-10 mg/kg (n = 61), melfalan 140-200 mg/m² (n = 115), ciclofosfamida 5 g/m² (n = 7) o 2 Gy de irradiación corporal total (n = 5). La profilaxis de la EICH consistió en ciclosporina A (CsA), más metotrexate (MTX) (n = 136) o micofenolato de mofetilo (n = 56).

Resultados: Noventa y siete (52%) pacientes desarrollaron IR durante el primer año, la mayoría de ellos (86%) en los primeros 3 meses posttrasplante. La causa más frecuente de IR fue la administración de CsA (71%). El análisis multivariado (AM) reveló que recibir MTX (HR 1,9, $p = 0,02$), trasplantarse después de más de 3 líneas de tratamiento previo (HR 1,8, $p = 0,01$), y los antecedentes de diabetes (HR 2,2, $p = 0,007$) fueron factores de riesgo independientes para desarrollar IR. El AM mostró que la IR fue un factor de riesgo independiente que predispuso a MRT durante el 1º año (HR 3, $p = 0,002$). Los pacientes con IR tuvieron una menor SG al año (53% vs. 74%, $p < 0,05$).

Conclusión: El desarrollo de IR después de Alo-TIR se asoció a mayor MRT y menor SG. La identificación de los factores de riesgo para esta complicación puede ser de utilidad para desarrollar estrategias preventivas, como la hiperhidratación y evitar el MTX u otros nefrotóxicos, en los pacientes con alto riesgo de IR.

ADMINISTRACIÓN CONJUNTA DE POSACONAZOL Y CICLOSPORINA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO: CINÉTICA DE INTERACCIÓN, AJUSTE DE DOSIS Y PERFIL DE SEGURIDAD

Pb-019

Villa J^a, Caballero T^o, Montes C^o, Patiño B^o, Arnan M^o, Yáñez L^o, Iriondo A^o, Vázquez L^o, Duarte RF^o
¹ICO. Hospital Duran i Reynals, Barcelona. ²Hospital Clínico Universitario, Salamanca.
³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Introducción: Posaconazol (POSA) es un potente inhibidor del CYP3A4, que induce un aumento de la exposición a sustratos de esta isoenzima como la ciclosporina (CSA), de uso habitual en receptores de AloTPH. La ficha técnica del producto recomienda una reducción inicial de la dosis de CSA al comenzar POSA. Sin embargo, la cinética de la interacción entre POSA y CSA en AloTPH no ha sido descrita aún.

Objetivo: Determinar prospectivamente el efecto del POSA en receptores de AloTPH sobre:

1) ajuste de dosis de CSA, 2) cinética de su interacción y 3) perfil de seguridad.

Pacientes y métodos: Presentamos 37 pacientes, receptores de un AloTPH entre diciembre 2006 y abril 2008, que recibieron de forma simultánea POSA (200 mg/8 h v.o.) como profilaxis antifúngica primaria y CSA para profilaxis de la EICH: mediana de edad 51 años (18-67), 21 hombres y 16 mujeres, 23 donante familiar HLA-identico y 14 donante no emparentado (6 HLA-Identicos y 8 no HLA-Identicos), 11 mieloablativos y 26 de intensidad reducida. Para este estudio no se modificaron las dosis de CSA al inicio de la profilaxis con POSA, sino que se monitorizaron sus niveles 2-3 veces por semana por protocolo habitual de cada centro, y se ajustaron las dosis para mantenerlos en rango terapéutico. Se presenta el análisis de dosis total de CSA (mg/kg/día) administrada a cada paciente en los días 0 (previa), +7, +14 y +30 del inicio de la adición de POSA al tratamiento con CSA.

Resultados: El tratamiento combinado con POSA da lugar a una reducción de la dosis total de CSA del ~50%, para mantener los niveles en rango terapéutico ($p < 0,001$). En contra de la experiencia con otros triazoles de amplio espectro, la reducción de dosis de CSA no se produce en la primera semana de tratamiento combinado con POSA ($p = 0,698$), sino que comienza entre el día +7 al +14 ($p = 0,079$), y se hace más marcada a partir del día +14 de tratamiento combinado ($p < 0,001$).

Días de CSA+POSA	Dosis CSA (mg/kg/día)			Comparación de Medias	
	Media	D. E.	I.C. 95%	T Test	ANOVA
1. Día 0	3,07	1,04	2,72 - 3,42	1 vs. 2: 0,698	< 0,001
2. Día +7	3,00	1,12	2,63 - 3,38	2 vs. 3: 0,079	
3. Día +14	2,54	1,12	2,16 - 2,91	3 vs. 4: < 0,001	
4. Día +30	1,51	0,68	1,26 - 1,75		

7 pacientes presentaron toxicidades leves secundarias a la CSA: 4 insuficiencia renal, 1 hipertensión arterial, 1 temblor, 1 microangiopatía. Un caso requirió suspensión del POSA durante 7 días por hepatotoxicidad, con reinicio posterior sin recurrencia de la toxicidad.

Conclusiones: La profilaxis antifúngica con POSA en AloTPH precisa una reducción del ~50% de la dosis de CSA. Esta reducción debe guiarse mediante niveles de CSA frecuentes, y no es necesaria hasta 7-14 días después del inicio del POSA. La reducción de dosis de CSA al inicio del POSA, como recomienda la ficha técnica, podría por tanto causar niveles subterapéuticos de CSA al inicio del tratamiento. Esta combinación es segura, con un porcentaje pequeño de casos de toxicidad leve.

POSACONAZOL ORAL ES SUPERIOR A ITRACONAZOL ORAL E INTRAVENOSO PARA LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pb-020

Anran M^o, de la Haza D^o, Patiño B^o, Peralta T^o, Gudiol C^o, Parody R^o, Fernández de Sevilla A^o, Andía E^o, Duarte RF^o
¹ICO. Hospital Duran i Reynals. ²Instituto Diagnóstico por la Imagen, Barcelona

Introducción: Posaconazol (POSA) se ha mostrado superior a fluconazol y/o itraconazol (ITRA) como profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo con LAM/SMD y con EICH. Se desconoce si dicha eficacia en profilaxis es trasladable a otras poblaciones de riesgo.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad de POSA como profilaxis de infección fúngica invasiva (IFI) en pacientes sometidos a AloTPH en comparación con nuestra experiencia previa de profilaxis con ITRA.

Pacientes: Analizamos 28 pacientes consecutivos sometidos a un AloTPH que recibieron profilaxis antifúngica con ITRA (hasta mayo 2007; n = 14) o POSA (desde junio 2007; n = 14), y con un seguimiento postrasplante mínimo de 6 meses. Casos con antecedentes de IFI o recibiendo otros tratamientos antifúngicos antes del AloTPH fueron excluidos del análisis. En el grupo de POSA hubo más AloTPH deplecionados *T in vivo* con ATG o alemtuzumab (4 vs. 0; $p = 0,031$) y una tendencia a mayor uso de intensidad reducida (11/14 vs. 6/14; $p = 0,053$). El resto de características demográficas son comparables entre los dos grupos: mediana de edad 53 años (20-67), sexo (16 hombres y 12 mujeres), enfermedad de base (18 LMA/SMD, 4 LMC, 3 Linfoma, 2 LLA, 1 Mieloma) y tipo de donante (22 familiar y 6 no emparentados).

Resultados: La profilaxis antifúngica se mantuvo hasta el día +100, y posteriormente en caso de EICH. El ITRA se administró por v.o. o i.v. según tolerancia, y el POSA tuvo buena tolerancia v.o. En ningún grupo se detectaron problemas de toxicidad relevantes. El grupo POSA apareció una reducción de dosis de ciclosporina del ~50% para mantener niveles en rango terapéutico. No hubo diferencias entre los grupos en injerto de neutrófilos (día +19; $p = 0,194$) ni en incidencia de EICH aguda II-IV (29%; $p = 0,209$) o crónica (44%; $p = 0,630$). La incidencia de fiebre neutropénica fue similar en ambos grupos. Diez casos de ITRA y 7 de POSA precisaron TAC-AR para despistaje de IFI: 8 de ITRA y 1 de POSA tenían macro/micronódulos en el TAC-AR compatibles con IFI, pero sin signo de halo ni cavitación. Otras alteraciones radiológicas (consolidación, vidrio deslustrado y derrame pleural) fueron también más comunes con ITRA. La probabilidad de fallo de profilaxis fue más alta en el grupo ITRA (3 tratamiento empírico y 1 tratamiento dirigido a IFI) que en el POSA (29% vs. 0%; $p = 0,033$). Más aún, el grupo de POSA también presentó una probabilidad superior de supervivencia libre de IFI (86% vs. 36%; $p = 0,009$) y de supervivencia global (86% vs. 43%; $p = 0,026$) a día +180 post-AloTPH que los pacientes con ITRA.

Conclusiones: Los ensayos de registro han demostrado la superioridad del POSA frente a otros azoles (fluconazol y/o ITRA) en profilaxis de IFI en pacientes de alto riesgo con LAM/SMD y con EICH. Nuestra experiencia con POSA para profilaxis antifúngica traslada estos hallazgos a la fase de neutropenia del AloTPH, donde se presenta como una estrategia bien tolerada y de eficacia superior al ITRA en nuestra serie.

TERAPIA CELULAR EN ALO-TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS POR PROCESOS ONCOHEMATOLÓGICOS: USO DE CÉLULAS MESENCIMALES, NK Y LINFOCITOS T CMV-ESPECÍFICOS DE DONANTE AUXILIAR

Pb-021

Cabrera R^o, Regidor C^o, Gonzalo-Daganzo R^o, Rico-Daza MA^o, Sanjuán I^o, Forés R^o, García-Marco JA^o, Bautista C^o, Ojeda E^o, Navarro B^o, Snickic I^o, Gil S^o, de Laiglesia A^o, Palomo I^o, Cartier J^o, Sebrango A^o, Vicuña I^o, Serrano D^o, Díez-Martín JL^o, Fernández MN^o
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid

Planteamiento: Algunos problemas de los TPH son susceptibles de abordaje mediante distintos procedimientos de terapia celular. El utilizado con más frecuencia es la ILD para tratamiento de recidivas tumorales. Otras opciones menos desarrolladas incluyen el empleo de células mesenquimales expandidas (CME) para tratar EICH refractarias, células NK con incompatibilidad KIR para prevención de EICH y tratamiento de recidiva leucémica y linfocitos específicos como inmunoterapia adoptiva en infecciones no controlables con antimicrobianos. Presentamos resultados iniciales de los programas en desarrollo de estas modalidades de terapia celular en el H.U. Puerta de Hierro.

Resultados: CME. Hemos tratado 5 pacientes con EICH refractaria grado II-IV: 2 receptores de TSCU con confusión de PH movilizados (*trasplante dual*) y de CME del mismo donante auxiliar, del que también procedían las CME utilizadas terapéuticamente; un TPH de MO+SP deplecionados de linfocitos, de donante HLA geno-identico, con co-infusión de CME del mismo donante, seguido de ILD, del que también procedían las CME usadas para tratamiento; un TNR HLA-id y un minitrasplante de MO haploidentico tras fallo primario de TSCU, que recibió MSC de donante no relacionado (DNR). En los 4 primeros se obtuvo RC tras 1-4 dosis y un total de 1,1-4,3 x 10⁶ CME/kg. El último caso (grado IV) se encuentra a fecha de 23-5-08 en progresiva mejoría a 7 semanas de inicio de tratamiento con CME (2 dosis de 1,3 y 1,26 x 10⁶/kg) con creciente tolerancia de ingesta y mínima diarrea, pese a haber desarrollado reactivación de CMV.

Células NK. Una paciente que recidivó tras *trasplante dual* fue refractaria a 3 ciclos de tratamiento QT. Obtuvo RC con recuperación del TSCU tras recibir 2 dosis de células NK (1,97 y 2,6 x 10⁶/kg, conteniendo 0,9, 1,2 x 10⁴ CD3/kg) obtenidas del donante auxiliar, KIR incompatible con la paciente y KIR compatible con el TSCU.

Linfocitos CMV-específicos. Un receptor de *trasplante dual* con confusión de CME presentó cuadro grave de infección CMV refractaria a antivirales. Recibió una infusión de 7,6 x 10⁹/kg (linfocitos de DNR seleccionados por el método de captura de IFN-gamma (Miltenyi) tras estimulación con pp65-CMV (pureza del 57%). Hubo recuperación de linfocitos circulantes CMV específicos del donante (método de pentámeros) con desaparición de antigenemia y curación clínica. Tuvo además un brote de EICH grado II que respondió a la infusión de CME del mismo donante que las administradas tras el *trasplante dual*.

Conclusión. Nuestros resultados son demostrativos de la eficacia de distintas modalidades de terapia celular con células de donante auxiliar, de la que los receptores de TSCU pueden resultar especialmente beneficiados en cuanto que no tienen disponibilidad del donante. Se precisa de más I+D para su perfeccionamiento.

Financiación: Proyecto AlloStem (6.º Programa Marco, EC), Gobierno de España, FIS, Comunidad Autónoma de Madrid, Fundación Gabrielle Rich y Vidacord

ESTUDIO MULTIPARAMÉTRICO DE LAS CÉLULAS STEM MESENCIMALES OBTENIDAS A PARTIR DE LA CABEZA FEMORAL

Pb-022

Gómez del Cañizo M^o, Blanco J^o, Sánchez-Guijo FM^o, Cruz G^o, Carrancio S^o, Barbadó MV^o, López-Villar O^o, Muntión S^o, Hernández-Campo P^o, Santamaría C^o, Díez-Campelo M^o, San Miguel J^o, Briñón J^o, del Cañizo MC^o
¹Servicios de Hematología y ²Traumatología, Hospital Clínico Universitario, Salamanca. ³Departamento de Biología Celular y Patología, Universidad de Salamanca, Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

Introducción: la ILD es un tratamiento eficaz en pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica (LMC) en recaída tras un Alo-TPH aunque sus dosis no están bien establecidas.

Objetivo: analizar nuestra experiencia utilizando la ILD como primera línea de rescate o asociada a otros tratamientos (interferón, imatinib, segundo trasplante).

Pacientes y procesos: entre julio de 1992 y octubre de 2007 tratamos a 14 pacientes con una LMC en recaída después de un Alo-TPH usando ILD en dosis ascendente. La mediana de edad es de 30 años (18-47). 9 eran varones. 12 recibieron un TPH de donante emparentado y 2 de donante no emparentado. En 12 pacientes la fuente de TPH fue médula ósea y en 2 sangre periférica. En 2 casos el acondicionamiento fue no mieloablativo, y la ILD fue profiláctica. Ninguno sufrió depleción linfocítica en el momento del TPH. Todos recibieron CSA (3 mg/kg/d) y MTX (pauta corta) como profilaxis de la EICH. La mediana hasta la recaída fue de 38 meses (4-105) En el momento de la ILD, 4 pacientes estaban en recaída molecular, 2 citogenética, 3 hematológica, y 3 en fase acelerada. La mediana desde la recaída a la ILD fue de 2 meses (1-14).

Dos pacientes recibieron sólo ILD (1 en monodosis), 8 reciben una pauta escalada de CD3 (10⁷, 2 x 10⁷, 2 x 10⁷, 2 x 10⁷ y 3 x 10⁷/kg), en intervalos semanales o mensuales, asociados a interferón 2α (1,5 x 10⁶ U/día), 4 reciben imatinib (400mg /24h) más ILD cuyas dosis e intervalos se ajustan según la respuesta clínica y analítica.

Resultados: no aparecieron efectos adversos durante las infusiones. Sólo un paciente desarrolló EICH cutáneo. Ningún paciente falleció en relación con la ILD. 10 pacientes (71%) alcanzaron respuesta molecular (RM) tras las ILD (incluyendo 2 infusiones profilácticas tras aloTPH no mieloablativo). Todos ellos están vivos y sin signos de EICH, con una mediana de seguimiento de 30 meses (3-120).

La mediana de tiempo en alcanzar la RM fue 5 meses (3-15), y 4 en los que se asoció imatinib. Todos los pacientes en recaída molecular (4) alcanzan RM y sólo el 50% de los pacientes en recaída hematológica / fase acelerada (3/6) y el 50% en recaída citogenética (1/2) alcanzan RM. Tres de los cuatro pacientes refractarios que precisaron un nuevo Alo-TPH fallecieron de complicaciones asociadas.

Conclusiones: en nuestra experiencia, la ILD, combinada con interferón o imatinib, es eficaz en las recaídas de la LMC post-Alo-TPH, con mínima morbilidad. Los pacientes en recaída molecular tuvieron mejor respuesta a la ILD que los pacientes en recaída citogenética o hematológica.

ALTERACIONES FUNCIONALES DE LAS CÉLULAS STEM MESENQUIMALES EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

Pb-023

Tabera S^[a], Díez-Cámpelo M^[a], Sánchez-Abarca LM^[a], Blanco B^[a], Gutiérrez-Cosío S^[a], Sarasquete M.^a E^[a], Chillón M.^a C^[a], Villarón EM^[a], Oterino E^[a], Barbado M.^a V^[a], López N^[a], Martín S.-Guijo F^[a], del Cañizo M.^a C^[a], San Miguel JF^[a], Pérez-Simón JA^[a]

^[a]Hospital Clínico Universitario. Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer. ^[b]Departamento de Biología Celular y Patología. Salamanca

Introducción: El estudio de las células madre mesenquimales (CSM) ha adquirido gran relevancia por su potencial terapéutico. Su fuente de obtención principal ha sido la MO obtenida en condiciones estándar (donde se encuentran en baja proporción). Por este y otros motivos, se han investigado fuentes celulares alternativas, entre las que se encuentra el hueso trabecular. Se han obtenido CSM a partir de cabezas femorales mediante fresado y digestión enzimática, pero sin comparación directa con las CSM obtenidas de forma estándar del mismo sujeto.

Objetivos: Conocer si es posible obtener CSM a partir de cabezas femorales mediante un método novedoso basado en la trituración de la cabeza femoral completa y evitando la digestión enzimática, y en caso afirmativo, comparar su características con respecto a las CSM obtenidas de forma estándar a partir de aspirado medular en cresta iliaca de los mismos sujetos.

Material y Métodos: En una serie de 11 pacientes sometidos a artroplastia de cadera por una osteoartritis, la cabeza femoral fue sometida a una trituración con un molinillo que genera fragmentos < 5 mm de diámetro. No se realizó digestión enzimática alguna. Por otra parte, y durante el mismo acto quirúrgico, se realizó una aspiración de MO en la cresta iliaca posterosuperior ipsilateral. A partir de suspensiones celulares de ambas fuentes del mismo paciente, se aislaron las CMN por centrifugación en gradiente de densidad, que se emplearon para la cuantificación de unidades formadoras de colonias fibroblásticas (CFU-F) y para el aislamiento y expansión de las CSM hasta tercer pase. Dichas CSM de ambas fuentes fueron comparadas con respecto a su morfología, su capacidad de expansión y proliferación, su inmunofenotipo y su capacidad de diferenciación multilineal hacia adipocito, osteoblasto y condrocito, siguiendo los criterios establecidos por la *Internacional Society for Cellular Therapy*.

Resultados y conclusiones: El número de CFU-F fue similar en las muestras procedentes cabeza femoral y de cresta iliaca, al igual que el número de CSM obtenidas a lo largo del cultivo de expansión. En cuanto a la proliferación, tampoco hubo diferencias entre ambas fuentes, si bien el tiempo hasta la confluencia en el tercer pase fue menor en el caso de las CSM de cabeza femoral. No hubo diferencias significativas en la distribución del ciclo celular, ni tampoco en la expresión de los diferentes marcadores inmunofenotípicos. Finalmente, la capacidad de diferenciación trilineal de las CSM de ambas fuentes fue similar. Nuestro trabajo demuestra que es posible obtener CSM a partir de cabezas femorales (habitualmente desechadas) mediante un método novedoso que evita la digestión enzimática y que dichas células presentan características similares a las CSM obtenidas de forma estándar a partir de cresta iliaca de los mismos sujetos.

Agradecimientos: Financiado por las Consejerías de Educación (Ref. HUS01B07) y Sanidad (SAN196/SA13/07) de Castilla y León.

LEUCEMIAS AGUDAS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

ALTERACIONES FUNCIONALES DE LAS CÉLULAS STEM MESENQUIMALES EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

Pb-024

Tabera S^[a], Díez-Cámpelo M^[a], Sánchez-Abarca LM^[a], Blanco B^[a], Gutiérrez-Cosío S^[a], Sarasquete M.^a E^[a], Chillón M.^a C^[a], Villarón EM^[a], Oterino E^[a], Barbado M.^a V^[a], López N^[a], Martín S.-Guijo F^[a], del Cañizo M.^a C^[a], San Miguel JF^[a], Pérez-Simón JA^[a]

^[a]Hospital Clínico Universitario. Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer. ^[b]Departamento de Biología Celular y Patología. Salamanca

Introducción: Las células *stem* mesenquimales (CSM) inducen un efecto inmunoregulador, inhibiendo la activación y diferenciación linfocitaria. Esto, unido a su localización en órganos hemato y linfopoyéticos, en los que se hace necesario un control especialmente riguroso de la respuesta inmune, como médula ósea y el ganglio linfático, sugiere que deben desempeñar un papel central en el desarrollo normal de la respuesta inmune y por tanto en el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos propios.

En este sentido, nuestro grupo ha analizado el comportamiento de las CSM en situaciones en las que se produce una alteración de la tolerancia inmunológica, como es el caso de las enfermedades autoinmunes, y más concretamente de pacientes diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Para ello evaluamos las características biológicas de las CSM y su interacción con las distintas estirpes celulares que componen el sistema inmune en situación normal y en estos pacientes.

Resultados: En una serie de pacientes diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y con anticuerpos antiplaqueta positivos se comprobó, mediante MTT, que las CSM presentaban una menor viabilidad y capacidad proliferativa en comparación con sujetos normales (absorbancia de MTT a 570 nm: 0,05 para PTI versus 0,250 para controles). La adición de lisado plaquetario en el medio de cultivo permitió revertir parcialmente el déficit proliferativo de estas células. En cultivo, las CSM procedentes de enfermos con PTI poseen una morfología diferente en relación a las CSM de sujetos sanos. Además se analizaron mediante citometría distintos marcadores inmunofenotípicos, observándose diferencias significativas para marcadores como el CD105 o el CD106. Se evaluó la capacidad de diferenciación de MSC procedentes de PTI versus controles, observándose diferencias en cuanto a su capacidad de diferenciación hacia adipocito (1 adipocito por campo en las CSM de PTI versus 4,5 adipocitos por campo en los controles) y el tiempo hasta la diferenciación (7,5 semanas para PTI versus 3,5 semanas para controles). Finalmente, se analizó la expresión de diversos genes implicados en procesos de ciclo y proliferación celular. Se encontró una expresión significativamente superior en CSM de PTI para p16 y caspasa 9.

Conclusiones: Las CSM procedentes de enfermos diagnosticados de PTI presentan una menor capacidad proliferativa en comparación a las CSM de donantes sanos. En comparación con los controles, presentan además una menor capacidad de diferenciación adipocítica y una expresión diferente para CD105 y CD106. Estos hallazgos se justifican al menos en parte por una mayor expresión de p16 y caspasa 9. Dado el efecto inmunoregulador de las CSM, su alteración funcional podría estar en relación con la patogenia de esta enfermedad.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON EOSINOFILIA

Pb-025

Dapena JL, Bastida P, Llorca A, Olivé T, Díaz de Heredia C, Elorza I, Sánchez de Toledo J

Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción. La LAL/Eo es una entidad poco frecuente (<1% de LAL), con manifestaciones clínicas indistinguibles del síndrome hipereosinofílico primario. Se han descrito alrededor de 50 casos en la literatura. Revisamos la evolución de 2 pacientes afectos de LAL/Eo de riesgo intermedio.

Caso 1. Varón de 13 años con fatiga, anorexia, irritabilidad, insomnio, edema pulmonar y rash cutáneo. Hemograma: Hb 11,2 g/dl, leucocitos 147 x 10⁹/L (eosinófilos 81%) y plaquetas 155 x 10⁹/L. En el AMO la blastosis, de un 20%, de aspecto linfocitoide y morfología L1 asociada a múltiples eosinófilos dismórficos. El inmunofenotipo confirmó el diagnóstico de LAL B común. No se obtuvieron metafases para estudio citogenético. BCR/ABL negativo. La ecocardiografía mostró hipertrofia VI, con FE 54%. Por RMN craneal, múltiples lesiones infra/supratentoriales de probable naturaleza isquémica. El tratamiento de inducción, según protocolo Pethema LAL-96 de RI, consiguió remisión completa, desaparición de la eosinofilia y de la sintomatología asociada. Actualmente, a 4 años del diagnóstico inicial se mantiene en remisión completa.

Caso 2. Niña de 9 años con fatiga, anorexia, abdominalgia, rash cutáneo y cefalea intensa. Hemograma: Hb 12,1g/dl, leucocitos 110 x 10⁹/L (eosinófilos 80%) y plaquetas 123 x 10⁹/L. En el AMO existía una infiltración del 20% de blastos de morfología L1, asociados a múltiples eosinófilos dismórficos. El inmunofenotipo confirmó el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica B común y el estudio citogenético demostró la presencia de t(5;14). BCR/ABL negativo. Se inició tratamiento de inducción según protocolo Pethema LAL 96 de RI. A las 72 horas presentó deterioro neurológico, que motivó soporte ventilatorio, apreciándose en la RMN craneal lesiones hiperintensas subcorticales en ambos hemisferios, ganglios basales, tallo cerebral y cerebelo, sugestivas de afectación vasculítica. Presentó afectación miocárdica, con aumento de enzimas cardíacas, alteración de la repolarización, y lesiones inflamatorias miocárdicas en VI y septo interventricular. Por persistencia de la eosinofilia se practicaron 4 sesiones de leucaféresis, disminuyendo la misma y mejorando la toxicidad. Por eliminación lenta de la enfermedad mínima residual se consideró de alto riesgo de recaída y fue sometida a TPH de donante familiar idéntico, manteniéndose en remisión completa a dos meses.

Conclusiones. La eosinofilia sintomática no justificable en el paciente adolescente puede asociarse a esta entidad clinicopatológica. La blastosis medular suele ser escasa. La eosinofilia reactiva, secundaria a la producción de interleucina 3 por los blastos leucémicos con t(5;14)(q31;q32) es un marcador útil para el seguimiento. Es importante un tratamiento quimioterápico precoz, adaptado a criterios de riesgo clásicos, para disminuir la toxicidad tisular y la morbi-mortalidad relacionada con la eosinofilia.

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS Y TRATAMIENTO CON NEULASTA® (PEGFILGRASTIM): ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE SU UTILIZACIÓN EN NUESTRO SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DESDE SEPTIEMBRE DE 2006 HASTA LA ACTUALIDAD

Pb-026

González-López TJ, Colado E, Olazábal J, Martín J, Sebastián E, Caballero T, López L, Alonso J, Mateos MV, San Miguel JF
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Introducción. Pegfilgrastim (Neulasta®) es un medicamento resultado de la combinación del G-CSF humano con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd. Se ha visto que su uso en pacientes afectados de leucemias mieloides agudas (LMA) que recibían quimioterapia (QT), reducía la mediana de tiempo de recuperación de una neutropenia grave.

Objetivo. Comprobar la utilidad de Neulasta® para acelerar la recuperación de las cifras de granulocitos en sangre periférica tras recibir un ciclo de QT. Observar la frecuencia y gravedad de los procesos infecciosos intercurrentes tras tratamiento con Neulasta®.

Material y métodos. Realizamos un análisis retrospectivo del total de pacientes que habían recibido Pegfilgrastim desde que estuvo disponible en nuestro hospital en septiembre de 2006, hasta mayo de 2008. Del total de pacientes (45) seleccionamos aquellos afectados de LMA (12) y estudiamos diversas variables al diagnóstico de la enfermedad (edad, sexo, tipo de LMA según clasificación FAB, existencia de hiperleucocitosis y/o de citogenética de mal pronóstico). Comprobamos el tipo de quimioterapia (QT) recibida y el número de días que había necesitado el paciente para recuperar cifras en sangre periférica tras recibir Neulasta® y sin recibirlo: grupo control (GC).

Resultados. De los 12 pacientes que recibieron Neulasta®, 2 recibieron QT según PETHEMA para mayores de 65 años; 10 recibieron PETHEMA para menores de 65 años. La mediana de días para alcanzar más de 100 gránulos fue 20,5 días (GC = 24,5); para lograr más de 500 gránulos fue 23 días (GC = 26,5) y para más de 1000 gránulos fue de 26 días (GC = 28) con una distribución similar en menores y mayores de 65 años. 7 casos alcanzaron remisión completa tras el primer ciclo de inducción, 5 no. Al diagnóstico 6 leucemias presentaban citogenética de buen pronóstico y 5 eran hiperleucocíticas. 2 pacientes desarrollaron infecciones fúngicas graves pese a usar Neulasta siendo ambos exitos. Otro paciente desarrolló sepsis grave por gram negativos. El resto sufrió infecciones menores.

Conclusiones El uso de Neulasta® reduce la duración de la neutropenia tras la administración de un ciclo de quimioterapia y conlleva menor frecuencia de infecciones y de menor gravedad.

VALOR PRONÓSTICO DEL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL EN MÉDULA ÓSEA EN EL PERIODO PRE-TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Pb-028

Amigo ML, Fernández A, López E, Osma MM, Roldán V, Heras I, Nieto J, Ortuño FJ, Vicente V
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Objetivo: Analizar el valor pronóstico de la enfermedad residual (ER) en médula ósea, analizada mediante citometría de flujo, en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) en el periodo pre-trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos.

Pacientes y métodos: Se analizaron retrospectivamente 37 pacientes afectados de LAM, 19 hombres y 18 mujeres, con una edad media de 40 años (10-66), sometidos a trasplante alógeno en nuestro centro entre junio/96 y abril/07. El trasplante se realizó a partir de un donante emparentado en 32 casos y de donante no emparentado en 5. En 6 pacientes se administró un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida. En 33 se infundieron progenitores hematopoyéticos de sangre periférica y en 4 de médula ósea. Todos los pacientes habían recibido un mínimo de dos ciclos de quimioterapia antes del trasplante. Se encontraban en remisión completa (RC) 29 casos (26 en 1ª RC y 3 en 2ª o > 2ª RC) y 8 tenían enfermedad activa (2 en recaída precoz y 6 con enfermedad resistente). Al diagnóstico 11 pacientes presentaban un cariotipo de mal pronóstico. En todos los casos se contaba con el perfil inmunofenotípico leucémico de médula ósea al diagnóstico y/o recaída lo que permitía realizar el seguimiento de la ER. Se analizaron nuestras de médula ósea en los 30 días previos al trasplante.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 99 meses (5-161) 10 pacientes han recaído (27%). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a 4 años ha sido del 59% y 75% respectivamente. De los pacientes trasplantados con enfermedad 2 se encuentran vivos en RC y el resto ha fallecido. La mediana de supervivencia de este grupo fue de 24 meses. Los valores de ER fueron muy variables, mediana 0,88% (0,2%-9%). Aquellos pacientes con una ER < 0,4% presentaron una SLE superior a los que tenían una ER > 0,4% (mediana no alcanzada (MNA) vs. 80 meses; p = 0,044). La SG también resultó superior para los pacientes con ER < 0,4%, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (MNA vs. 140 meses; p > 0,05). La SLE y la SG fueron superiores en el grupo con cariotipo de pronóstico intermedio al compararlos con los de mal pronóstico (MNA vs. 30,5 meses; p = 0,04 y MNA vs. 106 meses; p = 0,015).

Conclusiones: La detección de niveles elevados de ER en el periodo previo al trasplante y el cariotipo de mal pronóstico al diagnóstico confieren un riesgo elevado de recaída. Estos factores pueden ayudar a identificar subgrupos de pacientes en los que aplicar estrategias terapéuticas para disminuir las recaídas postrasplante.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN PROTOCOLO PETHEMA-006 PARA MAYORES DE 65 AÑOS

Pb-027

Martín-Aguilera C, de la Cruz F, Montero I, Cerezuela P, Gil E, Urbano A
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: En nuestro centro se diagnostican y tratan más de 25 pacientes con LMA al año, de los cuales, alrededor del 15% son mayores de 65 años. Dada la frecuente presencia de comorbilidades en estos pacientes y su asociación con aumento de complicaciones y mortalidad secundaria, su tratamiento siempre ha intentado ser lo menos tóxico posible. Por otra parte, el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR) se ha destacado en los últimos años como un factor pronóstico importante, lo que conlleva el uso de tratamientos agresivos de forma temprana y mantenida.

Material y método: Estudio retrospectivo observacional en pacientes mayores de 65 años afectados de LMA tratados en nuestro servicio según el protocolo PETHEMA-06.

Resultados: Se han evaluado 8 pacientes (100% varones) de edades comprendidas entre 64 y 71 años, con una media de 67,5 y una mediana 68. La comorbilidad más frecuente al diagnóstico fue la broncopatía (37,5%), seguida de hipertensión arterial y diabetes mellitus (25%) presentando una hemoglobina menor de 8 g/dL el 50% y una leucocitosis mayor a 50.000/mm³ el 13%. El 37,5% fue diagnosticado de LMA con displasia multilinea. Se realizó estudio citogenético en el 75% de los pacientes (6), siendo patológica únicamente en 1 caso (12,5%) y no rentable en 3 (37,5%). El estudio por FISH (BCR/ABL, t(8;21), inv16, PML-RAR α , alteraciones en los cromosomas 5, 7 y 8) se realizó en todos los casos, no así el estudio por biología molecular, que sólo se realizó en el 62,5%. Un paciente presentó inv16 (diagnosticado de leucemia mielomonocítica aguda). Obtuvieron respuesta completa (RC) tras el tratamiento de inducción el 62,5% (5), manteniéndola todos ellos tras la consolidación y el 12,5% (1) alcanzó dicha RC tras el mismo. Durante el tratamiento recayó el 25% (2) y un 12,5% (1) falleció (que no había respondido en ningún momento al tratamiento, estando en tratamiento paliativo). El seguimiento máximo es de 16 meses, con una media de 9,75 y una mediana de 10. Se encuentran en fase de mantenimiento el 75% (6), habiéndolo finalizado en 12,5% (1). El 62,5% permanece en RC en la actualidad.

Conclusiones: La tasa de remisiones completas conseguidas en pacientes mayores de 65 años tratados según protocolo PETHEMA-06 es similar a la obtenida en pacientes de menor edad que han recibido otros protocolos de tratamiento.

LEUCEMIAS AGUDAS SECUNDARIAS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pb-029

Carpio C, Gómez L, Pons V, Valvert E, Jaramillo A, Castillo N, Sánchez E, Purroy N, Iraheta S, Bueno J
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: Como leucemias agudas secundarias (LAS) definimos a diferentes entidades heterogéneas en cuanto a la etiopatogenia, pronóstico y respuesta al tratamiento. Podemos clasificarlas en dos grandes grupos: las que aparecen tras tratamientos citotóxicos y/o radioterapia y aquellas que representan la evolución final de otras hemopatías, como los síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos.

Objetivo: Analizar retrospectivamente la prevalencia y características de las LAS en nuestro centro.

Material y métodos: Se consideraron para el análisis todos los pacientes diagnosticados de leucemias agudas en nuestro centro, en los últimos diez años. Se seleccionaron aquellos que presentaban leucemias agudas secundarias a tumores sólidos, tratados bien con cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia; a patologías hematológicas previas o tratamientos con quimioterapia en enfermedades no neoplásicas.

El manejo de estas leucemias secundarias consistió en tratamiento de soporte o tratamiento intensivo con quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Resultados: De los 300 pacientes analizados, un total de 64 (21%) fueron diagnosticados de LAS. El 54% (35) de las LAS correspondían a patologías hematológicas previas (31% síndromes mielodisplásicos, 9% síndromes mieloproliferativos y 14% a linfoproliferativos y mielomas); el 46% (29) habían presentado tumores sólidos, siendo los más frecuentes la neoplasia de mama con un 12% y la neoplasia de próstata con un 7%.

El tiempo de latencia medio entre la primera neoplasia y el diagnóstico de la LAS en nuestra serie ha sido de 64 meses. La edad media al diagnóstico de la LAS fue de 64 años.

La relación hombre y mujer diagnosticados de LAS fue de un número de 25 (39%) mujeres y 39 (61%) hombres.

La supervivencia mediana de los pacientes con LAS fue de 4 meses, siendo de 9 meses en aquellos pacientes que recibían tratamiento intensivo (edad mediana 63 años) y de 0 meses en aquellos que sólo recibieron tratamiento de soporte (edad mediana de 71 años).

Conclusiones Tanto la incidencia de LAS en este centro (21%), como la frecuencia de las neoplasias previas (la neoplasia de mama es el tumor sólido más frecuente) son comparables a las de otras series reportadas en la literatura. En cuanto a las hemopatías previas a las LAS, los síndromes mielodisplásicos son las más frecuentes. Los pacientes que recibieron tratamiento intensivo, de edad más joven, fueron quienes obtuvieron una mayor supervivencia.

LEUCEMIAS EXTRAMEDULARES. SIGNIFICADO CLÍNICO**Pb-030**

Cabanas B, Rodríguez Ruiz M, Rodríguez López MA, Rodil I, Plaza JP, Vázquez J, Fuentes L, Poderós C, Ocampo R, Albo C, Ares C, Martínez M
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Xeral Cies. Vigo

Introducción: Con el término de leucemia extramedular, se definen todas las formas de manifestaciones no medulares de las leucemias agudas mieloblásticas, los síndromes mielodisplásicos y los síndromes mieloproliferativos crónicos. Definir a los pacientes que pueden desarrollar una LEM es importante porque constituyen focos de resistencia a la quimioterapia estándar o predisponen a una alta incidencia de recaídas.

Existen formas de presentación primaria, al diagnóstico, recaída aislada de una LANL medular y/o extramedular.

Otro tipo de lesiones que se producen son reactivas. Hay que incluir entre estas el síndrome de Sweet y las vasculitis así como las producidas por los efectos de los tratamientos como toxicodermias.

Material y método:

Caso 1: Varón 70 años, Psoriasis, LMMC, ingreso por celulitis en MII, posteriormente parotiditis. Tras recuperación de dolores óseos y cefalea; en RMN se aprecia infiltración columna lumbar. Placas eritemoedematosas en brazos y antebrazo en biopsia compatibles con leucemia cutis y/o sdr de Sweet. *Exitus*.

Caso 2: Mujer 54 años ca. Ovario a tratamiento con alquilantes, posteriormente hipertrofia gingival importante, LAM secundaria, *exitus*.

Caso 3: Varón 24 años previamente sano, consulta por pérdida de visión en ojo derecho, se aprecian hemorragias en retina. Posteriormente LAM. Tiflitis tras tratamiento.

Caso 4: Mujer 61 años infecciones respiratorias de repetición, fiebre, disfagia, lengua sabural, lesiones blanquecinas en mucosa yugal, posteriormente LAM, colitis importante.

Caso 5: Varón 61 años LMMC, consulta por dorsalgia, en RMN se aprecia lesión compatible con cloroma epidural. Vasculitis. Recaída.

Caso 6: Mujer 66 años antecedente de Tbc, LMA. Tras tratamiento exantema en exantemas auditivos, tronco y extremidades. Resistencia a la QT.

Conclusiones: Determinar la incidencia de LEM es difícil por la incierta correlación con signos clínicos.

La presencia de una recaída extramedular generalmente precede a la recaída en médula ósea.

Puede ser frecuente la aparición en varias localizaciones, pero la piel, el SNC, los huesos y ganglios son las localizaciones más comunes.

Discrepancias respecto a la supervivencia.

La citogenética t(8;21)(q22;q22), inv(16) subtipos M4, M5, CD56, la diferenciación blástica, inmunofenotipo, ausencia de bastones de Auer, alto nivel de leucocitos y disfunción inmune son factores predisponentes.

ERITROLEUCEMIA FAMILIAR: PRESENTACIÓN DE DOS NUEVOS CASOS**Pb-032**

Nieves Pla I^[a], Peri V^[a], Bosch JM^[a], Afonso Martín JL^[a], Caballero Gómez M^[a], Fernández Martín R^[a], González San Miguel JD^[a], Caballero Losada MC^[a], Tapia M^[a], Fernández Fuertes F^[a], Ruano J^[a], Soler S^[a], Díaz Cremades JM^[a]
Servicios de ^[a]Hematología y ^[b]Anatomía Patológica. Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: Las leucemias agudas eritroides se subdividen en 2: La variedad mieloides-eritroide y eritroide pura de la clasificación de la OMS. La eritroleucemia es una enfermedad rara que predomina en el sexo masculino con una incidencia entre un 2% y un 8% de todas las leucemias agudas. Existen casos en la literatura de varios enfermos diagnosticados en una misma familia. Presentamos a dos hermanos con una historia familiar de alta incidencia de neoplasias digestivas y con eritroleucemia.

Caso 1: Varón de 43 años, con antecedentes de diabetes tipo 2 y de adenocarcinoma de colon tratado en septiembre/2003 con quimioterapia (QTP) y radioterapia (RT). Ingresó en mayo /2007 por sintomatología anémica, febrícula y pancitopenia. Exploración física normal. En la analítica destaca Hb 5,7g/dl, VCM 107 fl, leucocitos $2,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, plaquetas $58 \times 10^3/\mu\text{l}$. Aspirado medular: Hiperplasia eritroide (72%) con intensos rasgos displásicos y un 40% de blastos grandes y citoplasma basófilo. Citoquímica: PAS positivo, Inmunofenotipo positivo para glicoforina A, CD34, CD36, CD117. Cariotipo complejo: -5, -7, t(1,14)(p32, q32). Alcanzó remisión completa con protocolo PETHEMA LANL < 65 años, se trasplantó con injerto alogénico y falleció pocos meses después por recidiva.

Caso 2: Varón de 56 años, diabético tipo 2 dto mayo/2006 por adenocarcinoma de colon y tratado únicamente con cirugía consultó por pancitopenia y sintomatología anémica. En la analítica Hb 8g/dl, VCM: 96,4 fl, leucocitos $3 \times 10^3/\mu\text{l}$, plaquetas $43 \times 10^3/\mu\text{l}$. Medulograma: Hiperplasia eritroide (92%), intensos rasgos displásicos y formas multinucleadas, 32% de blastos medios/grandes con cit. basófilo. Citoquímica: Pas positivo. Inmunofenotipo: Glic A, CD34, CD36 positivos. Cariotipo complejo: del 1 y -7. Recibió inducción en otro hospital.

Conclusiones: Nuestros casos coinciden con los reportados en la literatura, aunque uno recibió to. QTP/RDT. Las similitudes morfológicas e IF con el otro hermano apoyan que se trata de un caso de eritroleucemia familiar. Algunos de los casos reportados son proliferaciones eritroides casi puras, como los de nuestros casos, que le asemejan al di Giuglielmo clásico. No se ha identificado ningún gen responsable de estos casos.

LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA EN EL LACTANTE, UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO: A PROPOSITO DE DOS CASOS**Pb-031**

Ballesteros I, Rodríguez AI, Miranda I, González Valentín ME, Heiniger AI
Servicio de Hematología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga

Un 5% de las leucemias megacarioblásticas (LAMk) que se diagnostican en lactantes menores de 18 meses se asocian a la t(1;22)(p13;q13) implicando peor pronóstico. Estas se presentan con bi o pancitopenia, hepatoesplenomegalia, intensa fibrosis medular y blastosis mínima o ausente. El inmunofenotipo y estudio morfológico de médula ósea (megacarioblastos polimórficos) son dificultosos por la fibrosis a la que se asocian, por lo que la presencia de la alteración genética característica permite confirmar el diagnóstico en estos casos.

Presentamos 2 casos de LAMk en lactantes diagnosticados en los últimos 13 años:

Caso 1: Varón de 3 meses con dolor abdominal e irritabilidad de 2 semanas de evolución. Presentaba hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia y leucocitosis ($12,96 \times 10^9/\text{L}$) con LDH de 3.560 U/L. En frotis de sangre periférica se observó anisopoiquilicocitosis con dacriocitos y 2-3% de eritroblastos, sin blastos. La biopsia hepática objetivó un infiltrado neoplásico masivo. El aspirado de médula ósea fue muy escaso, con hipocelularidad y un 9% de blastos indiferenciados. La biopsia mostraba severa fibrosis collagenizada con ocasionales nidos hematopoyéticos. El estudio citogenético reveló una triple línea celular: 46 XY, 46 XY t(1;22) y 46 XY t(1;4;22). No se obtuvo producto para ultraestructura ni inmunofenotipo.

Con diagnóstico de LAMk, inicia tratamiento quimioterápico, progresando la enfermedad y falleciendo a los 34 días del ingreso.

Caso 2: Varón de 3 meses con distensión abdominal e ictericia de 3 semanas de evolución. Presentaba hepatoesplenomegalia masivas, testículos empastados, anemia severa, trombopenia leve y linfocitosis ($24 \times 10^9/\text{L}$); elevación de transaminasas, bilirrubina total (3,7 mg/dl), bilirrubina directa (3,0 mg/dl) y LDH (1717 U/L). En frotis de sangre periférica tenía linfocitosis madura con algún linfocito atípico y aislados eritroblastos. En el aspirado medular se obtuvo poco material. El mielograma mostró hipocelularidad, ausencia de megacariocitos normales, escasos precursores eritroides, serie linfocida aumentada y células de hábito linfocida que pudieran corresponder a blastos (20%). La biopsia presentaba severa fibrosis reticulínica. La citogenética reveló 12 metafases con t(1;22)(p13;q13).

Con diagnóstico de LAMk se trató según protocolo SHOP LANL-2001. Se realiza alotrasplante de donante no emparentado, falleciendo en el día +84 por recaída y progresión.

Discusión: La t(1;22)(p13;q13), considerada una anomalía propia de la LAMk del lactante se asocia a pancitopenia, organomegalias, médulas óseas hipocelulares e implica peor pronóstico y cortas supervivencias. El gen codificador del crecimiento plaquetar, localizado en el cromosoma 22q12.3q13, favorecerá la proliferación de fibroblastos y la secreción de colágeno, y es el responsable de la fibrosis medular que dificulta el diagnóstico (realizado en nuestros casos por la translocación).

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA CON POSACONAZOL EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO**Pb-033**

Coll R, Guardia R, Hermosilla M, Fernández C, Gardella S, González Y, Roncero JM, Bustins A, Eliceigui L, Gallardo D
Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Girona

Fundamentos: Un 20-40% de pacientes neutropénicos o que han recibido un trasplante alogénico de progenitores presentarán una infección fúngica invasiva (IFI), la cual se asocia a una mortalidad aproximada del 50%. La profilaxis antifúngica en estos pacientes suele hacerse con fluconazol o itraconazol (IN), pero estudios recientes sugieren que posaconazol (POS) podría ser más efectivo.

Objetivo: Comparar retrospectivamente la efectividad de la profilaxis con POS comparado con IN en pacientes con leucemia aguda (LA).

Pacientes y métodos: Se estudiaron dos cohortes: la primera consistió en 17 pacientes tratados entre enero y agosto '07: 8 por leucemia aguda mieloblástica (LAM) *de novo*, 4 por LAM secundaria, 2 por leucemia aguda promielocítica, 2 por leucemia aguda linfoblástica (LAL) y 1 crisis blástica de leucemia mieloides crónica (LMC). Recibieron un total de 27 ciclos de quimioterapia (QT) con una media de días desde el inicio de la QT hasta la recuperación de la neutropenia de 24,4 días. Los pacientes fueron tratados en habitaciones individuales con presión positiva y filtros HEPA recibiendo profilaxis antifúngica con IN vía oral.

La segunda consistió en 8 pacientes tratados entre agosto de 2007 y febrero de 2008, con el diagnóstico de LAM (3), LAM secundaria (2), LAL (2) y AREB-2 (1), que recibieron un total de 20 ciclos de QT con una media de neutropenia de 21,4 días. Estos pacientes recibieron profilaxis con POS.

Resultados: 6 pacientes de la primera cohorte (35,2%) se diagnosticaron de IFI probable/confirmada, 3 pacientes con *aspergillus* pulmonar y 3 con candidemias. Dada la elevada incidencia de IFI se iniciaron una serie de medidas físicas de prevención como el cierre total de las ventanas, limpieza exhaustiva de las habitaciones, doble puerta de acceso a la sala siempre cerrada y se decidió el cambio de IN por POS (200 mg/8h). En la segunda cohorte no se registró ninguna IFI probable/confirmada y no fue preciso iniciar ningún tratamiento antifúngico empírico. No se observó ninguna toxicidad relacionada con el fármaco y tampoco fue necesario interrumpir la profilaxis en ningún caso, con una excelente tolerancia digestiva. Haciendo comparación del gasto farmacéutico en las dos cohortes, se observó un gasto total en la primera de 1.245,28 € por profilaxis, de 36.565,27 € en tratamiento empírico (amfotericina-B) y 77.352,12 € en tratamiento (voriconazol/caspofungina). Un total de 115.523,58 € con un gasto medio por paciente de 6.779,58 €. En la cohorte 2, el tratamiento profiláctico supuso un mayor gasto (26.170,17 €) pero no se hizo gasto en tratamiento antifúngico empírico o dirigido, por lo que el gasto fue de 3.271,20 € por paciente.

Conclusión: La profilaxis antifúngica con POS resulta altamente efectiva en pacientes con LA y a pesar del aumento del coste farmacéutico relacionado con la profilaxis, el gasto total ha descendido en nuestros pacientes. Independientemente del antifúngico usado como profilaxis, las medidas físicas de prevención son fundamentales.

AUSENCIA DE RESPUESTA CON LENALIDOMIDA EN EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO, TIPO ANEMIA REFRACTARIA SIDEROBLÁSTICA, TRANSFUSIÓN DEPENDIENTE, SIN ALTERACIÓN 5Q-

Pb-034

Osorio S, Escudero A, Kwon M, Muñoz C, Sánchez JM, Carretero F, Infante M, Díez-Martín JL
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Lenalidomida es muy eficaz en el síndrome 5q-. En SMD de bajo riesgo sin 5q- se han comunicado respuestas eritroides (43%) e independencia transfusional (26%) (Raza, Blood 2008). En un intento de ofrecer una alternativa terapéutica a enfermos con anemia refractaria sideroblástica (ARS) o citopenias refractarias con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (CRDMS) con requerimientos transfusionales (RT), IPSS de 0 o 1, sin respuesta a epo \pm G-CSF, hemos tratado con lenalidomida a 4 enfermos con las citadas características. (Todos con citogenética normal, y FISH negativo para tris 8, del 7q, del 5q, y del 20q). Las características de los enfermos y del tratamiento se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 1

Pacientes	Edad	Sexo	Días y año	Dosis lenalidomida	N.º de ciclos
1	60	M	CRDMS (2001)	10 mg 21 días de 28	1
2	65	V	ARS (1994)	5 mg 21 días de 28	2
3	57	V	ARS(2001)	5 mg 21 días de 28	2
4	50	V	ARS(LAM previa en RC tras TASPE) (2006)	10 mg 21 días de 28	2

Tabla 2

RT previos (meses)	RT con lenalidomida (meses)	Causa de suspensión	Leucos y laq previos	Leucos y plaq mínimos con tratamiento
		Crisis hemolítica ⁽¹⁾	3400 (1500 PMN) 225.000	2100 (900 PMN) 126.000
		Aumento de RT	4300 (2795 PMN) 427.000	3000 (1500 PMN) 200.000
		Continua en tto.	5900 (3700 PMN) 525.000	2600 (1400 PMN) 217.000
		Descompensación de hemocromatosis cardiaca y hepática severas ⁽²⁾	6000 (4100 PMN) 394.000	5400 (3500 PMN) 362.000

⁽¹⁾ Crisis hemolítica 3 semanas después de iniciar tratamiento que se filió como posible reacción alérgica demorada por anti-c. La relación con lenalidomida es impredecible (aunque se han descrito varios casos de anemia hemolítica autoinmune durante tratamiento con lenalidomida). La evolución posterior fue buena pero la paciente asoció el evento con la toma de lenalidomida y decidió continuar tratamiento. ⁽²⁾ No relacionados con lenalidomida.

Conclusiones:

En nuestra experiencia no hemos observado respuestas favorables en pacientes con ARS y CRDMS, transfusión dependientes, sin 5q-. Nuestras conclusiones se ven limitadas por el corto número de pacientes, y porque por distintos motivos ningún paciente recibió más de 2 ciclos. (Aunque la mayoría de las respuestas descritas son rápidas, no es descartable que con más ciclos, algún paciente hubiera respondido). No hemos visto toxicidades severas pero un paciente presentó un aumento franco de los requerimientos transfusionales, quizás relacionado con el tratamiento, que aún no se ha corregido. Otra paciente presentó una crisis hemolítica, aunque probablemente alérgica. Otra paciente presentó leucopenia que aunque moderada se ha mantenido tras la suspensión del fármaco. Aunque lenalidomida puede ser una opción terapéutica en enfermos con SMD de bajo riesgo sin 5q-, dado que el porcentaje de respuestas no es muy alto y que se trata de un fármaco caro y no exento de toxicidad potencial, es necesaria más información para definir su papel exacto en este contexto.

UTILIDAD DE LOS TRATAMIENTOS HIPOMETILANTES EN EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA

Pb-036

Hernández JC, Delgado F, Sánchez I, Guzmán JI, Rubio V, Romero R, Ramírez MJ, Jean Paul E, Hermosín L, Garzón S, Correa MA, Campos R, Blázquez C, León A
Servicio de Hematología. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera. Cádiz

Introducción: El síndrome mielodisplásico es una enfermedad clonal de la célula madre pluripotente en la que se produce una hematopoyesis ineficaz, apareciendo citopenias, y que puede evolucionar hacia una leucemia aguda. En su patogenia intervienen lesiones a nivel epigenético, sobre todo la hipermetilación de los islotes "CPG" y la deacetilación de las histonas. La inhibición de la DNA metiltransferasa (DNMT) mediante agentes como la 5-azacitidina se ha visto que puede cambiar la historia natural de la enfermedad mejorando la calidad de vida y el tiempo de progresión a leucemia aguda. Presentamos a continuación nuestra serie de casos.

Objetivo: Analizar la respuesta clínica y hematológica en pacientes diagnosticados de síndrome mielodisplásico en tratamiento con agentes hipometilantes como 5-azacitidina.

Material y método: Se incluyeron un total de 6 pacientes diagnosticados de síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio-alto en el período de mayo de 2006 a marzo de 2008, que han recibido al menos un ciclo de 5-azacitidina según el esquema 5-2-2, a dosis inicialmente de 75 mg/m². En ellos evaluamos tanto la respuesta clínica como la hematológica.

Resultados: 1 paciente recibió 7 ciclos, 4 recibieron 5 ciclos y uno tan sólo 2 ciclos por progresión a leucemia aguda. En todos los pacientes hubo que reducir dosis al 50% (de los 75 mg/m² iniciales) por citopenias. En un paciente hubo de suspenderse por intolerancia, principalmente lesiones locales en zona de administración, en otro por falta de respuesta, y otro paciente progresó a leucemia aguda. En este último caso se ha retomado el tratamiento viendo los resultados de los últimos estudios. En 4 de los 6 pacientes se observó una mejoría tanto clínica como analítica. En todos los pacientes se redujeron total o parcialmente los requerimientos transfusionales. De los 6 pacientes incluidos, se produjeron 2 éxitos.

Conclusiones: los agentes hipometilantes como la 5-azacitidina son un tratamiento eficaz frente a medidas de soporte, como reflejan diversos estudios, colaborando a mejorar la calidad de vida de los pacientes por la facilidad de administración por vía subcutánea, sus escasos efectos secundarios, la disminución de los requerimientos transfusionales y otras medidas de soporte antes indispensables, y sobre todo, aumentando el período libre de progresión a leucemia.

DECITABINA EN PACIENTES CON SMD DE ALTO RIESGO Y LEUCEMIAS SECUNDARIAS. ¿SE ABRE UNA NUEVA PERSPECTIVA?

Pb-035

De Miguel D, García-Suarez J, Gil-Fernández JJ, Martín Y, Pascual T, Magro E, Calero MA, Burgeta C
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: Los SMD de alto riesgo y las leucemias secundarias muestran una alta prevalencia de hipermetilación de genes supresores de tumores. El uso de inhibidores irreversibles de la ADN metiltransferasa, como 5-azacitidina y decitabina, se presenta como una opción terapéutica prometedora en estos pacientes.

Objetivos: Comunicamos nuestra experiencia con un nuevo fármaco, la decitabina, en el manejo de pacientes con SMD de alto riesgo y leucemias secundarias, con un esquema terapéutico que ha demostrado un 30% de respuestas globales (20 mg/m² durante 5 días i.v. en infusión de una hora).

Material y métodos: Desde diciembre de 2007, se han tratado tres pacientes.

Paciente 1: Varón 55 años, diagnosticado de SMD de alto riesgo (AREB-1, OMS, IPSS intermedio-1, NPM1 positivo, citogenética normal). Tenía factores de riesgo cardiovascular. Recibió 2 ciclos de QT convencional (3+7, según protocolo PETHEMA LAM 99 < 65 años), alcanzando RC con el primero. No dispone de donante familiar, y fue desestimado para trasplante alogénico de DNE. Actualmente ha completado 3 ciclos de decitabina, y está en RC y molecular.

Paciente 2: Mujer 72 años, diagnosticada de amiloidosis primaria, y tratada con alquilantes (melfalan). Tres años más tarde desarrolló una LAM (M6 FAB). Recibió 2 ciclos de QT (3+7, según mismo esquema, y el segundo un 2+5), alcanzando RC con el primero. A los cuatro meses, recayó con pancitopenia severa, y blastosis en MO (80%), necesitando transfusiones bisemanales (ECO 1). Recibió un ciclo de decitabina, desapareciendo los blastos en SP, y disminuyendo los requerimientos trasfusionales. La paciente falleció a los 6 meses de la recaída.

Paciente 3: Mujer 40 años, diagnosticada de LAM siendo primariamente refractaria. Finalmente entró en RP con anti-CD33 y MTZ+Ara-C a dosis altas. Se consolidó con un trasplante alogénico de donante familiar HLA idéntico, alcanzando RC. A los 8 meses del trasplante, recaer, por lo que recibe MTZ-ARA-C a dosis intermedias, sin respuesta. Se solicita por uso compasivo decitabina. Ha recibido 2 ciclos, con buena tolerancia, reduciendo los requerimientos trasfusionales. Actualmente está viva a los 6 meses de la recaída.

El esquema terapéutico empleado fue: decitabina 20 mg/m² durante 5 días i.v. en infusión de una hora, en el hospital de día.

Conclusiones:

- 1) El tratamiento con agentes hipometilantes, como la decitabina, en los SMD, presenta un número significativo de respuestas, mejora la calidad de vida y, reduce el riesgo de transformación leucémica, cuando se compara con el tratamiento de soporte.
- 2) La decitabina proporciona una nueva opción terapéutica, y podría ser el tratamiento de elección en pacientes ancianos o jóvenes no candidatos a trasplante alogénico.
- 3) La decitabina es bien tolerada, con toxicidad manejable (mielosupresión).

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON DEFERASIROX EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Pb-037

Casanova M, Medina A, Mata M, de las Nieves MA, Rueda A
Unidad de Oncohematología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

La dependencia transfusional es común en los síndromes mielodisplásicos (SMD). El alto requerimiento transfusional conlleva a sobrecarga de hierro y estudios retrospectivos han mostrado estar asociado a una mayor mortalidad por disfunción hepática y cardíaca. El tratamiento quelante ha mostrado eficacia en la reducción de la sobrecarga férrica en SMD. A continuación presentamos nuestra experiencia. 4 pacientes con SMD (1 SMD 5q-; 2 AREB; 1 SMD hipoplásico) han sido tratados con deferasirox (exjade) en nuestro centro. 3 pacientes iniciaron quelación por primera vez. 1 paciente estaba en tratamiento quelante desde hacía 4 años con deferasirox y se cambió a deferasirox. La dosis de deferasirox fue de 10 mg/kg/día. La mediana de meses en tratamiento transfusional periódico fue de 24 (24m-192 m). La mediana de ferritina inicial fue de 2.130 ng/ml (1.518-3.480). La mediana de seguimiento desde el inicio de la quelación fue de 8 meses (2m-11m). Los efectos secundarios desde el inicio del tratamiento fueron: 1 paciente alteraciones del hábito intestinal (diarrea, dolor) y otro paciente precisó ajuste de dosis por leve insuficiencia renal. Resultados: La mediana de reducción del nivel de ferritina fue del 705 ng/ml (25%), (270(10%)-1450(66%)). La mediana de ferritina tras tratamiento fue de 1513 (740-2492). La tolerancia fue buena y los 4 pacientes continúan actualmente en tratamiento. El tratamiento con deferasirox en los pacientes con SMD fue efectivo y la tolerancia aceptable.

REGISTRO DE QUELACIÓN CON DEFERASIROX EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO**Pb-038**

Arrizabalaga B, Aragües P, Pérez de Mendiguren B, González AF, Remacha AF, Ramos Fernández de Soria, Cervero C, Muñoz JA, del Arco A, Erquiaga S
Grupo Español de Eritropatología

Introducción: La sobrecarga de Fe en SMD de bajo riesgo en fase transfusional constituye un factor limitante de supervivencia. La Deferoxamina (Desferin®) ha demostrado ser un quelante eficaz y seguro pero su administración requiere prolongadas infusiones subcutáneas lo que hace que sea un tratamiento muy incómodo especialmente en edades avanzadas.

Desde mayo de 2007, el Grupo Español de Eritropatología mantiene abierto un Registro de tratamiento en SMD con el quelante oral Deferasirox (Exjade®).

Objetivo: Valorar la eficacia y tolerancia de Deferasirox en SMD de bajo riesgo (IPSS bajo e Intermedio I) en fase transfusional.

Método: Se recoge mediante encuesta semestral: dosis de Deferasirox empleada, número de C. Hematíes transfundidos y los siguientes datos:

- Ferritina sérica y Fe hepático por Resonancia Magnética (opcional).

- Niveles séricos de creatinina y transaminasas. Datos clínicos de efectos adversos a nivel digestivo y cutáneo.

- Cambios de dosis y motivos de abandono del tratamiento.

Resultados: Se han incluido 19 pacientes pertenecientes a 8 centros con una edad media de 74 años y un nivel medio de ferritina de 2.100 µg/l.

Eficacia. Se evaluó en 16 pacientes que habían cumplido 6 m de tratamiento con Deferasirox a dosis media de 16 mg/kg/d y que habían recibido en este tiempo una media de 10 C. Hematíes.

Datos obtenidos: Ferritina (inicial: 2.341 µg/l, final 1.791 µg/l). Sólo 2 pacientes aportaron datos de contenido de Fe hepático por R. Magnética.

Tolerancia. - ↑ Creatinina 4/19 (21%). Síntomas gastro-intestinales 4/19 (21%), ↑ GOT/ GPT 3/19 (15,7%), Rash 2/19 (10,5%).

Cambio de dosis por efectos adversos 4/19 (21%).

Abandono. - 2 pacientes (10,5%).

Conclusión - Deferasirox se ha mostrado eficaz en el 81% de pacientes SMD, logrando un descenso significativo en el nivel de ferritina.

- La tolerancia al fármaco ha sido buena. Los efectos adversos analíticos y/o clínicos se resolvieron de forma espontánea o disminuyendo la dosis salvo el incremento persistente de creatinina en 2 pacientes que obligó a suspensión definitiva.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

MUJER DE 30 AÑOS CON ANEMIA HEMOLÍTICA, TROMBOPENIA, DOLOR ABDOMINAL Y CEFALEA**Pb-039**

González Sierra P, Anguita Arance M, López López JA, Durán Nieto MS, Alcalá Muñoz A
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Caso Clínico-Citológico: Mujer de 30 años que acude a urgencias por dolor abdominal de intensidad severa localizado en fosa iliaca derecha, de 7-8 horas de evolución acompañado de náuseas y vómitos. Sin sensación febril. Se le piden pruebas analíticas (hemograma y bioquímica) y de imagen (placa de tórax y abdomen y ecografía abdominal). La exploración de la paciente es totalmente anodina. En el hemograma se constata pancitopenia severa (Hb: 7,6 g/dl; Hto: 22,8; VCM: 110; HCM: 36,8; Plaquetas: 71.000). Se decide la realización de frotis de SP, observándose esquistocitosis en un 2-4% acompañado de la presencia de queartocitos con marcada anisopoiquilocitosis. En los dos últimos meses ha tenido cefalea de predominio frontal de intensidad severa. Dada la focalidad neurológica acompañada del síndrome anémico, la trombopenia y la esquistocitosis se ingresa por alta sospecha diagnóstica de Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT).

Pruebas complementarias: Bioquímica: Bilirrubina total: 2,91 mg/dl (Bilirrubina Directa: 0,50 mg/dl); LDH: 924; PCR: 22,7; Vs.G: 27 mm. Estudio de anemia: Reticulocitos: 3,71%; Fe Hem: 123 mg/dL; Transferrina: 229,00 mg/dl; IST H: 53,71%; ; Haptoglobina: 0,00 mg/dl; B12: 249,10 pg/mL; Ácido fólico: 9,41; Test Coombs directo: Negativo. TAC body: Normal. Punción Aspirado Médula Ósea y Biopsia de Cresta Iliaca. Biología molecular y Citogenética: Cariotipo normal.

Discusión: La PTT es un síndrome hematológico caracterizado por trombocitopenia y anemia microangiopática, con formación de trombos en la microcirculación que pueden dar lugar a manifestaciones isquémicas en diferentes órganos y tejidos, siendo típicas las del sistema nervioso central. El diagnóstico es clínico-citológico y debe sospecharse ante la combinación de trombocitopenia y anemia con esquistocitosis en la extensión de sangre periférica que no se explica por otras causas. El tratamiento de elección es el recambio plasmático masivo. Debido a la progresión del cuadro de manera drástica en pocas horas, es necesario estar siempre atento ante la presencia del trinomio anemia, trombocitopenia y esquistocitosis, y poner en marcha todos los mecanismos necesarios desde urgencias para evitar el fatal desenlace. Una vez ingresada la paciente, se decide observación y control analítico. Se realiza Punción Aspirado de Médula Ósea, observándose una médula hiperplásica con rasgos displásicos severos, sobre todo a expensas de serie eritroide. Se constatan un 10% de sideroblastos en anillo. Se procede a realizar Biopsia de Cresta Iliaca: Hipoplasia medular grado II.

Juicio Clínico: Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico tipo Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo con componente hemolítico asociado por crioglobulinas.

Conclusión: El debut de una hemopatía maligna precisa de un estudio completo que reúna pruebas de diferente índole y hacer una lectura integrada de las mismas para poder llegar a un juicio clínico claro.

ABANDONO DE IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**Pb-040**

García V, Odriozola J, Herrera P, Calbacho M, China A, Vallés A, Blanchard MJ, Delgado I, Martín E, Villafuerte P, Velasco D, Jiménez M, Alonso JM, Fernández R
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: Imatinib como tratamiento de primera línea para la LMC en fase crónica ha mejorado drásticamente la evolución natural de esta enfermedad. El estudio IRIS demuestra tasas de supervivencia global a 72 meses del 93%. No obstante, todavía quedan dudas por resolver: una de ellas es si Imatinib debería ser mantenido indefinidamente. Se han publicado series de pacientes que por algún motivo han discontinuado el tratamiento en esta situación: la más larga es la de Rousselot *et al*, con 12 pacientes. De estos, 6 recayeron con un promedio de 5 meses tras interrumpir el tratamiento, pero los otros 6 permanecieron en RMC con un seguimiento promedio de 15 meses. Se plantea la posibilidad de que imatinib pueda erradicar la enfermedad residual en un grupo seleccionado. Exposición de los casos:

Caso 1: Varón diagnosticado de LMC en 1991 a la edad de 41 años. Inicia tratamiento con interferon alfa alcanzando Remisión Citogenética Completa (RCC). En el 2001 comienza tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg día manteniendo la RCC y obteniendo Remisión Molecular Mayor a los 12 meses que mantuvo hasta los 24 meses, fecha en la que abandonó el tratamiento. En mayo del 2008 se observa en frotis de sangre periférica cuadro compatible con crisis blástica, en el estudio citogenética de médula ósea se aprecia cuadro compatible con leucemia linfoblástica aguda Ph+, por lo que está siendo tratado en la actualidad.

Caso 2: Varón de 23 años de edad diagnosticado de LMC Ph+ en abril del 2008 a los 27 años de edad. Inicia tratamiento con imatinib alcanzando a los 3 meses Remisión Hematológica Completa y reducción de 1 log de transcritos de BCR-ABL. Abandona voluntariamente el tratamiento y nueve meses después ingresó urgente con un hemograma de LMC en fase crónica, 650 x 10e3 leucocitos, Hb 6,2 g/dL y plaquetas 23 x 10e3/mm³.

Caso 3: Mujer diagnosticada en el 2002 de LMC a la edad de 28 años. Inicia tratamiento con interferon alfa alcanzando respuesta parcial. En el 2003 inicia imatinib con RCC y RMM a los 12 meses que mantiene después de 24 meses, momento en el que abandona el tratamiento para quedarse embarazada. Aborta a los dos meses y en este tiempo, tras 4 meses de suspensión, aumento de RT-PCR significando pérdida de RMM. Reinicia el tratamiento y consigue dos meses después de nuevo RMM. Suspende de nuevo para segundo intento de embarazo: en este momento en el 4.º mes del embarazo (6 después de la nueva suspensión) significativa pérdida de respuesta molecular, pero manteniendo RHC.

Conclusión: La gran mejoría en la supervivencia global no permite asegurar la curación definitiva de la enfermedad ni para los pacientes con RMC, aunque no existe evidencia actual en este sentido. Por ahora se recomienda la continuación indefinida del tratamiento y esta presentación demuestra la progresión de la enfermedad en 3 pacientes, después de suspenderlo voluntariamente.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON RESISTENCIA PRIMARIA A IMATINIB POR MUTACIÓN Y253H, Y A DASATINIB CON SOBREENPRESIÓN DE BCR-ABL, Y CON RESPUESTA PARCIAL A DOSIS TOPE DE DASATINIB

Pb-041

Osorio S^[a], Buño F^[a], García F^[a], Kwon M^[a], Muñoz C^[a], Sánchez JM^[a], Gómez-Pineda A^[a], Díez-Martín JL^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
^[b]Laboratorio de Histocompatibilidad. Centro Regional de Transfusión de Madrid

Varón de 70 años diagnosticado en el 2005 de LMC en fase crónica, con Sokal de alto riesgo, fibrosis medular 3/3, citogenética 46, XY, t(9;22) [20/20]. El transcrito BCR-ABL p210 se cuantificó mediante PCR cuantitativa (PCR-Q), utilizando como calibrador la línea celular K562, normamplizado frente al gen GAPDH y expresando en tanto por uno. La evolución de los resultados de la PCR-Q y de la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, D-FISH, Vysis Inc) se recoge en la Tabla 1. Tras 1 año con imatinib la médula ósea presentaba citogenética convencional con 100% Ph sin alteraciones adicionales y FISH positivo (65%). La PCR-Q aumentó inicialmente, con lo que se incrementó imatinib a 800 mg pero se redujo a 600 mg por intolerancia, sin observarse mejoría molecular (Tabla 1). El enfermo se negó a repetir estudio medular y un estudio de mutaciones mostró la presencia mayoritaria de un clon con la mutación del "P-loop" Y253H (alta resistencia a imatinib). Inició dasatinib, 70 mg/12 h, en febrero de 2007, y en marzo pasó a 100 mg/24 h sin conseguirse respuesta molecular (Tabla 1). Un nuevo estudio de mutaciones tras 7 m fue negativo con desaparición de la Y253H. Finalmente, el paciente accede a realizar médula ósea, con muestra insuficiente para citología, citogenética sin metafases, FISH positivo, histología sin fibrosis, hipocelularidad 1/5, y PCR-Q de 551. Rechazó repetir otros estudios medulares. En el momento actual, tras aumentar dasatinib hasta 180 mg/24 h, presenta por primera vez un valor de PCR-Q inferior al del diagnóstico y disminución del FISH (Tabla 1). Siempre ha mantenido respuesta hematológica completa con citopenias leves.

El presente caso ejemplifica que los mecanismos de resistencia a los inhibidores de la tirosin-quinasa pueden ser complejos y múltiples. Nuestro paciente presentaba una mutación mayoritaria con resistencia a imatinib (Y253H) y valores de PCR-Q inusualmente elevados que no mostraban una correlación con los porcentajes de células tumorales estimados por FISH. La desaparición de la mutación con dasatinib no consiguió una mejoría molecular, observándose un incremento muy importante en los resultados de la PCR-Q. Estas observaciones son compatibles con una sobreexpresión del transcrito BCR-ABL con una cifra de células tumorales en SP estable y sin detectarse amplificación génica mediante FISH. Sin embargo, no hemos estudiado otros mecanismos alternativos de resistencia, ni se ha podido realizar un seguimiento adecuado por citogenética convencional lo que limita nuestras conclusiones. Por último, la mejoría observada con el aumento de dasatinib hasta 180 mg/24 h (dosis máxima utilizada en ensayos en fase crónica), apoya que aunque 100 mg/24 horas es la dosis de elección inicial, el aumento de dosis puede mejorar la respuesta en enfermos seleccionados. Además, quizás de forma análoga a lo ya comprobado con dosis más bajas, la dosificación de 180 mg/24 h pueda ser mejor tolerada que 90 mg/12 h.

DASATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. INMUNIDAD CELULAR ALTERADA

Pb-043

Groiss J^[a], López MV^[a], Blesa A^[a], López-Santamaría C^[a], Delgado E^[a], Melero J^[a], Casado MS^[a], Rincón R^[a], Alonso N^[a], García M^[a], Vagace JM^[a], Elduayen R^[a], Fuentes I^[a], Díaz ME^[a], Vaca R^[a], Pedrosa L^[a], Bajo R^[a]
 Servicios de ^[a]Hematología, ^[b]Farmacía e ^[c]Inmunología.
 Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Introducción: Dasatinib (DASA) ha mostrado gran eficacia en pacientes LMC con intolerancia o resistencia a imatinib. Inhibe forma activa e inactiva de BCR/ABL y también tirosin-kinasas (TK) de la familia SRC. Observamos en tres pacientes linfocitosis, diarrea y/o derrame pleural (grado 2/4) de repetición. Casi siempre cedieron con esteroides, pero en ocasiones hubo de suspenderse el DASA y evacuar líquido pleural. Un caso de diarrea hemorrágica fue por citomegalovirus.

Objetivos: Ver si estos efectos se deben a respuesta inmune alterada.

Pacientes: Tres. Edades: 27, 64, 65 años. Indicación DASA pérdida respuesta molecular a imatinib. Seguimiento 1 año.

Métodos: Determinación inmunofenotipo linfocitario secuencialmente. Reordenamiento TCR. Cuantificación inmunoglobulinas, autoanticuerpos, serología virus, Mantoux.

Resultados: Linfocitosis: incremento hasta llegar a máximo de 6.800, 5.200 y 5.800/mmc a los 3 meses de promedio de comienzo de DASA (abril 2007). Morfológicamente compatibles con células LGL. Se aprecia pico homogéneo en área linfocitoide del scattergrama en los tres casos.

Inmunofenotipo: T-supresor en dos casos (CD4: 32, CD8: 56, CD56: 11% y CD4: 25, CD8: 45, CD56: 20%) y NK en un caso (CD4: 25, CD8: 28, CD56: 41%). Reordenamiento TCR: negativo (no excluye clonalidad). Reordenamiento TCR de derrame pleural de un caso: oligoclonalidad T. Cuantificación Igs: normal. Autoanticuerpos: negativos. Mantoux: negativos. Virus: un caso positivo IgM para CMV y VEB a la vez.

Discusión: Un paso fundamental en la respuesta inmune es la activación de TCR al serle presentado el antígeno por la célula dendrítica. Para TCR transmitir señales al núcleo celular precisa mecanismos de fosforilación citoplásmicos dependiente de TK: Lck, Fyn y otras, varias de ellas pertenecientes a la familia SRC. DASA puede bloquear estas TK y por tanto inducir un "apagón" de la inmunidad celular T en su fase más precoz. En el seno de esta inmunosupresión pueden surgir poblaciones LGL reactivas, oligoclonales o clonales. Estas células LGL serían responsables, por un mecanismo autoinmune (ceden con esteroides), de los derrames pleurales y diarreas. Sugerimos profilaxis frente a virus, pneumocistis y hongos, así como vigilar la aparición de monoclonalidad linfocitoide.

Conclusión: Dasatinib induce inmunosupresión celular, con aparición de células LGL, acaso responsables de los derrames pleurales y diarreas de estos pacientes.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON DASATINIB EN 5 PACIENTES CON LMC QUE PRESENTAN RESPUESTA SUBÓPTIMA POR RESISTENCIA AL IMATINIB

Pb-042

Molina JA, Marín F, Mompel A, Conesa V, Follana J, Gómez A
 Servicio de Hematología. Hospital General de Elche

Introducción: Desde la introducción del imatinib como tratamiento (tto.) de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se ha mejorado el pronóstico consiguiéndose un elevado porcentaje de respuestas genéticas y moleculares. No obstante, existen mutaciones del BCR/ABL que implican una resistencia al imatinib, en estos casos hemos introducido como tto. dasatinib y hemos analizado las respuestas.

Objetivos: Revisión de la respuesta molecular y citogenética en pacientes con mutaciones del BCR/ABL.

Material y métodos: En 5 pacientes que presentan Respuesta Subóptima (RS) hemos detectado mutación en los dominios BCR/ABL, en estos pacientes el tto. con dasatinib ha presentado las siguientes respuestas. Las mutaciones objetivadas han sido: L248V, E255K, Trisomía 8 y K459G en 2 pacientes.

Resultados:

- Paciente 1: LMC diagnosticada hace 3 años. Mutación L248V, a los 6 meses de tto. con dasatinib recupera la respuesta Molecular Mayor.

- Paciente 2: LMC diagnosticada hace 5 años. Mutación K459G, a los 8 meses de tto. con dasatinib presenta Respuesta citogenética completa (RCC) con número de copias normalizado BCR/ABL de 0,003.

- Paciente 3: LMC diagnosticada hace 6 años. Mutación E255K, a los 2 meses de tto. con el nuevo fármaco presenta disminución del número de copias BCR/ABL sin alcanzar RMM.

- Paciente 4: LMC Diagnosticada hace < 12 meses. Mutación K459G, Con imatinib a los 8 meses presenta RS y con dasatinib (desde hace 3 meses) continúa sin alcanzar RCC pero se ha reducido en número de copias.

- Paciente 5: Trisomía 8. Dasatinib desde hace 3 meses presenta disminución del número de copias BCR/ABL.

Conclusiones: Hemos introducido Dasatinib a aquellos pacientes que con Respuesta Subóptima se detectan mutaciones de los dominios BCR/ABL y en el 100% consigue respuesta molecular aunque ninguno de ellos supera los 9 meses de tto. y por lo tanto con el estudio prospectivo se valorará la respuesta definitiva.

No debemos olvidar que existen otras causas de pérdida de respuesta genética tales como interacciones medicamentosas a nivel hepático (CYP3A4), mal cumplimiento del tratamiento o cuadros de malabsorción intestinal, los cuales hemos de tener en cuenta.

JOVEN CON POLICITEMIA DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO. IDENTIFICACIÓN DE LA MUTACIÓN R541-E543 DELINSK EN EL EXÓN 12

Pb-044

Bento C^[a], Coucelo M^[a], Estevinho A^[a], Azevedo J^[a], Almeida H^[a], Nunes A^[a], Ribeiro ML^[a]

^[a]Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. E.P.E. Coimbra.

^[b]Serviço de Hematologia. IPO. Lisboa

Introducción: Se demostró que la desregulación de la tirosin-quinasa JAK2 está implicada en la etiología de la Policitemia Vera (PV) y que > 95% de los enfermos presentan la mutación puntual V617F en el dominio JH2. La descubierta de esta mutación facilitó el diagnóstico y clasificación de las enfermedades mieloproliferativas, todavía hay un grupo de enfermos cuyo diagnóstico permanece encubierto. Recientemente se encontraron mutaciones en el exon 12 en enfermos con PV o Eritrocitosis Idiopática (EI), JAK2 V617F negativos.

Historia Clínica: Varón, 17 años, recurre al hospital local con fuerte dolor abdominal en diciembre de 2001. Presentaba esplenomegalia e inmunológicamente se diagnosticó trombosis de la vena esplénica, con áreas de infarto esplénico. Con Hb 23,7g/dl, Htc > 60%, leucocitos y plaquetas normales. Previamente saludable, practicante de buceo en apnea, con prurido aquagénico hace ~1 año. Niega consumo de tabaco. Sin historia conocida de consanguinidad ni poliglobulia en su familia; padres y hermano saludables, con parámetros hematológicos normales. Inició terapéutica con heparina, antiagregación y sangrías regulares, con mejoría clínica y disminución de las dimensiones del bazo.

Investigación laboratorial: Pesquisa de factores de riesgo para trombofilia negativa. Excluidas las causas de poliglobulia secundaria. Niveles bajos de EPO (1mU/mL) y ferritina (14 ng/dL). Volumen eritrocitario 89,2% superior al previsto. Biopsia ósea: hiperplasia eritroide y megacariocítica, cariotipo normal 46, XY. Estudio de Hb por HPLC y secuenciación de los genes α - y β -globínicos normal; cuantificación de PK, 2,3-DPG y DPGM normal. Pesquisa de mutaciones en los genes VHL y EPOR negativa. Análisis de crecimiento de colonias eritroides independientes de la EPO (EEC) negativa (0 BFU-E, 2 CFU-GM). La pesquisa de mutación V617F JAK2 (ASO PCR y real time-PCR) fue negativa. Recientemente la secuenciación del exon 12 del gen JAK2 mostró una delección R541-E543 delinsK (Butcher *et al.*, 2007); aparentemente el alelo mutado se presenta en cantidad inferior al alelo normal.

Evolución: Se mantiene asintomático, en tratamiento con antiagregación y sangrías para mantener Htc < 45%.

Discusión: Presentamos un joven con poliglobulia de difícil esclarecimiento, diagnosticada tras una trombosis esplénica hace ~7 años, sin crecimiento de EECs ni la mutación JAK2 V617F. Recientemente se detectó la delección JAK2 R541-E543 delinsK en el exon 12. Las mutaciones del exon 12 parecen definir un subgrupo distinto de enfermos con eritrocitosis que no cumplen todos los criterios de PV. Aunque se trata de un enfermo muy joven, la presencia de esta mutación sugiere tratarse de un síndrome mieloproliferativo, subrayando la importancia del estudio del exon 12 en las PV JAK2 V617F negativas y las EI.

PÉRDIDA DE LA MUTACIÓN JAK2-V617F EN LA TRANSFORMACIÓN FIBRÓTICA DE UN CASO DE POLICITEMIA VERA**Pb-045**

Navarro N, Beltrame L, Gómez MT, Luzardo H, Martín P, López J, Rodríguez C, Molero T
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

La descripción en 2005 de la mutación JAK2-V617F en los SMPC-BCR/ABL negativo podría llegar a ser tan importante como lo fue, en 1960, el hallazgo del cromosoma Philadelphia en la LMC. Hasta el momento son pocos los estudios realizados para poder definir la relevancia pronóstica de la mutación JAK2-V617F. Por ello, la relación entre dicha mutación y la transformación fibrótica o blástica aún no está clara. En una serie de casos publicados recientemente de 17 pacientes diagnosticados de Policitemia Vera (PV) con la mutación JAK2-V617F, la mayoría de ellos se transformaron en LMA con ausencia de dicha mutación. Si la presencia de la mutación o bien su pérdida favorece la transformación leucémica es aun una pregunta sin respuesta. A continuación, presentamos un caso de transformación fibrótica (mielofibrosis) con pérdida de la mutación JAK2 de una paciente diagnosticada de PV JAK2-V617F positivo.

Caso clínico: La paciente es una mujer de 87 años diagnosticada de Policitemia Vera con mutación JAK2 de 15 años de evolución, con pocas complicaciones y en tratamiento con busulfán e hidroxiurea de manera intermitente. La paciente acude de forma urgente al hospital por astenia intensa y alteraciones del estado de consciencia de dos meses de evolución. El hemograma reflejaba pancitopenia (1.780 leucocitos, 8,9 g/dl de Hb y 14.000 plaquetas). En el frotis de sangre periférica destacaban dacriocitos y eritroblastos. El aspirado de MO mostraba displasia de serie roja y granulocítica con pequeños agregados de plaquetas y un 2% de blastos. Presentando en la biopsia MO hiperplásica con representación de las tres series hematopoyéticas con hallazgos compatibles de SMPC, e intensa fibrosis reticulínica. Cariotipo: 47,XX,-5, del(7)(q22), add(11)(q25), add(15), +mar1, +mar2 en las 6 metafases analizadas. Mutación del JAK2 negativa. Se diagnostica de PV en fase de transformación fibrótica (Mielofibrosis) con pérdida del JAK2, en tratamiento de soporte transfusional.

Conclusión: Aunque se trate de un único caso, creemos que la comunicación de estos datos pueden ayudar a esclarecer el papel de la mutación JAK2-V617F o de su pérdida, en la transformación leucémica o fibrótica, así como su posible utilidad como factor predictor de transformación inminente.

TRASCENDENCIA DEL IMATINIB COMO TERAPIA DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO EN EL SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO**Pb-047**

González Sierra P, Anguita Arance M, López López JA, Esteban Muñoz S, Escudero Piedra ML, Durán Nieto MS, Alcalá Muñoz A
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: El Síndrome Hiper eosinofílico es una enfermedad mieloproliferativa caracterizada por la producción descontrolada de eosinófilos en ausencia de alguna enfermedad que provoque la eosinofilia. La incidencia en la población es muy baja: 1/100.000 habitantes, predominantemente en hombres. La presencia del reordenamiento FIP1L1/PDGFRa nos sirve como marcador molecular de la respuesta completa.

Objetivos: Estudiar la relevancia del imatinib como inductor de respuesta hematológica completa y tratamiento de mantenimiento a dosis bajas. Identificar el papel del reordenamiento FIP1L1/PDGFRa como marcador de respuesta molecular.

Pacientes, material y métodos: Presentamos 2 pacientes de nuestro centro con diagnóstico de Síndrome Hiper eosinofílico con un seguimiento de 22 y 32 meses. Ambos pacientes son varones. La edad al diagnóstico fue de 42 y 31 años. La eosinofilia era de 13.300 y 14.875 acompañado de anemia (12g/dl y 7,4 g/dl) y trombopenia (87.000 y 130.000). Ambos presentaban esplenomegalia y afectación sistémica con infiltración miocárdica en un caso y derrame pleural y pericárdico en la otra. La Médula Ósea presentaba infiltración por eosinófilos en un 19 y 54%. Los dos pacientes presentaban el reordenamiento FIP1L1/PDGFRa con un cariotipo normal. Se realizó Biopsia de Cresta Iliaca siendo en ambos pacientes normal sin infiltrado eosinofílico. Los dos pacientes comenzaron con imatinib a dosis estándar de 400 mg/día.

Resultados: Tras 4 semanas en ambos casos a dosis de 400 mg/día se consigue tanto remisión completa hematológica como respuesta molecular con negativización del reordenamiento FIP1L1/PDGFRa. Se procede a descenso de la dosis secuencial debido a la aparición de toxicidad hematológica (neutropenia) a 200 mg/día, instaurando un tratamiento de mantenimiento de 100 mg dos días a la semana persistiendo la respuesta completa hasta el momento actual. Con dicho tratamiento también se constata la desaparición de la esplenomegalia y no existe afectación sistémica de la enfermedad. La duración de la respuesta completa es de 21 y 31 meses.

Conclusiones: 1. El tratamiento con imatinib en pacientes con diagnóstico de Síndrome Hiper eosinofílico parece una opción terapéutica adecuada como inductor de respuesta hematológica y molecular. 2. El imatinib a dosis bajas (100 mg/2 días a la semana) como tratamiento de mantenimiento en los pacientes de SHE confiere un control hematológico y molecular adecuado de la enfermedad. 3. El transcrito FIP1L1/PDGFRa parece tener una sensibilidad mayor al imatinib dada la buena respuesta en las escasas series de casos descritas en la literatura, y a tenor de la experiencia en nuestro centro.

DASATINIB EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO PRIMARIO. A PROPÓSITO DE UN CASO**Pb-046**

Parente A, Aventin A, Sierra J, Sureda A
Departament d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La presencia del gen de fusión FIP1L1-PDFGA ha aumentado el conocimiento de los síndromes hiper eosinofílicos idiopáticos (SHE). Desde el punto de vista terapéutico, en los casos que presentan el gen de fusión se observa una respuesta clínica y molecular a imatinib, a dosis más bajas (100 mg v.o. al día). En aquellos que no presentan la delección se han observado también respuestas ocasionales a dosis más elevadas (400 mg v.o.). Presentamos el caso de un paciente con un SHE de larga evolución en el que se ha conseguido una remisión hematológica completa con administración de un inhibidor de tirosina kinasa de segunda generación, dasatinib, después de haber fracasado a varias líneas de tratamiento previas.

Varón de 70 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y fibrilación auricular, fue diagnosticado en noviembre de 2003 de SHE por cuadro de eosinofilia persistente ($11 \times 10^9/l$), de más de 6 meses de duración, habiéndose descartado previamente todas las causas de eosinofilia secundarias. El estudio citogenético fue normal descartándose por FISH la delección intersticial del cromosoma 4q12q12 / FIP1L1-PDFGA. Desde el punto de vista orgánico, el paciente presentaba una afectación cardíaca (no demostrada anatomopatológicamente) con una fracción de eyección en el límite inferior de la normalidad y la zona apical de ventrículo izquierdo engrosada, muy sugestiva de infiltración por el proceso de base. Se inició tratamiento con hidroxiurea durante seis meses sin respuesta por lo que en abril de 2004 se iniciaron corticoides a dosis de 1mg/kg con desaparición de la eosinofilia ($0,45 \times 10^9/l$). El paciente perdió la respuesta al tratamiento a los 9 meses (marzo de 2005, $11,73 \times 10^9/l$ eosinófilos). En ese momento se inició tratamiento con imatinib a dosis de 100 mg al día que se incrementaron a 400 mg al día a los 6 meses por falta de respuesta. En abril del 2007, tras haber suspendido imatinib, se solicitó la utilización de dasatinib por uso compasivo iniciándose tratamiento a dosis de 70 mg cada 12 horas v.o. con unas cifras de eosinófilos en sangre periférica de $8 \times 10^9/l$. El paciente presentó mala tolerancia al fármaco, desarrollando un cuadro de insuficiencia cardíaca a los 15 días de haberlo iniciado que se resolvió con tratamiento médico pero obligó a la retirada del mismo. Desde el punto de vista periférico, tras el inicio de la medicación se objetivó una práctica desaparición de la eosinofilia que se ha mantenido hasta el momento actual (+13 meses). En la actualidad, el paciente presenta un buen estado general, asintomático desde el punto de vista cardiológico y presenta un hemograma normal con unas cifras de eosinófilos de $0,6 \times 10^9/l$ y está fuera de tratamiento.

A pesar de que sólo se trata de un caso, la respuesta mantenida a nivel periférico sin tratamiento alguno de la cifra de eosinófilos más allá del año del inicio del tratamiento sugiere el efecto terapéutico de dasatinib en esta situación.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA INDOLENTE: A PROPÓSITO DE 2 CASOS**Pb-048**

Sánchez S, De Paz F, Castaño V, López E, Romero A
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

Introducción: La mastocitosis es un SMPC raro, caracterizado por acúmulo anormal de mastocitos en varios tejidos (piel, médula ósea, hígado) responsable de síntomas sistémicos y fallo orgánico. La OMS distingue formas puramente cutáneas (90%) de la Mastocitosis Sistémica (MS) en la cual pueden verse afectados varios órganos. La MS puede ser Indolente o Agresiva, según si se produce o no disfunción orgánica (fallo medular, fibrosis hepática, fracturas óseas patológicas). A continuación presentamos 2 casos de MS Indolente.

Caso 1: Varón de 46 años que acude por lesiones máculo-papulares, pruriginosas, diseminadas en tronco y extremidades, de un mes de evolución. Se le diagnostica de urticaria pigmentosa. No otra sintomatología. **Puebas:** Hemograma y morfología *sp* y bioquímica: sin alteraciones, excepto: Triptasa: 26,1 mcg/l ($n = 0-13,5$). Biopsia de piel: en dermis papilar aumento de mastocitos perivascular y intersticiales. Citología MO: Muestra poco valorable, por citoquímica (azul de toluidina, CAE, FA) ocasionales mastocitos. Biopsia MO: infiltración nodular de mastocitos. IHC: marcada reactividad para anti c-kit (CD-117). Triptasa no disponible. IF en MO: 0'1% de mastocitos (CD 117+, CD2-/+, CD25+/-). Citogenética MO: 46,XY. Reordenamiento FIP1L1-PDGFRa por RT-PCR en *sp*: negativo. RM de columna: normal. TAC: leve hepatoesplenomegalia.

Juicio diagnóstico: MS Indolente. Ha recibido fototerapia, actualmente sin lesiones ni sintomatología.

Caso 2: Varón de 60 años, sin antecedentes de interés. Remitido desde Dermatología con diagnóstico de urticaria pigmentosa desde hace 5-6 años tratada con fototerapia. Rubor ocasional en piel. **Puebas:** Hemograma, morfología *sp* y bioquímica sin alteraciones, excepto: triptasa: 44,4 mcg/l ($n = 0-13,5$). Citología MO: 5-7% de mastocitos con atipias morfológicas (citoplasmas elongados, binucleados). Citoquímica en los mastocitos: azul de toluidina intensamente positiva, FA positiva y tartrato resistente, CAE positivas. IF en MO: 0'1% de mastocitos (CD 117+, CD9+, CD25+, CD2+/-). Biopsia de MO: infiltración nodular paratrabecular de células fusiformes con leve atipia nuclear, con IHC muestra reactividad para anti c-kit (cd-117). Citogenética de MO: 46, XY. Reordenamiento FIP1L1-PDGFRa por RT-PCR en *sp*: negativo. RM de columna y TAC: sin alteraciones.

Juicio diagnóstico: MS Indolente. Actualmente asintomático, no ha recibido ningún tipo de tratamiento, sigue controles.

Conclusiones: El diagnóstico de Mastocitosis se centra en la sospecha clínica y se establece por examen histopatológico de tejidos como piel o MO. Síntomas suelen darse por liberación de mediadores mastocitarios o por infiltración tisular. El tratamiento puede ser sintomático-preventivo o con intención de curación, en formas agresivas, con fármacos citorreductores (efectivos, pero raramente producen una remisión completa duradera).

COEXISTENCIA DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÓNICA Y DISCRASIA LINFOPLOSMOCITARIA. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Govantes JV, Rubio S, Tapia M.A

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de La Palma

Pb-049

La asociación de neoplasias mielo y linfoproliferativas de forma simultánea está relacionada con la exposición a agentes mielotóxicos o radiación, mientras que este hallazgo es infrecuente antes de iniciar ningún tratamiento. Presentamos 4 pacientes con diagnóstico de NMPc tipo Policitemia Vera (PV) que de forma simultánea a su diagnóstico o a lo largo de su evolución desarrollaron una discrasia linfoplasmocitaria.

Casos aportados:

Caso1: Mujer de 73 años diagnosticada de PV (enero-98). Inicialmente tratamiento con AAS, sangrías terapéuticas (ST), Interferon e Hidroxiurea (HU). En julio-05 diagnosticada de LNH MALT de parótida de alto grado estadio IV tratado con esquema R-CHOP x 6 ciclos alcanzando primera remisión completa (RC) y tras progresión con FC/FND+R 2ª RC en el momento actual.

Caso2: Varón de 88 años diagnosticado en marzo-00 de PV que a lo largo de su evolución ha precisado ST, AAS, HU y Fósforo 32. De forma simultánea fue diagnosticado de GMSI biclonal IgG que ha progresado hasta cumplir criterios de mieloma múltiple quiescente, pero sin precisar de tratamiento específico hasta ahora.

Caso3: Varón de 59 años remitido para estudio de trombocitosis en mayo-00 con diagnóstico, tras la evidencia de masa abdominal, de LNHCGE estadio IV, con IPI de bajo riesgo, tratado con CHOP x 6 ciclos alcanzando RC. Tras curar el linfoma se confirmó la coexistencia de PV que ha precisado tratamiento con AAS y ST.

Caso4: Varón de 70 años diagnosticado en junio-01 de PV que en su evolución ha precisado tratamiento con AAS, ST, al que en octubre-01 se le diagnostica una GMSI IgA cuya cuantía ha seguido aumentando de forma progresiva, sin cumplir criterios de Mieloma Múltiple.

Comentario: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas y linfoproliferáticas traducen un daño en la *Stem-cell* precursora. La coexistencia de estas entidades implica la posibilidad de una inestabilidad clonal a este nivel o que la existencia de mecanismos humorales o inmunes del primer desorden que puedan provocar la segunda expansión clonal. Persiste el desacuerdo sobre si la HU puede tener un papel en esta evolución.

PROTOCOLOS BASADOS EN EL PLATINO EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN RECAÍDA O REFRACTARIA

 Rodríguez JN, Martín E, Quesada JA, Moreno MV, Chacón A, Romero MJ, Gómez K, Diéguez JC, Amian A, Fernández-Jurado A
 Servicio de Hematología. Hospital Univ. Juan Ramón Jiménez. Huelva

Pb-050

Introducción: Los protocolos basados en el platino (ESHAP, EDHAP o DHAP) han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de linfomas no Hodgkin en recaída o refractarios, incluso como régimen de movilización. Por el contrario, la experiencia en casos de enfermedad de Hodgkin es bastante más escasa. Presentamos nuestra experiencia con estos protocolos en 11 casos de enfermedad de Hodgkin en recaída o refractarios, nueve de ellos previos a trasplante.

Pacientes y método: Se incluyeron en el estudio 11 pacientes (5 varones y 6 mujeres) con una edad media de 34 años (17-58). Los subtipos histológicos incluían: 3 predominio linfocítico, 7 esclerosos nodular y 1 celularidad mixta. Seis pacientes estaban en recaída y 5 se consideraron refractarios. Ocho pacientes fueron tratados con protocolo ESHAP y 1 con EDHAP. No se realizaron modificaciones en las dosis o días de administración de estos protocolos. En otros dos casos (con histología de predominio linfocítico) se añadió rituximab (375 mg/m² en el día 1) al protocolo convencional (1 ESHAP y 1 DHAP).

Resultados: Se administraron un total de 36 ciclos, el número medio de ciclos fue de 3,3 (2-5). Diez pacientes recibieron las dosis completas y en un caso se redujeron las dosis de corticoides un 50% por hipertensión previa del paciente. No hubo que retrasar los ciclos en ningún paciente. La toxicidad observada incluyó: Anemia (n = 10, un paciente tenía previamente anemia) en 6 pacientes (60%), media de ciclos hasta su observación 2,17; neutropenia (n = 6, se excluyeron aquellos en que se incluyó el G-CSF como movilización) en 3 (50%), media de ciclos 1, sólo 2 de ellos requirieron G-CSF; trombocitopenia en 6 (54,5%), media de ciclos 1,33; incremento ligero de la creatinina en 3 (27,3%), media de ciclos 2,67; hipomagnesemia en 3 (27,3%), media de ciclos 2,67; síndrome febril en 1 (9,1%); síndrome emético en 2 (18,2%). Se observó respuesta en 8 pacientes (72%, 4 RC y 4 RP). Nueve pacientes recibieron un trasplante de progenitores tras el tratamiento con platino: 8 autólogo y 1 mini-alo de su hermana. En los casos de autólogo se pudieron recoger sin problemas significativos de sangre periférica (7 casos) o médula ósea (1 caso) un número suficiente de células CD34+ (datos de 7 pacientes: media 8,94 x 10⁶/kg; extremos 3,18-18). Tres pacientes (autólogos) han recaído tras el trasplante.

Conclusiones: En nuestra experiencia, los protocolos basados en el platino pueden constituir una opción segura, generalmente bien tolerada y con buenos resultados para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en recaída o refractaria. Las toxicidades observadas son sobre todo citopenias e insuficiencia renal leve. Estos protocolos no parecen afectar el número de células CD34+ recolectadas en casos de trasplante autólogo.

EXPERIENCIA CON BEVACIZUMAB (AVASTIN®) Y GEMCITABINA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO

 Canales M^[a,b], Sanjurjo MJ^[a], de Paz R^[a], Lopez de la Guía A^[a],
 Martín Salces M^[a], Hernández Maraver D^[a], Hernández Navarro E^[a,b]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

^[b]Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Pb-051

Introducción: En aquellos pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) refractarios o que recaen tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos las opciones terapéuticas son muy limitadas. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se expresa en las células de Reed-Sternberg y es secretado por líneas celulares de LH en situaciones de hipoxia. Estas células también expresan el receptor R2 del VEGF. Así, parece probable que VEGF contribuya al desarrollo y crecimiento del LH estimulando de forma autocrina a la célula neoplásica y por inducción de angiogenesis. En consecuencia, la administración de tratamientos dirigidos contra VEGF como bevacizumab podría ser eficaz en pacientes con LH. Siguiendo la experiencia de Reiners *et al.* (Haematologica 2007; 92 (suppl5): 63) hemos administrado por uso compasivo bevacizumab en combinación con gemcitabina a pacientes con LH refractario.

Pacientes y métodos: Hasta el momento, 3 pacientes han sido tratados con la combinación de bevacizumab (Avastin®) y gemcitabina según el siguiente esquema: 1º ciclo con Bevacizumab 15 mg/kg (+1 y +15), 2º-7º ciclos con bevacizumab 10 mg/kg (+1) y gemcitabina 1.000 mg/m² (+1) cada 15 días, hasta un máximo de 6 ciclos. Los 3 pacientes incluídos habían recibido previamente 5 líneas de tratamiento, en todos los casos trasplante autólogo y en 2 de ellos además trasplante alogénico de intensidad reducida.

Resultados: Han completado el tratamiento previsto 2 de nuestros pacientes (pendientes de reevaluación final), demostrando ya a la mitad del tratamiento respuesta parcial y respuesta completa incierta. En todos los casos, el tratamiento ha sido bien tolerado, siendo la principal toxicidad observada la toxicidad hematológica con trombopenia grado 4 (2 pacientes), anemia grado 2 (3 pacientes), neutropenia grado 3 (1 paciente) y grado 1 (1 paciente), siendo excepcional la toxicidad extrahematológica con toxicidad hepática y renal grado 1 en uno de los pacientes.

Conclusiones: Estos resultados preliminares indican que bevacizumab puede ser eficaz en el tratamiento del linfoma de Hodgkin, en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia. Lógicamente es necesario el mayor seguimiento de los pacientes y su inclusión en ensayos clínicos para confirmar estos prometedores resultados.

LINFOMAS

TERAPIA DE RESCATE CON MINI-BEAM Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO Y EN RECAÍDA: RESULTADOS Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Pb-052

Rodrigo E, Rivas I, Salvatierra G, López de la Guía A, Hernández D, Sanjurjo MJ, Hernández Navarro F, Canales MA
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Una proporción importante de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) no responderán al tratamiento (15%) o recaerán tras alcanzar la remisión (20%). En estos casos, el TAPH puede conseguir remisiones duraderas. El régimen de rescate previo es fundamental puesto que los resultados del TAPH dependerán en gran medida de la respuesta obtenida. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar los resultados a largo plazo del esquema Mini-BEAM (BCNU, etopósido, citarabina, melfalán) como terapia de rescate previa al TAPH en pacientes con LH refractario o en recaída.

Pacientes y métodos: Se han incluido en este análisis 44 pacientes (H/M: 28/16), con mediana de edad al diagnóstico de 33 años (25-43), diagnosticados de LH entre enero de 1978 y enero de 2008, que han recibido tratamiento de rescate con Mini-BEAM en el Hospital Universitario La Paz. En el momento de iniciar la terapia de rescate 20 pacientes estaban en recaída (46%), 8 eran refractarios (18%) y 16 presentaban respuesta parcial (36%). La media de ciclos recibidos fue de 3 (1-4) y 39 pacientes (89%) han seguido TAPH tras el Mini-BEAM.

Resultados: Tras la administración de Mini-BEAM y TAPH se alcanza remisión en 36 pacientes (82%), con 54% (24 pacientes) de respuestas completas y 27% (12 pacientes) de respuestas parciales. Ocho pacientes no respondieron al tratamiento. La principal toxicidad del régimen fue hematológica seguida de la toxicidad gastrointestinal. Ningún paciente falleció como consecuencia del tratamiento con Mini-BEAM. Tras una mediana de seguimiento de 55 meses (intervalo 7-174), no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global. En la actualidad 26 pacientes (59%) siguen vivos, con 21 de ellos en remisión.

Conclusiones: El seguimiento a largo plazo confirma que Mini-BEAM es un tratamiento efectivo como terapia de rescate previa al TAPH en pacientes con LH refractario o en recaída, con una toxicidad aceptable en nuestra experiencia.

ZEVALIN® EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN EN FASE AVANZADA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pb-054

Luján K, García A, García T, Marco V, Lúaña A, Macià J
 Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
 Universitat de Lleida

Introducción. El Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) es un tratamiento basado en radioinmunoterapia con itrio-90 (90Y) asociado a anticuerpo monoclonal (CD20) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

Se describen 6 pacientes diagnosticados de LNH en fase avanzada (LNH folicular en 3ª y 5ª líneas (pacientes n.º 1 y 2), LNH manto en 3ª, 4ª y 5ª líneas (pacientes n.º 3, 4 y 5), LDCCG-B en 3ª línea (paciente n.º 6) tratados con Zevalin® en nuestro centro. Todos los pacientes recibieron una única dosis de Zevalin® (0,4 mCi/kg). Todos los pacientes recibieron el Zevalin® en situación de refractariedad al tratamiento previo excepto un paciente (n.º 1) que lo recibió como consolidación. Dos pacientes (n.º 1 y 4) habían recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) hacia 7 y 4 años, respectivamente.

Resultados. De 5 pacientes evaluables, dos consiguieron una RCu y RC. Los 3 pacientes con LNH manto presentaron refractariedad al tratamiento. Ningún paciente presentó toxicidad aguda secundaria al tratamiento. Uno presentó toxicidad hematológica grado IV y otro un episodio infeccioso con bacteriemia por *E. coli*. Los 2 pacientes que habían sido sometidos previamente a un TASPE no presentaron mayor toxicidad hematológica respecto a los otros pacientes.

Conclusión. El tratamiento con Zevalin® es una opción de tratamiento en pacientes con LNH en fase avanzada. La tolerancia en nuestra serie ha sido muy buena a pesar de ser pacientes en fases muy avanzadas. En nuestro servicio sólo 2 pacientes obtuvieron una respuesta, en ambos casos consiguieron una remisión completa. Los tres pacientes con LNH manto no presentaron respuesta. Los dos pacientes que habían sido sometidos a un TASPE previo no presentaron mayor toxicidad respecto al resto de pacientes.

PAPEL DE LA GEMCITABINA EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN. ¿HAY ALGO MÁS ALLÁ?

Pb-053

De Miguel D, Gil-Fernández Jj, García-Suárez J, Martín Y, Magro E, Pascual T, Calero M, Burgaleta C
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Introducción: Los pacientes con LNH/Linfoma de Hodgkin (LH) refractarios o en recaída representan un reto terapéutico. Los resultados del empleo de gemcitabina en monoterapia no son nada halagüeños. Sin embargo, los pacientes con LNH/LH tratados con regímenes combinados de gemcitabina, fundamentalmente con cisplatino y derivados, vinorelbina, ifosfamida, doxorubicina, y prednisona presentan resultados muy distintos debidos en parte a la heterogeneidad de los pacientes.

Objetivo: Valorar la eficacia de los regímenes de poliquimioterapia empleando gemcitabina en pacientes con LNH/LH pretratados.

Materiales y métodos: Se revisaron de modo retrospectivo las historias de los pacientes LNH/LH tratados con regímenes combinados de gemcitabina desde 1996. 15 pacientes (6 mujeres, mediana de edad de 48 años (rango 25-83 años) fueron incluidos en el estudio. 5 fueron diagnosticados de LH, y 10 de LNH (7 LNH-célula B grande difuso; 1 LNH célula B rico en células T; 1 LNH T anaplásico; 1 LNH-T periférico).

Las características iniciales antes del empleo de gemcitabina fueron: estadios avanzados (III-IV clasificación de Ann Arbor) 75%; IPI < 3 en 2/15 casos (13%). El número de regímenes de quimioterapia previa a la gemcitabina fue de dos (mediana). Ningún paciente recibió gemcitabina sola. La dosis de gemcitabina inicial fue de 1.000 mg/m² (rango 500-1.250 mg). Fue combinada con cisplatino en 12 pacientes, con vinorelbina en un paciente, y con otros fármacos en 2 pacientes (ifosfamida, rituximab, corticoides). La mediana de ciclos recibidos fue de dos (rango 1-5).

Resultados: 25% de los pacientes a los que se les administró gemcitabina eran primariamente refractarios a la QT empleada. Gemcitabina fue empleada en 6 pacientes que recayeron precozmente (< 12 meses), y en recaídas tardías en 4 pacientes. La respuesta global fue del 40% (6 pacientes) (33% de respuestas completas, 6,6% RP, 6,6% estable). La mediana de duración de la respuesta fue de 3,5 meses (intervalo 1-8 meses).

Posteriormente, para consolidar la respuesta entre los 4 pacientes que alcanzaron una RC fueron sometidos a trasplante (3 TASPE y 1 alógeno), y ellos permanecen en RC a los 27, 15, 1 y 10 meses). 8 pacientes han fallecido, 6 por progresión de la enfermedad y 2 fueron refractarios.

Conclusiones:

- 1) La respuesta a gemcitabina está limitada por los factores pronósticos de la enfermedad de base.
- 2) En pacientes intensamente tratados, como en nuestro estudio, la respuesta global fue del 40%. En los pacientes que habían recibido sólo 1 o 2 líneas de tratamiento, la respuesta global varía desde 60-80%.
- 3) El empleo de gemcitabina precozmente, tras la primera recaída o tras la primera línea en los refractarios mejoraría los resultados.

NEUTROPENIA FEBRIL EN QUIMIOTERAPIA DE LINFOMAS DE GRADO MEDIO DE WF (COHORTE DE 199 PACIENTES)

Pb-055

Alonso Jj, Cánovas A, Barreiro G, Aguirre C
 Servicio de Medicina Interna.
 Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). UPV

Motivación: Las referencias publicadas respecto a la frecuencia de neutropenia febril en quimioterapia de linfoma son dispares y con frecuencia extraídas de pruebas terapéuticas, expuestas a sesgos de selección. Además la incorporación de los GCSF previsiblemente debe modificar los datos anteriores.

Objetivo: Evaluar en una cohorte de pacientes de linfoma no seleccionados, tratados de acuerdo con las guías de práctica clínica, la frecuencia de neutropenia grado IV, febril y el valor predictivo de variables clínico-analíticas presentes al hacer el diagnóstico.

Pacientes y métodos: Estudio observacional prospectivo de todos los afectados de linfoma de células del manto, B de célula grande y T periférico, incluidos en nuestra cohorte de 320 pacientes con linfoma no Hodgkin (enero-96 a junio-07). Quimioterapia empleada: CHOP o similar, incorporando rituximab desde su aprobación. Se utilizó profilaxis con ciprofloxacino y filgrastim con las condiciones indicadas en la guía ASCO. Se practicaron controles analíticos en las fechas previstas de nadir leucocitario hasta recuperación del recuento granulocitario por encima de 500/μL. Tiempo de observación: desde el inicio de quimioterapia hasta tres semanas después del último ciclo. Métodos estadísticos: descriptivos, χ^2 , prueba exacta de Fisher, *t* de Student y regresión logística binaria.

Resultados: Se incluyen 199 pacientes: 24(12%) con linfoma de células del manto, 148 (74%) con linfoma B de célula grande y 27 (14%) con linfoma T periférico; edad media: 61,6 años (15-88); sexo M/F (%): 51/49. Se administró filgrastim de forma primaria a 24 pacientes (12%), secundaria a 94 (49%) y en ningún caso a 77 (39%). Se detectaron 408 episodios de neutropenia grado IV en 141 pacientes (71%) y 77 de neutropenia febril en 53 (27%), falleciendo 3 pacientes por este motivo. No hubo diferencias en este sentido entre los tres tipos de linfoma. La presencia inicial de síntomas B(OR:3,9; p:0,0002) y afectación de médula ósea (OR:2,3; p:0,016) se asociaron a más frecuente prescripción de filgrastim en el análisis multivariante, así como IPI (p = 0,002; OR:1,5) a frecuencia de neutropenia y síntomas B iniciales (p = 0,0026; OR:2,8) a neutropenia febril. Los episodios de neutropenia febril ocurrieron sólo en el primer ciclo de quimioterapia en 17% de los pacientes, en ciclos posteriores en 72 % y en ambas circunstancias en 11%. Ninguna variable fue predictiva respecto a neutropenia en el primer ciclo de quimioterapia.

Conclusión. La frecuencia observada de neutropenia severa en nuestros pacientes es muy superior a las referencias previas. Por el contrario, la de neutropenia febril se encuentra en los intervalos habituales. Merece señalarse la importancia pronóstica de los síntomas B iniciales (prescripción de GCSF y neutropenia febril) e IPI (neutropenia grado IV). No confirmamos la mayor frecuencia de neutropenia febril en el primer ciclo de quimioterapia, como se ha publicado por otros autores.

ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO SOBRE LA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA

Pb-056

Salar A^[a], López A^[a], Pío Torres J^[a], López M^[a], D^[a], Prieto E^[a], Caballero P^[a], Giraldo P^[a], Batlle M^[a], Benedic P^[a], Garrido T^[a]
^[a]Hospital del Mar, Barcelona. ^[b]Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^[c]Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña.
^[d]Hospital Santa María del Rosell, Cangas de Morcia. ^[e]Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ^[f]Hospital Clínico Universitario, Salamanca.
^[g]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^[h]Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona.
^[i]Departamento Médico, Amgen, S.A. Barcelona

Objetivo: La neutropenia, complicación hematológica más frecuente de la quimioterapia (QT) en pacientes (pts.) oncológicos, se asocia habitualmente a retrasos y reducciones de dosis comprometiendo por tanto la eficacia del tratamiento. El objetivo del estudio es evaluar la incidencia de neutropenia grado 3-4 (NG3-4) [recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L] en los primeros 4 ciclos de QT mielosupresora alta (Neutropenia febril [NF] esperada > 20%) o intermedia (NF esperada = 10-20%) en pts. con linfoma. **Métodos:** Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, no intervencional. Pts. adultos con linfoma, estadios I-IV, que inician un nuevo régimen de QT con un riesgo alto o intermedio de desarrollar NF y al menos 4 ciclos de QT planificados. Análisis intermedio planeado según protocolo. **Resultados:** Se presentan los resultados disponibles de 270 pts. (total de 300 pts por protocolo) incluidos en 20 centros españoles; 53,3% hombres, mediana de edad 57,50 años (rango: 19-85), el 87% pts. ECOG 0-1 y el 60,9% pts. en estadio III-IV (43,6% estadio IV). Intención de tratamiento curativa en 95%. El 71,8% de los regímenes de QT estaban basados en CHOP (de los que 83% R-CHOP). El 83,9% pts. recibió G-CSF en alguno de los 4 primeros ciclos: 76,8% en profilaxis primaria (PP) y el 23,2% en profilaxis secundaria (PS). La incidencia de NG3-4 y NF durante los 4 primeros ciclos fue de 39,9% y 14,6% respectivamente. La incidencia de NF fue de un 15,4% para los pts. tratados con PP y de un 22% para los tratados con PS. El 65,1%/60,8% de los pts. con PP/PS recibió la dosis completa programada en el momento previsto (\leq 15% reducción de dosis y \leq 3 días de retraso en administración). El 49,1% pts recibió tratamiento con filgrastim y 50,9% con pegfilgrastim. En los pts. que recibieron tratamiento con G-CSF, la incidencia de NG3-4 en los 4 primeros ciclos fue de un 52,3% en los tratados con filgrastim y de un 39,6% en los tratados con pegfilgrastim. En los pts. tratados con un régimen de QT altamente mielosupresor, la incidencia de NG3-4 fue 52,2% en los tratados con filgrastim y de 48% en los tratados con pegfilgrastim. **Conclusión:** El tratamiento profiláctico con G-CSF está ampliamente extendido en la población estudiada. En los pts. tratados en PP y en los tratados con pegfilgrastim se observa un porcentaje menor de complicaciones neutropénicas que podría favorecer la correcta administración de la QT.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON RITUXIMAB COMBINADO CON FLUDARABINA ENDOVENOSA U ORAL EN PACIENTES CON LINFOMA EXTRANODAL TIPO MALT

Pb-058

Salar A^[a], Domingo-Domenech E^[b], Estany C^[c], Canales MA^[d], Servitge O^[e], Fraile G^[f], Pedro C^[g], Montalbán C^[h]
^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Hospital del Mar. ^[c]ICO-Hospitalet de Llobregat. ^[d]Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona. ^[e]Hospital Universitario La Paz. ^[f]Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción: Fludarabina en monoterapia ha mostrado actividad en linfomas MALT. La adición de rituximab a otros citostáticos ha demostrado mejoría de respuesta y supervivencia en varios subtipos de linfomas, sin aumento significativo de toxicidad. Nuestro objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de rituximab combinado con fludarabina en primera línea en linfoma extranodal tipo MALT. **Métodos:** Se incluyeron pacientes con linfoma extranodal tipo MALT que fueran candidatos a tratamiento sistémico. Régimen: rituximab 375 mg/m² e.v. día 1 y fludarabina 25 mg/m² e.v. días 1-5 (días 1-3 en > 60 años), cada 4 semanas; se permitía fludarabina oral a la dosis de 40 mg/m² con el mismo esquema. Tras 3 ciclos se procedía a evaluación de la respuesta. Los pacientes en RC recibían un 4.º ciclo, y aquellos en RP, recibían un total de 6 ciclos. **Resultados:** 22 pacientes han concluido el tratamiento. Características: edad mediana: 60 (32-83) años; 10 varones, 12 mujeres; PS 0 (94%); localización primaria: estómago 12, piel 3, pulmón 2, glándulas salivales/parótidas 3, otros 2; estadio Lugano: I en 10, II en 5, II2 en 1 y IV en 6. Se administraron un total de 101 ciclos: 2 pts. recibieron menos de 4 ciclos, 12 recibieron 4 ciclos y 8 pts. 6 ciclos. En 65 ciclos se administró fludarabina oral. Todos los pacientes menos 1 son evaluables para respuesta. Tras el tercer ciclo, 13 pts. (62%) alcanzaron RC y 8 (38%) RP. El origen extragástrico fue la única variable asociada a no RC tras el tercer ciclo [RR 23,3 (IC95%, 2,0-273,3)]. Al finalizar el tratamiento, la tasa de respuesta global fue del 100% (94% RP). Tan solo 1 pt. ha recidivado a 6 meses de finalizado el tratamiento. Con un seguimiento mediano de 23 (IC95%, 18-27) meses, todos los pts están vivos y la supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses es 100% en gástricos y 90% en extragástricos. La tolerancia de fludarabina oral fue muy buena y la mayoría de los pacientes prefirieron dicha formulación. La toxicidad fue escasa, principalmente hematológica por neutropenia. No hubo casos de fiebre neutropénica. Tan solo un pt. ingresó por un episodio de dolor abdominal por diverticulitis aguda. **Conclusiones:** La combinación con rituximab y fludarabina endovenosa u oral es bien tolerada, incluso en pacientes ancianos. RF es muy activo en pacientes con linfoma extraganglionar de tipo MALT ya que hasta dos tercios de los pacientes alcanzan remisión con tan sólo cuatro ciclos.

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NO PEGILADA A DOSIS REDUCIDAS CON CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA Y PREDNISONA ± RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES > 60 AÑOS CON LINFOMA AGRESIVO NO TRIBUTARIO A TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

Pb-057

Gimeno E^[a], Álvarez-Larrán A^[a], Pedro C^[a], Abella E^[a], Comín J^[a], Sánchez B^[a], Gimenez MT^[a], Besses C^[a], Salar A^[a]
 Servicios de ^[a]Hematología y ^[b]Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: Un número elevado de pacientes (pts.) > 60 años diagnosticados de linfoma agresivo no son tributarios de tratamiento convencional con Rituximab (R)± CHOP debido a la presencia de comorbilidades asociadas. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y seguridad del esquema CHOP-modificado (con dosis reducidas de doxorubicina liposomal no pegilada [DLNP])± R en primera línea, en pts > 60 años no tributarios de terapia convencional con antraciclina. **Material y métodos:** Se analizaron 20 pts. (12 H/8 M) de forma retrospectiva afectos de linfoma agresivo de nuevo diagnóstico. Mediana edad: 78 años (62-85), estadio I-II (IPI 1-2); 8 pts., estadio III-IV (IPI 2-5); 11 pts. Mediana fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI): 60,4% (31-80). Causas de contraindicación al tratamiento estándar: hepatopatía activa: 3 pts. (1 pts hepatocarcinoma), EPOC grave: 3 pts., cardiopatía severa: 5 pts., otros: 10 pts. Tratamiento: DLNP 30mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², prednisona 100mg/m² (d1-5) ± R 375mg/m² (d1) + Pegfilgrastim (d2) cada 21 días. **Resultados:** Dieciocho pts. fueron evaluables (2 pts. se encuentran en tratamiento). Mediana de seguimiento 17,6 meses (8,9-26,5). Mediana número ciclos: 4 (1-6). Remisión completa: 13 pts. (72,2%) (1 pts. tras radioterapia), Remisión parcial 2 pts. (11,1%). Dos pacientes murieron precozmente por complicaciones infecciosas y 3 recidivaron durante el seguimiento a los 3, 5 y 13 meses respectivamente y fallecieron por progresión de la enfermedad. La supervivencia global a 12 meses fue 82% ± 0,9 y del 64% ± 13 a los 24 meses. Se administraron un total de 84 ciclos, objetivándose neutropenia grado III-IV en el 15,9% de los ciclos y 5 episodios de neutropenia febril que requirieron ingreso hospitalario. El tratamiento se diferió en el 5% de los ciclos. No se observaron otras toxicidades destacables. La FEVI previa y posterior al tratamiento no mostró diferencias significativas. **Conclusión:** Nuestra experiencia con el esquema de DLNP con dosis reducidas ha sido favorable en un grupo de pacientes con linfoma agresivo con contraindicación formal para tratamiento con quimioterapia a dosis estándar. Se requieren más estudios para confirmar los presentes resultados así como para valorar la seguridad y eficacia del esquema cada 14 días.

LINFOMA DEL MANTO DE INMUNOFENOTIPO POCO FRECUENTE. HALLAZGO DE TRES CASOS

Pb-059

Peria VL^[a], Nieves I^[a], Bosch Benitez JM^[a], Camacho MC^[b], González San Miguel JD^[a], Caballero Gómez M^[a], Fernández Martín R^[a], Fernández Fuerte F^[a], Tapia Martín M^[a], Ruano León JA^[a], Soler Martínez S^[a], Lozada MC^[a], Díaz Cremades JM^[a]
 Servicios de ^[a]Hematología y ^[b]Anatomía Patológica, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: EL LM que representa del 5-10% de los linfomas B. Presenta, en general, unas datos IF citogenéticos y biológicos uniformes (Scon e presion CD5 y ausencia CD23, ciclina D1, t(11,14) con expresión del gen *bcl 1*. En literatura aparecen pocos casos con características diferentes al clásico. **Caso 1:** Mujer, 79 años que consultó por anemia, adenopatías cervicales y reborde hepatoesplénico. La S/P mostró linfocitos atípicos y plasmocitoides (15 x 10⁹/l) positivos para antígenos B, CD23 y Kappa. En la TAC: Adenopatías cervicales. La FISH S/P reveló t(11,14) en 9% de las células. Se diagnosticó de LLC atípica vs. LNH manto y se negó a tto. En febrero/2006 se detecta I = 67 x 10⁹/l, con linfocitos atípicos, en MOR un 72% de linfocitos con morfología e IF similares al diagnóstico. La biopsia de MO fue PAN B, CD5, CD23(+) y débil para Ciclina D1. Por FISH (11;14) y p53 + en la mayoría de las células. **Caso 2:** Varón, 55 años diagnosticado en diciembre/2002 de LNH tipo MALT CD5-: estadio IIA por biopsia de amígdala. No se realiza ciclina D1 por no disponer de ella entonces. La médula ósea y la biopsia gástrica fueron normales. En la TAC adenopatías cervicales y axilares. Recibió 6 CHOP y alcanzó remisión parcial. En el 2006 Hb:9g/l, L23 x 10⁹/l, 69% de linfocitos atípicos con IF en S/P: positivo para ag B y Kappa(+). CD10, CD23, CD5: (-). MO infiltrada con IF similar a S/P. En la FISH: t(11;14), positiva. Ciclina D1(+) en la biopsia de MO y la de amígdala del 2002. Se diagnosticó de linfoma del manto CD 5-. **Caso 3:** Mujer de 52 años, ingresa por pancitopenia, esplenomegalia gigante y fiebre. (Diciembre 2007). Se le realizó esplenectomía diagnóstica y toma de muestra de ganglios retroperitoneales que mostró una infiltración linfoide blastoide, con alto índice de proliferación, antígenos Pan B y ciclina D1+ siendo negativo para CD5. Se diagnosticó linfoma del manto blastoide CD5(-). **Conclusiones:** Aunque la mayoría de los casos del del LNH corresponden al patrón clásico existen casos atípicos en los que es importante realizar una batería dto lo más completa, con especial énfasis en la expresión de ciclina D1 y la t(11;14), aunque teniendo en cuenta que hay también casos negativos para ambos con expresión de otras ciclinas (D2,D3).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y CLÍNICA DE DOS CASOS CON REORDENAMIENTO DEL C-MYC Y BCL-2**Pb-060**Sánchez-Ramírez JM^[a], Muñoz-Novas C^[a], Kwon M^[a], Menárguez J^[b], Balsalobre P^[a], Gómez-Pineda A^[a], Buño I^[a], Díez-Martín JL^[a]^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. ^[b]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La t(14;18), en la cual intervienen el gen BCL-2 (18q21) y el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas -IGH- (14q32), se considera un marcador genético característico del linfoma folicular. En la t(8;14), además del reordenamiento IGH, también interviene el del C-MYC (8q24). Todos ellos son marcadores del linfoma Burkitt. Adicionalmente pueden aparecer juntas en ciertas ocasiones dificultando así la clasificación diagnóstica, la elección del tratamiento y marcando la evolución del paciente.

Materiales y métodos: Se presentan dos casos con reordenamiento aberrante del C-MYC, uno de ellos con t(14;18) y t(14;18) en nuestro centro (Tabla 1). Se han registrado los datos del estudio de extensión, junto a los datos de histología ganglionar, inmunofenotipo y FISH con diferentes sondas de linfomas: t(14;18), t(8;14), C-MYC "break apart", BCL-6 y t(11;14).

Resultados: Se han observado dos casos en nuestro centro con reordenamiento simultáneo de BCL-2 y de C-MYC. Ambos casos presentaban importante extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico con infiltración extraganglionar importante. En ambos el inmunofenotipo era compatible con un proceso linfoproliferativo B tipo linfoma folicular transformado/ Burkitt, y que junto a los estudios de citometría de flujo (CMF), histología ganglionar y FISH permitieron el diagnóstico de estas patologías. El caso 1 presenta evolución clínica favorable con disminución de la masa. El caso 2, en cambio progresa tras 2.º ciclo de quimioterapia con obstrucción de uréter izquierdo e infiltración renal provocándole el *éxitus*.

Conclusiones: Los pacientes con reordenamiento variante (doble hit) del C-MYC presentan una dificultad en la clasificación diagnóstica del proceso linfoproliferativo necesitando del conjunto de pruebas anteriormente mencionadas para su correcta clasificación y tratamiento ya que muestran una evolución más agresiva y una importante masa tumoral al inicio.

Caso	Edad	Sexo	Afect. MO1	Est. Exte2	Tratamiento	Histol. Gg.3	Inmuno-fenotipo	FISH	Evolución	Causa de muerte
1	63	♀	No		R-HiperCVAD	Folicular/Burkitt	19+, 20+10+, 79+ BCL-2+ BCL-6+	t(14;18) t(8;14) Trisomía 8	Disminución de masa pendiente de reevaluación	-
2	72	♂	Masiva (90%)		R-HiperCVAD	Folicular/Burkitt	19+, 20+, 10+, 79+, 22+, BCL-2+	t(14;18) t(8;14) Trisomía 12	Progresión enfermedad infiltración renal	Insf. Renal

Tabla 1. Afectación de médula ósea al diagnóstico. ²Estudio de extensión al diagnóstico. ³Histología ganglionar al diagnóstico. ⁴t(8;14) con resultado atípico (C-MYC break apart).

QUIMIOTERAPIA INTENSIVA ("MEGA"-CHOP/ESHAP) SEGUIDA DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA T PERIFÉRICO. RESULTADOS FINALES DEL PROTOCOLO CON LARGO SEGUIMIENTO**Pb-062**Mercadal S^[a], Briones P^[a], Xicoy B^[a], Pedro C^[a], Escoda L^[a], Estany C^[a], Camós M^[a], Colomo L^[a], Espinosa P^[a], Martínez S^[a], Ribera JM^[a], Martino R^[a], Montserrat E^[a], López-Guillermo A^[a]
^[a]Departaments de Hematologia i Patologia. ^[b]Hospital Clinic i Provincial. Barcelona. ^[c]Hospital de Sant Pau. Barcelona. ^[d]Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ^[e]Hospital del Mar. Barcelona. ^[f]Hospital Joan XXIII. Tarragona. ^[g]Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. ^[h]Grup per l'Estudi dels Linfomes de Catalunya i Balears (GELCAB).

Fundamento: el pronóstico de los pacientes con LTP, excluidas las formas cutáneas y los linfomas anaplásicos ALK+, es muy desfavorable con el tratamiento convencional, con baja tasa de respuestas y supervivencia corta. Por este motivo, se inició un protocolo de tratamiento con quimioterapia intensiva y TAPH del que se presentan los resultados finales.

Pacientes y métodos: se incluyeron 41 pacientes (30V/11M; edad mediana 47 años) afectados de LTP (LTP no especificado, 21 pacientes; angioinmunoblástico, 12; paniculítico, 2; hepatoesplénico yδ, 2; T/NK nasal, 2; Sézary, 1; anaplásico ALK+, 1) en estadios II-IV. La proporción de pacientes en estadio avanzado, afección extraganglionar y aumento de LDH fue de 71%, 75% y 60%, respectivamente. La distribución según el IPI fue: riesgo bajo, 9 casos; intermedio/bajo, 13; intermedio/alto, 9; y alto, 10. La quimioterapia consistió en 3 ciclos de "mega"-CHOP (ciclofosfamida 2000 mg/m² día 1, adriamicina 90 mg/m² día 1, vincristina 2 mg día 1, prednisona 60 mg/m²/día días 1-5, mesnum 150% de la dosis de ciclofosfamida, G-CSF 300 mg/día días 7-14), alternando con 3 ciclos de ESHAP (dosis convencionales). Los pacientes en RC o RP tras la quimioterapia recibieron TAPH con acondicionamiento con BEAC o BEAM.

Resultados: veintiocho pacientes (68%) completaron toda la fase de quimioterapia. Tras la misma, 20 pacientes alcanzaron RC (49%) y 4 RP (10%), mientras que los 17 restantes se mostraron resistentes al tratamiento. Se observó neutropenia grado III/IV en el 87% de los casos tras "mega"-CHOP y en el 62% tras ESHAP, y trombocitopenia grado III/IV en el 63% de pacientes tras mega-CHOP y en el 68% tras ESHAP. El 38% y 15% de pts. requirieron hospitalización por infección grave tras recibir "mega"-CHOP y ESHAP, respectivamente. Cuatro pacientes fallecieron precozmente (3 casos por progresión; 1 caso por sepsis). Se realizó TAPH en 17 de los 24 candidatos (falta de movilización, 3 pacientes; toxicidad, 2; recaída precoz, 1; decisión del paciente, 1). Tras completar todo el protocolo, 21 pacientes alcanzaron RC (51%). Con un seguimiento mediano para los pacientes vivos de 6,9 años, 7 de los 21 pacientes en RC recayeron, 2 murieron por neoplasias secundarias y 1 de una neumonía, con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 52% (IC 95%: 32-72). Veintiocho enfermos han fallecido (progresión, 25 casos; sepsis, 1; leucemia aguda secundaria, 1 y adenocarcinoma pulmonar, 1) con una supervivencia a los 5 años del 34% (95% IC: 20-48%). El IPI al diagnóstico fue la principal variable pronóstica (supervivencia a 5 años: 75%, 45% y 12% para los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente; p = 0,01). No se observaron diferencias en los 24 pacientes candidatos a TAPH según se llegara o no a realizar dicho procedimiento.

Conclusiones: con el régimen intensivo "mega"-CHOP/ESHAP se alcanzaron tasas de RC discretas, con toxicidad manejable. El papel del TAPH en la prevención de las recaídas resulta dudoso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE 83 PACIENTES CON LINFOMA T PERIFÉRICO AGRESIVO. AUSENCIA DE MEJORÍA EN LA SUPERVIVENCIA EN LAS ÚLTIMAS DOS DÉCADAS**Pb-061**Gutiérrez-García G, Mercadal S, Díaz-Beyá M, Solórzano S, Martínez-Pozo A, Pratcorona M, Ghita G, Bosch F, Giné E, Villamor N, Colomer D, Camós M, Campo E, Montserrat E, López-Guillermo A
^[a]Servicio de Hematología. ICMHO. Hospital Clinic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

Fundamento y objetivo: Los linfomas T y NK suponen alrededor del 10% de todos los linfomas y representan un grupo heterogéneo con biología y presentación clínica muy diferente. El objetivo del estudio fue analizar la historia natural y los factores pronósticos, en una serie de pacientes diagnosticados de LTP agresivos en un solo centro y con un largo seguimiento.

Pacientes y métodos: Se analizaron las características clínicas, el tratamiento y la evolución de 83 pacientes (51V/32M; edad mediana: 54 años) diagnosticados entre 1988 y 2008 de LTP en una sola institución según los criterios de la OMS. Se excluyeron del estudio los linfomas anaplásicos ALK+ y los linfomas cutáneos.

Resultados: La distribución histológica fue la siguiente: 1) LTP no especificado, 42 casos (51%); 2) angioinmunoblástico, 16 (19%); 3) linfoma/leucemia NK, 9 (11%); 4) linfoma NK nasal, 5 (6%); 5) hepato-esplénico, 5 (6%); 6) intestinal, 3 (4%); 7) linfoma pseudo-paniculítico, 2 (2%); 8) Sézary, 1 (1%). 48 enfermos (58%) presentaban estado general ambulatorio (ECOG<2), 4 (5%) una masa voluminosa y 45 (54%) síntomas "B". La distribución por estadios fue la siguiente: estadio I, 10 (12%); II, 7 (8%); III, 18 (22%) y IV, 48 (58%). 43 enfermos (52%) tenían anemia, mientras que 42 (51%) y 38 (46%) presentaban LDH y beta2-microglobulina séricas elevadas. La distribución según IPI mostró 21 pacientes (25%) de bajo riesgo, 44 de riesgo intermedio (53%) y 18 de alto riesgo (22%). 73 pacientes recibieron poliquimioterapia con antraciclínicos (CHOP, 45 (62%); MegaCHOP/ESHAP seguido de trasplante autólogo, 28 (38%)), mientras que 10 enfermos recibieron tratamientos paliativos. 4 pacientes (5%) con linfoma NK nasal recibieron radioterapia. La respuesta terapéutica fue: RC, 33 (40%); RP, 15 (18%); fracaso terapéutico, 35 (42%). No se observaron diferencias en la tasa de RC según el tipo histológico. En 18/33 pacientes en RC (55%) y 14/15 en RP (93%) se evidenció progresión del linfoma. Tras una mediana de seguimiento de 3,8 años, 60 pacientes habían fallecido, con una supervivencia global (SG) a los 10 años del diagnóstico del 28% (IC 95%: 78-98%). La causa de muerte fue progresión en 57 casos. La presencia de síntomas "B", la cifra sérica elevada de LDH y el IPI de alto riesgo fueron factores asociados a peor SG (p < 0,01 en todos los casos). En el estudio multivariante ECOG (p = 0,04; RR 0,44) y LDH (p < 0,001; RR 1,001) mantuvieron el valor pronóstico. No se observaron diferencias en cuanto a la SG según el tratamiento recibido (CHOP frente a MegaCHOP/ESHAP) en el grupo de pacientes tratados con intención curativa. La SG de los pacientes con LTP no se ha modificado sustancialmente a lo largo de los años, de manera que la mediana de los enfermos diagnosticados antes y después de 1998 fue de 1,3 y 1,2 años, respectivamente.

Conclusión: Los datos analizados confirman el mal pronóstico de los pacientes con LTP, pese al uso de tratamientos más intensivos en la última década.

LNH ORBITARIO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**Pb-063**Letamendi G^[a], Federio^[b], La fuente^[b], Atuxa K^[a], Cortés C^[a], de la Puerta E^[a], Esteban P^[a], Martínez Bilbao^[a], Ojanguen JM^[a], Carrascosa T^[a]^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Servicio de Oftalmología. Hospital de Galdakao-Usansolo. Bizkaia

Introducción: Los linfomas orbitarios son una entidad extremadamente rara. Un 60% son secundarios y, entre los primarios, más del 50% desarrollan enfermedad diseminada. Suelen observarse en la sexta década de la vida y se ubican en conjuntiva, párpados, glándula lagrimal o tejido retrobulbar. Habitualmente son linfomas indolentes, prioritariamente MALT y se presentan en estadios localizados.

Pacientes y métodos: Desde diciembre de 1998 a junio del 2007 diagnosticamos en nuestro centro siete casos de LNH orbitario, de los cuales cinco fueron conjuntivales y dos del saco lagrimal. La edad media fue de 60 años (49-83 años), siendo varones cuatro de ellos. El 85% de los linfomas eran indolentes (MALT).

Tras la realización del estudio de extensión mediante TC, biopsia ósea, gastroscopia, y en los tres últimos años PET, 4/7 pacientes (57%) fueron etiquetados de linfoma orbitario primario, tipo MALT, estadio Ie-A, y 2/7 pacientes (28,5%) de LNH de la zona marginal nodal con afectación extraganglionar (orbitaria). El caso restante se presentó como recaída orbitaria de un LBDCCG.

Resultados: De los cuatro pacientes con linfoma orbitario primario, tipo MALT, estadio Ie-A, tres fueron tratados con exéresis quirúrgica y uno con radioterapia sobre saco lagrimal. Los linfomas diseminados, tanto el LBDCCG como los MALT, con poliquimioterapia.

El 100% de los pacientes alcanzó remisión completa (RC). Actualmente seis pacientes (85%) están vivos y cuatro (57%) persisten en RC.

En 3/7 casos se realizó PET, sin modificar el estadio clínico en ninguno de ellos.

Discusión: Tal y como está descrito en la literatura, en nuestro análisis observamos que el linfoma orbitario aparece habitualmente en la sexta década de la vida, frecuentemente son indolentes (MALT), más de la mitad aparecen en estadios localizados y obtienen una tasa de remisiones elevadas y duraderas con una supervivencia media de 91 meses (IC 95%, 62-119). El diagnóstico se debe realizar mediante biopsia con estudio anatomopatológico (AP) e inmunohistoquímico (IHC), ya que su forma de presentación puede simular un proceso crónico reactivo. Algunos autores han estudiado el papel patogénico de *Chlamydia psittaci* en el desarrollo de los MALT oculares mediante su detección por PCR en tejido ocular (positivo en un 87%) y en células mononucleadas de sangre periférica (positivo en un 46%), observando respuestas objetivas hasta en un 50% de los pacientes tratados con doxiciclina.

Conclusiones: Dentro del grupo de los LNH, los orbitarios son poco frecuentes en la práctica clínica.

La gran mayoría son linfomas indolentes, prioritariamente tipo MALT. Dada su similitud a procesos crónicos reactivos, para su diagnóstico se debe realizar estudio AP e IHC. Presentan remisiones elevadas y con una media de supervivencia de 91 meses.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS Y GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS EN UNA SERIE DE 255 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B

Pb-065

 González Serna A^[a], Osma MM^[b], Jerez A^[b], Sánchez-Blanco JJ^[b], Pérez Ceballos E^[b], Cano H^[b], Ortuño FJ^[b], Vicente V^[b]

 Sección de Hematología. ^[a]Hospital Los Arcos. Murcia. ^[b]Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: La leucemia linfática crónica B (LLC-B) es la neoplasia hematológica más frecuente en el mundo occidental y tradicionalmente se consideraba una enfermedad de individuos afeosos y con una gran variabilidad en su evolución.

Objetivo: Conocer las características clínico-biológicas y evolutivas de la LLC-B en nuestra población.

Material y métodos: Se estudiaron los datos clínicos, biológicos, cito-histológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos de una serie de 255 pacientes diagnosticados de LLC-B entre enero de 1991 y abril del 2008.

Resultados: El 55,3% fueron varones frente a un 44,7% de mujeres. La mediana de edad fue de 70 años (32-95). El mayor porcentaje de pacientes (67,8%) tenía más de 65 años frente a un 24,7% entre 50 y 65 años, y un 7,5% < 50 años. Según la clasificación de Rai, el 55,3% presentaban un estadio 0, el 36,8% un estadio I-II y sólo el 7,8% el estadio III-IV. Un 12,9% presentaban esplenomegalia. Un 15,7% presentaban valores de β 2-microglobulina > 4 mg/L. Un 6,2% tenían test de Coombs directo positivo. El tiempo de duplicación linfocitaria fue alcanzado en el 46,2% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. El patrón histológico de biopsia medular fue valorado en 134 pacientes, siendo el patrón más frecuente el intersticial (50%) seguido del difuso (21,6%), nódulo-intersticial (17,9%) y, por último el nodular (10,4%). El score IF, según la propuesta de Matutes, fue determinado en el 85,9% de los pacientes, de los cuales un 14,6% presentaban un score 6/6, un 36,1% 5/6, un 26,5% 4/6 y un 22,9% < 3/6. Se determinó la expresión de CD38 en 211 pacientes (positiva en un 39,3%); y de la proteína ZAP70 en 147 (positiva en un 48,3%). En 113 pacientes se realizó citogenética convencional estando alterada en el 33,6%; el estudio FISH se realizó en 108 pacientes siendo patológico en un 25%. De las 69 anomalías cromosómicas encontradas, la alteración más frecuente fue la deleción 13q14 (31,9%), seguida de un cariotipo complejo (más de 2 alteraciones citogenéticas) (30,4%) y de la trisomía 12 (24,6%). Sólo 6 pacientes con cariotipo normal presentaron alteraciones en el FISH (5: del13q; 1: 11q13q). Se ha observado una relación estadísticamente significativa entre el cariotipo complejo y la necesidad de tratamiento ($p = 0,04$). En cuanto al tratamiento en sí, un 50,6% no lo precisó durante el periodo de seguimiento frente a un 49,4% que sí. El 63,9% de los pacientes están vivos frente a un 22,4% que han fallecido y a un 13,7% sin controles evolutivos.

Conclusiones: En nuestra serie, existe un porcentaje considerable de pacientes menores de 65 años, probablemente porque el diagnóstico es cada vez más precoz a causa de los controles de salud realizados por otros motivos. Es de destacar el elevado porcentaje de pacientes que, en el análisis con citogenética convencional, presentan cariotipos complejos, lo que se asocia a mayores necesidades de tratamiento.

NIVEL DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES EN ESTADIOS INICIALES DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Pb-64

 Ortín X^[a], Giral M^[b], Romeu M^[b], Llorc MR^[b], Sánchez-Martos V^[b], Rodríguez-Luaces M^[a], Font L^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Hospital de Tortosa Verge de la Cima. Tortosa. ^[b]Unidad de Farmacología. Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus

Introducción: Considerando su curso clínico variable y la ausencia de tratamiento curativo, el manejo de la LLC no puede planearse sin valorar el pronóstico individual de cada paciente. El estadije clínico se considera el pilar básico para determinar el pronóstico inicial de los pacientes con LLC. A pesar de ello, el uso de recientes marcadores biológicos ofrecen valiosa información pronóstica independiente. Con ello, una importante área de investigación es la identificación de nuevos factores pronósticos que faciliten las decisiones terapéuticas a través de la detección de aquellos enfermos que a pesar de mostrar estadio inicial tienen marcadores de enfermedad activa.

El estrés oxidativo, mediante la determinación del estado oxidativo y de la defensa antioxidante de las células, hace referencia al desequilibrio del balance entre ambos a favor del primero por el efecto contraproducente de los radicales libres que se producen.

Objetivo: Determinar el grado de estrés oxidativo en un grupo de pacientes en estadios iniciales de LLC, compararlo con un grupo control de población sana, y relacionarlo con otros factores pronósticos reconocidos.

Material y métodos: En un grupo de 37 pacientes diagnosticados de LLC estadio 0 de Rai I A de Binet se determinan: a nivel eritrocitario nivel de Glutacion S-transferasa, Glutacion reducido (GSH) y oxidado (GSSG), Superóxido dismutasa (SOD), Catalasa (CAT), Glutacion peroxidasa (GPx), Glutacion reductasa (GR), substancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS) y el porcentaje de hemólisis. En plasma: GSH, GSSG y TBARS. Para obtener el score global de estrés oxidativo, cada parámetro recibió un valor numérico (cero, -1 or +1) de la siguiente manera: resultados dentro del rango normal se les dio un punto (0); resultados por debajo del rango normal indicando estrés oxidativo se les dio un punto (+1), y resultados que indicasen estado antioxidante, se les dio un punto negativo (-1). Se comparó el resultado con un grupo control de población sana comparable en sexo y edad, y se determinaron en la población del estudio el valor de factores clínicos y biológicos con reconocido valor pronóstico.

Resultados: Una vez determinados los valores indicativos de actividad oxidativa, así como el nivel de enzimas antioxidantes, en un grupo de 37 pacientes con LLC estadio A/0-1, se observa un nivel de estrés oxidativo, significativamente mayor en el grupo de pacientes respecto al grupo control.

Conclusiones: Existe estado de estrés oxidativo en pacientes con estadios iniciales de LLC. Su determinación podría ser considerada para uso como factor pronóstico, junto a factores ya reconocidos. El uso de fármacos antioxidantes podría limitar el grado de este estrés y la probabilidad de progresión de la enfermedad. Sin embargo, la toma de decisiones basadas únicamente en parámetros biológicos sólo se justifica en la actualidad en el marco de ensayos clínicos.

QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLINAS (CHOP) EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA REFRACTARIA O EN PROGRESIÓN

Pb-066

 Oliveira AC^[a], García N^[a], Encuentra M^[a], Domingo-Domenech E^[a], Fernández de Sevilla A^[a], Petit J^[a], Sarrá J^[a], González-Barca E^[a]
^[a]Servicio de Hematología Clínica. ICO. Hospital Duran i Reynals. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Objetivo: Analizar la respuesta a la quimioterapia con antraciclinas (CHOP con o sin rituximab) en pacientes diagnosticados de LLC refractaria o en progresión.

Pacientes y métodos: Entre 2000 y 2007, 11 pacientes diagnosticados en nuestro centro de LLC refractaria o en progresión recibieron quimioterapia que incluía adriamicina (6 CHOP y 5 R-CHOP). Los datos se recogieron de forma retrospectiva y se analizaron usando el programa SPSS v.11. Las curvas de supervivencia se realizaron por el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Las características clínicas de los pacientes al diagnóstico fueron: edad mediana 54 años (límites 33-76), varones 8 (72,7%), estadio Rai 0: 4 (40%), síntomas B: 2 (18,2%), ECOG 0: 8 (72,7%), masa tumoral: 3 (30%), visceromegalias: 2 (20%) y adenopatías: 7 (63,3%). Al diagnóstico, el CD38 se analizó en 8 casos por citometría de flujo, siendo positivo en 5 (62%). Los datos citogenéticos (FISH) estaban disponibles en 3 casos y la deleción del 13q fue la única alteración en 2 de ellos. El patrón de infiltración medular fue: intersticial 4 (40%), mixto 4 (40%) y difuso 2 (20%). En el momento del tratamiento con CHOP, 8 (72,7%) pacientes se encontraban en estadio 4 de Rai y 3 (27,2%) pacientes presentaban transformación ganglionar a linfoma B de células grandes (LBGG). La mediana de líneas de tratamiento previas al CHOP fue de 2 (límites 0-4). Cinco (45,4%) pacientes no presentaron respuesta al tratamiento con CHOP. En 4 casos no se pudo completar los 6 ciclos de quimioterapia por toxicidad infecciosa grave y todos eran pacientes con un mínimo de 3 líneas previas de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 88,8 meses desde el diagnóstico (límites 7,8-139,2) la supervivencia global es de 20%. Siete (63,3%) pacientes fallecieron: 4 por progresión de la enfermedad, 1 por hemorragia digestiva, 1 por sepsis y 1 por aspergilosis, los dos últimos durante el tratamiento con CHOP. Dos pacientes están vivos y sin tratamiento 18 meses después del CHOP, uno con respuesta parcial (Rai 1) y otro en remisión completa del LBGG y en Rai 0 de la LLC.

Conclusiones: El tratamiento con quimioterapia tipo CHOP ha demostrado poca eficacia en los pacientes con LLC refractaria o en progresión en nuestra serie. La toxicidad infecciosa ha sido considerable principalmente en pacientes previamente politratados.

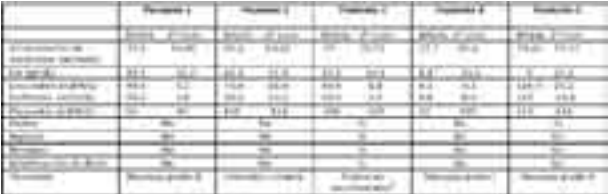
ESTUDIO PILOTO DE SEGURIDAD Y TOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON PENTOSTATINA-CICLOFOSFAMIDA ± RITUXIMAB EN PACIENTES AÑOSOS DIAGNOSTICADOS DE LLC-B, REFRACTARIOS O EN RECAÍDA **Pb-067**

González-Serna A^[a], Jerez A^[a], Fernández A^[a], Sánchez-Blanco JJ^[a], Osma MM^[a], Ortuño FJ^[a], Vicente V^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación. ^[b]Hospital Los Arcos, Universidad de Murcia

Los pacientes con LLC cada vez logran supervivencias más largas y la edad no es una contraindicación terapéutica. La fludarabina, sólo o en combinación, ha demostrado ser eficaz tanto en 1ª línea como en progresión. Sin embargo, factores propios de la edad -insuficiencia renal y una reserva medular comprometida- hacen difícil su uso en pacientes añosos.

Pacientes y Métodos: 5 pacientes > 70 años, con LLC refractaria fueron tratados con el esquema pentostatina 2-4 mg/m², ciclofosfamida 600 mg/m² y rituximab 375 mg/m² cada 4 semanas. Los pacientes recibieron G-CSF a partir del día +5, cada 48 horas, hasta la recuperación de granulocitos. Analizamos la función renal, toxicidad, retrasos, modificaciones de dosis y complicaciones infecciosas.

Resultados: Los pacientes habían recibido varias líneas de tratamiento (mediana 2, rango 1-5), incluida fludarabina (2/5). La mediana de edad fue 79 años (70-86) y los factores biológicos de mal pronóstico -β2M> 3 mg/L(5/5), CD38+ (4/5), ZAP70+(4/5), delección de p53 (2/5), delección 11q(1/5) y cariotipo complejo (2/5). Tres pacientes en estadio IV de Rai/C de Binet y 2 en estadio II de Rai/B de Binet. Se administraron un total de 21 ciclos. La Tabla muestra los resultados tras el tercer ciclo, comparándolos con los de antes del tratamiento.



¹Anemia dependiente de transfusión cada 2 semanas. ²Portador de sonda urinaria permanente por Adenocarcinoma de próstata. ³Infección respiratoria no neutropénica en paciente EPOC.

Todos los pacientes respondieron al tratamiento y los ciclos fueron bien tolerados, incluso en los dos pacientes con función renal más deteriorada (Aclaramiento < 35 y ml/mt), sin toxicidades reseñables. Tras el primer ciclo, los pacientes 4 y 5 incrementaron significativamente los niveles de hemoglobina sin precisar más transfusiones.

Conclusión: Los datos del estudio piloto son prometedores en el manejo de pacientes añosos con LLC, refractarios o en recaída.

NELARABINA EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS T EN RECAÍDA **Pb-069**

Manso F, Herrero S, Marín A, Ibáñez A, Romero JR, Santiago J, Rubio M, Algarra L, Ruiz FJ, Gómez JC
 Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Univ. de Albacete

Introducción: El análogo de las purinas nelarabina es un profármaco de Ara-G que es tóxico para los linfoblastos T a través de la inhibición de la síntesis de ADN que resulta en apoptosis. Estudios en fase I y II con nelarabina han demostrado la actividad de este fármaco en leucemia linfoblástica T (LAL-T) y linfoma linfoblástico T refractarios o en recaída, con tasas de respuesta del 40-50%. La experiencia en linfoma T periférico (LNH-T) es muy limitada. Presentamos dos casos de leucemia linfoblástica T y dos casos de linfoma T periférico tratados con nelarabina en nuestro centro. En todos los casos nelarabina se administró a dosis de 1,5 mg/m² días 1, 3 y 5, pudiendo repetirse cada 21 días.

Caso 1: Paciente de 18 años diagnosticado de LAL-T, en situación de refractariedad tras dos líneas de tratamiento. Recibió dos ciclos de nelarabina sin objetivarse respuesta. La toxicidad más importante fue neurológica (ataxia grado 4, neuropatía motora grado 3) mantenida hasta su fallecimiento 5 meses después.

Caso 2: Paciente de 15 años diagnosticado de LAL-T en situación de refractariedad tras 5 líneas de tratamiento. Recibió dos ciclos de nelarabina consiguiéndose remisión citológica, consolidada con trasplante alogénico no emparentado de cordón umbilical, con recaída a los 3 meses del trasplante y fallecimiento 2 meses después. La toxicidad más importante fue neurológica (neuropatía sensitivo-motora grado 4) con mejoría a grado 3, mantenida hasta su fallecimiento.

Caso 3: Paciente de 52 años diagnosticada de LNH-T en situación de recaída tras 5 líneas de tratamiento, incluyendo trasplante autólogo. Se objetivó remisión parcial después del primer ciclo y progresión después del cuarto ciclo. La toxicidad más importante fue neurológica (neuropatía sensitivo-motora grado 4), mantenida hasta su fallecimiento 3 meses después.

Caso 4: Paciente de 33 años diagnosticada de LNH-T en situación de recaída tras 5 líneas de tratamiento, incluyendo trasplante autólogo. Tras el primer ciclo se observó progresión de la enfermedad. No se detectó toxicidad neurológica.

Conclusiones: Nelarabina es un nuevo análogo de las purinas que puede ser útil como tratamiento previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica T refractaria. En pacientes con linfoma T periférico, aunque la experiencia es limitada, la escasa eficacia y la excesiva toxicidad no permiten recomendar su uso en monoterapia. La toxicidad neurológica en nuestros pacientes fue muy invalidante y mantenida en el tiempo, quizá por haber recibido fármacos potencialmente neurotóxicos previamente.

ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES DE FLUDARABINA (BENEFLUR®) ORAL VS. INTRAVENOSA EN ESPAÑA **Pb-068**

Delgado J^[a], Febrer L^[b], Nieves D^[c], Piñol C^[b], Brosa M^[c]
^[a]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^[b]Bayer Schering Pharma, Barcelona. ^[c]Oblivik Consulting, Barcelona

Introducción: Fludarabina ha demostrado su eficacia, seguridad y eficiencia en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en diversos estudios internacionales. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficiencia de dos formas alternativas de fludarabina (oral e intravenosa) para el tratamiento de la LLC-B en España.

Métodos: La existencia de evidencias clínicas sobre la equivalencia terapéutica de las dos opciones comparadas (fludarabina oral vs. fludarabina intravenosa) llevó a la realización de un análisis de minimización de costes. Se construyó un modelo farmacoeconómico que combinó datos de la literatura y la opinión de expertos para determinar el uso de recursos sanitarios asociados al tratamiento, obteniendo los costes unitarios de bases de datos españolas. El análisis consideró dos perspectivas: la del sistema nacional de salud, incluyendo sólo los costes directos sanitarios, y la perspectiva social, incluyendo además de éstos, los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad.

Resultados: Aunque la forma oral de fludarabina tiene un mayor coste de adquisición que la especialidad farmacéutica genérica (EFG) de fludarabina intravenosa, los mayores costes de administración de esta última, de uso hospitalario, se tradujeron en unos ahorros totales asociados a fludarabina oral de 2.152€ y 1.339€ en monoterapia y terapia combinada con ciclofosfamida, respectivamente. La inclusión de los costes indirectos aumentó los ahorros asociados a la forma oral.

Conclusiones: Fludarabina oral es una opción igual de eficaz y segura pero con unos menores costes que fludarabina intravenosa, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Diversos análisis de sensibilidad confirmaron estos resultados, constatando que la forma oral de fludarabina es una opción de elección en el tratamiento de la LLC-B en España.

LENALIDOMIDA EN PACIENTES AFECTOS DE MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIOS **Pb-070**

Ramírez C^[a], Fernández-Ramos AM^[b], Caparrós J^[a], Gallardo A^[a], Segovia MJ^[b], Enguix A^[b]
 Servicios de ^[a]Hematología y ^[b]Análisis Clínicos.
 Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Objetivos: La reciente aparición de lenalidomida, análogo de talidomida, de mayor potencia inmunomoduladora al inicio de inhibición de la angiogénesis ha supuesto un nuevo tratamiento para rescatar pacientes que habían recibido varias líneas terapéuticas. El objetivo es evaluar la respuesta obtenida así como la toxicidad mediante seguimiento evolutivo clínico y de laboratorio en pacientes afectados de MM refractario que han recibido tratamiento con lenalidomida.

Material y métodos: Se realizó cuantificación del pico monoclonal (CAPILLARYS2 Sebia).

Paciente A: Mujer 62 años, IgG Kappa desde enero de 2001. Ha recibido 4 líneas de tratamiento incluido bortezomid.

Paciente B: Mujer 55 años, IgA Kappa desde enero de 2002. Ha recibido 4 líneas de tratamiento incluido TPH y talidomida.

Paciente C: Mujer 62 años, IgG Kappa desde octubre de 1998. Ha recibido tres líneas de tratamiento incluido Bortezomid, al inicio de lenalidomida presentaba células plasmáticas circulantes.

Paciente D: Mujer 68 años, IgG Kappa desde diciembre de 2005. Ha recibido 3 líneas de tratamiento incluido bortezomid, asociando ciclofosfamida al tratamiento con lenalidomida en 3 de los ciclos.

Paciente E: Varón 68 años, IgG Kappa desde enero de 2005. Ha recibido 2 líneas de tratamiento incluido VBMCPV/VBAD y radioterapia.

Ningún paciente presentaba alteraciones citogenéticas por FISH ni por estudio de metafases. Todos recibieron lenalidomida 25 mg días 1-21 y dexametasona 40 mg semanal salvo la paciente D que no recibió Dexametasona ya que era diabética y la B que solo toleró 20 mg. Cuatro pacientes requirieron disminución de dosis de Lenalidomida y soporte con G-CSF.

Resultados: En todos se ha observado una reducción del componente M, obteniéndose una respuesta parcial en cuatro y muy buena respuesta parcial en uno de ellos. Se ha constatado una mejoría clínica subjetiva en todos, especialmente marcada en los pacientes con mejor respuesta (A y E). Las toxicidades observadas son fundamentalmente hematológicas llegando a grado 3 en neutrófilos en pacientes A, B, C y D; Grado 3 en Hemoglobina en paciente C y grado 2 en A y B; Grado 3 en plaquetas en paciente C y 2 en A. Aunque también se presentaron diarrea, náuseas, vómitos, prurito y parestias en Miembro Superior (grado 1).

Componente M g/dl	A	B	C	D	E
0 mes	5,12	2,34	3,32	2,11	1,48
1 mes	2,12	2,25	2,55	1,77	1,48
3 mes	1,18	1,6	2,13	1,69	0,51
7 mes				1,99	0,23
10 mes				1,07	0,2
13 mes					0

Conclusiones: Lenalidomida es eficaz en pacientes afectados de MM en recaída o refractarios consiguiendo respuestas parciales en todos los enfermos. La toxicidad observada ha sido fundamentalmente hematológica aunque eso no ha impedido que continúen el tratamiento en la actualidad. En general, el tratamiento ha sido bien tolerado desconociendo el número de ciclos necesarios para la obtención de la mejor respuesta ya que en un paciente se ha observado en el ciclo 13.

LENALIDOMIDA/DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Pb-071

Salvatierra MG, Rodrigo E, Rivas I, Muñoz J, De Paz R, Hernández Maraver D, Martín-Salces M, Sanjurjo MJ, Canales MA, López de la Guía A, Hernández Navarro F
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción y objetivos: La lenalidomida es un fármaco análogo estructuralmente a la talidomida con propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas, aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple en recidiva o progresión. Su asociación a dexametasona ha mostrado en diversos ensayos clínicos respuestas objetivas duraderas en este tipo de pacientes.

Pacientes y métodos: Se recoge la experiencia obtenida con este régimen terapéutico en nuestro centro en pacientes con mieloma múltiple refractario que recibieron Lenalidomida/Dexametasona como tratamiento de rescate.

Resultados: 6 pacientes con mieloma múltiple refractario previamente tratados (2 IgG, 4 IgA) con una mediana de edad de 73 años (54-78) recibieron lenalidomida/dexametasona como esquema terapéutico de rescate tras 2-4 líneas de tratamiento previas (5 poliquimioterapia, 5 melfalán prednisona, 4 bortezomib, 2 TASPE). Todos los pacientes recibieron simultáneamente profilaxis para TVP (1 paciente con salicilatos y 5 HBPM). No se observó ningún episodio de TVP/TEP. La media de tratamiento fue de 4 meses. La respuesta fue evaluada sobre la reducción del componente monoclonal en suero. 2/6 pacientes presentaron un descenso superior al 50% en la paraproteína monoclonal sérica. 2 pacientes progresaron durante el tratamiento y 2 fallecieron (ambos en progresión y ambos como consecuencia de una sepsis respiratoria). Los dos pacientes con respuesta favorable habían recibido menor número de líneas de tratamiento previas (CyVAD + TASPE y Melf/Pred + Velc/Dex). La toxicidad más relevante fueron las citopenias grado 2-3 (3/6) y 4 presentaron toxicidad gastrointestinal grado 1 (estreñimiento).

Conclusiones: Los pacientes expuestos anteriormente forman parte de una población de mal pronóstico, tratada previamente con múltiples esquemas terapéuticos. La lenalidomida asociada a dexametasona mostró eficacia como rescate en aquellos pacientes con menor número de líneas de tratamiento previas, con escasa toxicidad y buena tolerancia.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA LENALIDOMIDA (REVLIMID®) EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON INSUFICIENCIA RENAL

Pb-072

Bonafonte E, Izquierdo I, Aulés A, Romero MS, Fuertes MA, Pérez B, Moreno JA, Palomera L
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: La afectación renal en el mieloma múltiple (MM) está asociada a mal pronóstico, corta supervivencia y muerte temprana. Los tratamientos estándares basados en quimioterapia tienen limitaciones de indicación y se asocian a toxicidad. La reciente introducción de nuevos fármacos (talidomida, lenalidomida y bortezomib) ha mejorado la evolución de estos pacientes. Con bortezomib hay más experiencia debido a que su metabolismo es independiente de la función renal. La lenalidomida, fármaco más reciente, se metaboliza en riñón, por lo que es preciso ajuste de dosis. Presentamos 3 casos tratados con lenalidomida.

Pacientes y métodos: **Caso 1:** Varón de 52 años con MM IgG: estadio IIIA con gran eliminación urinaria de cadenas κ (13 g/24h). Se trata con un ciclo de VBCMP y por toxicidad inicia bortezomib. Tras el 2.º ciclo presenta síndrome de lisis tumoral e IRA que requiere diálisis. Tras mejoría se reanuda bortezomib a dosis de 0,7 mg/m², incrementando posteriormente la dosis. Tras 15 ciclos obtiene RP con estabilización del CM en 1 g/L. Por ello inicia Revlimid® (15 mg/3 días semana post-diálisis/21 días) + dexametasona, con buena respuesta (remisión completa al 9.º ciclo) y sin efectos secundarios.

Caso 2: Varón de 66 años diagnosticado en noviembre de 2006 de MM IgG: κ con CM de 6 g/L, gran eliminación urinaria de cadena κ (>25 g/24h) y discreta IR (creatinina: 2,2 mg/dL). Se trató con 4 VAD sin respuesta. Se inició Revlimid® con una creatinina de 3,1 mg/dL (aclaramiento de Cr: 25 mL/min) a razón de 15 mg/48h/21 días + Dexametasona. Tras el 4.º ciclo se observó mejoría de la IR por lo que pudo administrarse a dosis de 15 mg al día. El paciente toleró bien el tratamiento y tras 10 ciclos presenta una notable mejoría de la función renal (Cr: 1,5 mg/dL) y del MM (remisión parcial).

Caso 3: Varón de 78 años con MM IgG: κ estadio IIIB con importante eliminación urinaria de cadena κ y moderada insuficiencia renal (Cr: 3,1 mg/dL). Se trató con 4 ciclos de VAD sin respuesta y con empeoramiento renal. Con un CM de 1,2 g/L y gran eliminación urinaria de cadenas κ (15 g/24h) inició Bortezomib + Dexametasona a dosis estándar sin observarse mejoría analítica tras 3 ciclos. Por ello, inicia Revlimid® (aclaramiento Cr: 9 ml/min) a razón de 15 mg/48h/21 días + Dexametasona; tras 5 ciclos se produce remisión parcial y discreta mejoría de la IR.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que el tratamiento con Lenalidomida (Revlimid®) en pacientes con insuficiencia renal es bien tolerado, con poca o nula toxicidad, eficaz y por lo tanto, una opción efectiva en este tipo de pacientes.

LA PROFILAXIS CON AAS NO ES SUFICIENTE EN EL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECIDIVA TRATADO CON LENALIDOMIDA Y DOSIS ALTAS Y PROLONGADAS DE DEXAMETASONA

Pb-073

Martín E, Blanchard MJ, López-Jiménez J, Villafuerte P, Delgado I, Vallés A, García V, China A, Calbacho M, Herrera F, García Laraña J
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: La lenalidomida es un fármaco usado en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) refractario o resistente y se asocia con incremento de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) con una incidencia variable según las series entre el 3 y el 19%. A continuación presentamos 4 casos de EDEV en un total de 6 pacientes tratados con lenalidomida 25 mg/24h durante 21 días y dexametasona 40 mg/24h durante 12 días, en quienes la profilaxis frente a EDEV fue insuficiente a la luz de las recientes recomendaciones. **Caso 1:** Varón 72 años, antecedentes de HTA y DM tipo 2. Diagnosticado de MM IgA kappa. Tratamientos previos antimieloma: Melfalán-Prednisona, VBMCP/VBAD, Trasplante Autólogo, talidomida en monoterapia y bortezomib-Melfalán-Prednisona. Se inicia lenalidomida-dexametasona con profilaxis para EDEV con AAS a 100 mg. Al mes de iniciado el tratamiento, dolor en pierna derecha y disnea siendo diagnosticado de TEP bilateral y TVP femoropoplíteas derecha. **Caso 2:** Varón 83 años, antecedentes de cardiopatía isquémica. MM IgG Kappa. Tratamientos previos antimieloma: Melfalán-Prednisona-Doxorubicina liposomal y Talidomida-Dexametasona. Se inicia Lenalidomida-Dexametasona con AAS a 300 mg. Tras 3.º ciclo de tratamiento, dolor torácico agudo con diagnóstico de TEP. **Caso 3:** Mujer, 68 años, antecedentes de trombosis de catéter venoso central, diagnosticada de MM IgA. Tratamientos previos: VBMCP/VBAD, Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos e Interferon-Prednisona. Tras 18 meses de enfermedad estable, progresión iniciando tratamiento con Lenalidomida-Dexametasona. Profilaxis con AAS 200 mg. Tras 2.º ciclo de tratamiento TVP de miembro inferior derecho. **Caso 4:** Varón, 60 años, antecedentes de cardiopatía isquémica. MM IgG Kappa. Tratamientos previos: VBMCP/VBAD, Trasplante Autólogo y bortezomib-dexametasona. Persistencia de la enfermedad, iniciándose lenalidomida-dexametasona. Profilaxis con AAS 300 mg. A los 2 meses de iniciado el tratamiento, dolor torácico y disnea presentando en angioTAC trombosis parcial de la bifurcación de la arteria lobar superior derecha y trombosis distal de ramas segmentarias de la pirámide basal derecha.

Conclusión: Nuestra experiencia muestra una muy elevada incidencia de EDEV en pacientes con MM refractarios o en recaída tratados con lenalidomida si existen criterios de alto riesgo de trombosis (cardiopatía isquémica, HTA, trombosis de catéter, etc.) y/o se asoció tratamiento con dosis altas y mantenidas de dexametasona. Nuestros hallazgos apoyan que en este tipo de pacientes la profilaxis de AAS puede no ser suficiente.

FRECUENCIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE IGM Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LA MACROGLOBULINEMIA DE WÄLDSTROM. REVISIÓN CASUÍSTICA DEL SERVICIO

Pb-074

Entrena L, Ríos R, De Pablos JM, Jurado M
Servicio de Hematología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La neoplasia de células plasmáticas es un desorden hematológico definido por la presencia de un componente monoclonal (CM) en suero (Ig) y/o en orina. El más común, el Mieloma Múltiple (MM) se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea (mo), siendo el CM en su mayoría IgG o IgA. Cuando se trata de IgM, el diagnóstico más común es de Macroglobulinemia de Waldstrom (MW). El diagnóstico diferencial entre MM IgM y MW se hará en base a la infiltración plasmática o linfoplasmocítica monoclonal en mo y a la existencia o no de criterios de MM.

Objetivos: Revisión casuística del servicio desde el 2000 de los subtipos de MM, comprobando la baja frecuencia del MM IgM y estableciendo el diagnóstico diferencial con la MW.

Paciente, material y método: Estudio descriptivo desde el 2000 de 133 pacientes. Se han usado todas las pruebas complementarias para el diagnóstico y estadije de MM y MW.

Resultados: De 133 pacientes, 67 resultaron MM IgG (50,3%), 29 MM IgA (21,8%), 17 Proteinurias de Bence-Jones (12,7%), 12 MM no secretores (9%), 1 MM IgM (0,7%), 6 MW (4,5%) y 1 sólo MM IgM (0,7%).

El MM IgM presentaba un CM IgM de 14.400mg/dl. Destacar insuficiencia renal (creatinina 1,6 mg/dl, urea 52); aumento de proteínas totales (14,9 g/dl); β_2 microglobulina 4,49 Ug/ml; albúmina 3,8 g/dl; vs. G de 64; PCR 1,2 mg/dl y Hb 10,1 g/dl. El aspirado medular reveló un 25% de células plasmáticas coincidiendo con el inmunofenotipo (27% de células con diferenciación plasmocítica y fuerte expresión citoplasmática de IgM). Cariotipo 46XY, con la translocación t(11;14) y el gen Rb1 en FISH. La serie ósea metastásica fue negativa. El enfermo es diagnosticado de MM IgM kappa estadio IIIA. En los pacientes afectados de MW, tras descubrir un CM IgM, la médula ósea mostraba una infiltración por linfocitos, células linfoplasmocitoides y plasmáticas inferior al 10% y no cumplían ninguno de los demás criterios diagnósticos de MM. Se descartaron otros Síndromes linfoproliferativos B, en especial los LNH (mediante biopsia ganglionar) y la LLC-B (por inmunofenotipo).

Conclusiones: La gammapatía monoclonal IgM aparece en diversas enfermedades hematológicas, incluyendo GMSI, MW, MM y otras neoplasias de células B como LLC-B, Linfoma Esplénico Marginal, asociado a Mucosas, Folicular y del Manto. El MM IgM es un caso muy raro de desorden linfoproliferativo que supone el 0,2-0,5% de los MM. En nuestro caso, el diagnóstico se basó en infiltración medular plasmocitoides del 27%. En la MW, nuestros pacientes presentaban CM IgM con infiltración medular linfocítica y plasmática < 10%, en ausencia de otros criterios de MM y de otros síndromes linfoproliferativos B. Son varios los casos de MM IgM recogidos en la literatura, aunque en su mayoría con escaso número de pacientes dada la baja prevalencia de este subtipo.

LABORATORIO BÁSICO Y BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA BÁSICA EN LOS ANALIZADORES ADVIA 2120 Y SYSMEX KX 21

Ríos R, Pérez FJ, Castellón MI, Castillo R, Cabrera A, Jurado M
Laboratorio Hematología.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Pb-075

Introducción: Una adecuada gestión del laboratorio clínico actual implica maximizar la calidad y el rendimiento de los equipos. En nuestro laboratorio, contamos con un analizador Advia 2120 (Siemens) en la sección de Hematología Biológica y dos Sysmex KX 21 (Roche) en la sección de Hemostasia.

Objetivo: Analizar la correlación de los resultados de los analizadores en muestras patológicas con valores extremos.

Método: Hemos analizado 50 hemogramas consecutivos correspondientes a pacientes hematológicos ingresados. Las muestras se procesaron en el tubo primario en el siguiente orden: Advia (A), Sysmex 1 (S1), Sysmex 2 (S2). Las variables estudiadas han sido: leucocitos (LEU), n.º hemates (HEM), hemoglobina (HB), hematocrito (HCTO), volumen corpuscular medio (VCM), HB corpuscular media (CHM), concentración corpuscular media de HB (CHCM) y plaquetas (PLQ). Hemos estudiado los coeficientes de correlación (r) A-S1, A-S2 y S1-S2 para cada variable.

Resultados: Los valores medios medidos por el Advia han sido: LEU $4,76 \times 10^9/\mu\text{l}$ (0,05-47,39), HEM $3,17 \times 10^6/\mu\text{l}$ (2,24-4,54), HB 9,48 g/dl (6,9-12,8), HCTO 27,41 % (20-36,7), VCM 86,62 fl (78,8-101,2), CHM 29,97 pg (25,7-33,3), CHCM 34,62 g/dl (31,4-37,1), PLQ $106,58 \times 10^3/\mu\text{l}$ (5-719). Los r de A-S1, A-S2 y S1-S2 han sido > 0,98 para todas las variables, excepto CHM y CHCM. Todas las variables alcanzan una correlación significativa a nivel 0,01 (bilateral).

Conclusiones: A pesar de ser analizadores con características técnicas y prestaciones diferentes, la correlación de los parámetros de hematimetría básica con mayor impacto en la clínica (LEU, HEM, HB, HCTO, VCM y PLQ) es excelente, incluso para muestras con citopenias marcadas. Para CHM y CHCM la correlación es aceptable.

VALORACIÓN MORFOLÓGICA DE LA POBLACIÓN DE NEUTRÓFILOS DE FORMA AUTOMÁTICA EN EL EQUIPO COULTER LH750. UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y ESTANDARIZACIÓN

Vega R, Redín ME
Ambulatorio Dr. Alejandro San Martín. Pamplona

Pb-076

Introducción: Ante la dificultad de estandarización de criterios morfológicos y técnicos para establecer los distintos estadios madurativos de los neutrófilos a la observación microscópica y la posibilidad de mejorar la imprecisión con los métodos automatizados, hemos querido comprobar la efectividad de las alarmas n1 y n2 del equipo lh750 de forma objetiva, evaluando las medidas que nos ofrecen los parámetros posicionales frente a una población de referencia.

Material y métodos: Población de referencia (p.R): 130 individuos sanos, hombres y mujeres, de 16 a 79 años, todos ellos con hemograma sin alteraciones numéricas ni morfológicas, ni alarmas y pruebas bioquímicas normales. **Población a estudio:** 40 pacientes con alarma n1 y 42 con alarma n2. Se realizan valores de referencia de los parámetros posicionales de investigación de los neutrófilos (media y desviación estándar del volumen, scatter y conductividad). Se realizan curvas roc para las 2 poblaciones n1 y n2 para los 6 parámetros posicionales.

Resultados: Vmne= volumen media; scmne= scatter media y cmne = conductividad media de neutrófilos; vs.ne= desviación estándar del volumen; scsne= desviación estándar scatter y csne= desviación estándar conductividad de neutrófilos. Valores de referencia de los parámetros posicionales:

	VMNE	SCMNE	Á Á CMNE	Á Á vs. NE	Á Á SCSNE	CSNE
PR	145,3 Á ± 3,2	151,8 Á ± 3,9	146,2 Á ± 1,6	18,9 Á ± 0,9	9,8 Á ± 0,7	5,1 Á ± 0,5
N1	156,2 Á ± 8,3	138,9 Á ± 6,6	140,8 Á ± 2,4	25 Á ± 1,9	12,1 Á ± 1,9	7,1 Á ± 1,4
N2	164 Á ± 8,6	133,6 Á ± 7	141 Á ± 2,3	29,4 Á ± 2	12,9 Á ± 1,5	9,1 Á ± 1,6

Areas bajo la curva ROC:

	VMNE	Á Á SCMNE	Á Á CMNE	Á Á vs. NE	Á SCSNE	CSNE
N1	0,882	0,93	0,967	0,986	0,903	0,953
N2	0,994	0,975	0,915	1	0,933	1

Recuento de leucocitos (Medias):

	Leucocitos $\times 10^9/\text{L}$	Neutrófilos $10^9/\text{L}$	Neutrófilos %	Neutrófilos Bandas %
N1	13,75	10,13	67,54	5,64
N2	15,97	14,76	70,96	10,31

Conclusiones: Las alarmas N1 y N2 reflejan distintos niveles de desviación a la izquierda de los neutrófilos.

Estos resultados confirman la buena discriminación que ofrece el Equipo, con una tendencia a 0 de falsos negativos. La posibilidad de personalizar el algoritmo en el software, para disminuir falsos positivos, nos permite adecuarlo a nuestra población, mejorando la estandarización de forma objetiva.

APLICACIONES DE LA MICROSCOPIA VIRTUAL PARA EL EXAMEN DE LA MORFOLOGÍA CELULAR EN SANGRE PERIFÉRICA, MÉDULA ÓSEA Y LÍQUIDOS BIOLÓGICOS

Merino A^[a,b], Gutiérrez G^[a,b], Domingo A^[b,c], Jou JM^[a,b], Reverter JC^[a,b]
^[a]Servei d'Hemoterapia-Hemostasia. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona ^[b]Comité de Estandarización en Hematología de la AEHH. ^[c]Servei d'Hematologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Barcelona

Pb-077

Objetivos: Explorar las posibilidades de una nueva tecnología para escanear preparaciones de citología de SP, MO y líquidos biológicos. Evaluar la calidad de las imágenes obtenidas y las aplicaciones de este nuevo sistema.

Métodos: Las imágenes se transformaron a un formato digital para ser analizadas de manera similar a utilizando un microscopio. Se analizaron extensiones de SP correspondientes a 13 pacientes con los siguientes diagnósticos: Leucemia aguda mielóide (LAM): 3, leucemia aguda linfóide: 1, síndromes linfoproliferativos (SLPC) B: 2 (1 tricocleucemia y 1 linfoma esplénico leucemizado), síndromes mieloproliferativos (SMPC): 2 (1 leucemia mielóide crónica y 1 mielofibrosis), infecciones por *Plasmodium*: 3 (2 falciparum y 1 vivax), drepanocitosis: 1 y anemia sideroblástica congénita (ASC): 1. Junto a ello se valoraron dos preparaciones de MO (1 infección por leishmania y 1 infección por *Parvovirus*) y 1 correspondiente a una citocentrífuga de líquido ascítico (metástasis por melanoma). Las preparaciones se tiñeron con May-Grünwald-Giemsa. Para el escaneado de las mismas se utilizó un equipo *NanoZoomer* (Hammamatsu, Japón) con un objetivo de 40X. Las imágenes obtenidas en formato digital se analizaron mediante el *software* NDP.

Resultados: El tamaño de las imágenes digitales fue en promedio de unos 300 MB para la SP y MO, y de 50 MB para el líquido ascítico. Todas las imágenes mostraron una calidad muy adecuada para su análisis utilizando 20, 40, 63 y 100 aumentos. El enfoque fue correcto para todos los aumentos, aunque con 63 aumentos la precisión fue mayor. De forma similar al análisis de las células al microscopio, los blastos linfoides y mielóides mostraron diferentes características morfológicas (inclusiones citoplasmáticas, granulación primaria, vacuolas) permitiendo la orientación diagnóstica. Asimismo, en los dos casos de SLPC-B la observación de la morfología de los elementos linfoides atípicos sugirió el diagnóstico. Los SMPC mostraron un número elevado de alteraciones morfológicas en las tres series hematopoyéticas: roja, granulocítica y megacariocítica. En las infecciones por *Plasmodium*, mediante las imágenes se identificaron las especies de las hemoparásitos. Los drepanocitos fueron fácilmente reconocidos y los cuerpos de Pappenheimer fueron visibles en los hematíes de la ASC. Respecto a MO y líquido ascítico, las imágenes obtenidas permitieron el diagnóstico en todos los casos.

Conclusiones: La microscopía virtual es una tecnología que puede ser de gran utilidad para: 1. Sustituir el envío de preparaciones en portas en los programas de control de calidad externo en Hematología. 2. Compartir imágenes en la red con otros especialistas con finalidades diagnósticas o docentes y 3. Realizar estudios morfológicos de células patológicas en diferentes enfermedades hematológicas.

IL-4 INCREMENTA LA ACTIVIDAD PROAPOPTÓTICA DE INTERFERONES TIPO I EN LÍNEAS CELULARES LEUCÉMICAS**Pb-078**Zamorano J^[a], Cortés JR^[a], Pérez M^[a], Rivas MD^[a], Prieto J^[b]^[a]Unidad de Investigación. ^[b]Servicio de Hematología. Hospital General San Pedro de Alcántara. Cáceres

Los interferones tipo I, IFN α e IFN β , son citoquinas con numerosas actividades biológicas lo que explica sus aplicaciones clínicas. La respuesta celular a IFNs está mediada por la activación de la vía JAK/STAT, principalmente STAT1, 2 y 3. Recientes estudios indican que estos interferones también pueden activar STAT6. La importancia de STAT6 en la respuesta a IFNs tipo I no está bien definida. Estudios iniciales indicaron que la capacidad de IFN α para inducir apoptosis en la línea linfocítica Daudi era dependiente de la expresión y activación de STAT6. En este estudio investigamos el efecto de IFNs tipo I en la activación de STAT6 en líneas celulares leucémicas de origen mieloide y sus consecuencias biológicas. Nuestros resultados confirman que IFNs tipo I pueden inducir la activación de STAT6. Sin embargo, esta activación es muy inferior a la provocada por IL-4, indicando que STAT6 no es un sustrato principal para IFNs tipo I. Sin embargo, cuando las células son pretratadas con IL-4, los IFNs tipo I eran capaces de inducir niveles elevados de activación de STAT6. En estudios funcionales posteriores observamos que el grado de activación de STAT6 por IFNs se correlacionaba con su capacidad para inhibir la proliferación celular e inducir apoptosis. Así, la preincubación de células leucémicas HL-60 con IL-4 duplicaba la capacidad de IFNs tipo I para inducir apoptosis e inhibir proliferación celular. Estos efectos no están restringidos a células leucémicas mieloides puesto que observamos similares resultados en las células de origen linfocítico Jurkat. Estos resultados indican que la IL-4 puede potenciar los efectos antitumorales de IFNs tipo I.

COMPARACIÓN DE DOS METODOLOGÍAS DIFERENTES PARA EL RECuento DE CÉLULAS CD34+ EN PRODUCTOS DE AFÉRESIS**Pb-080**López LB^[a], Juncà J^[a], Barberà A^[a], Ester A^[a], Morgades M^[a], Azqueta C^[a], Martín-Henao C^[a], Grifols JR^[a]^[a]ICO. ^[b]Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ^[c]ICO. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Fundamento: La tipificación celular por citometría de flujo (CMF) permite realizar recuentos de progenitores hematopoyéticos CD34+ (PH CD34+). **Objetivo:** Comparar la metodología de recuento de PH CD34+ utilizada en la unidad de obtención (UO) y la utilizada en la unidad de procesamiento (UP) de los PH, para alcanzar la cifra de PH CD34+ solicitada para infundir.

Pacientes, material y métodos: Se analizaron retrospectivamente 326 aféresis entre 2000 y 2007, utilizando técnicas de grandes volúmenes con Cobe Spectra 6.1. Se compara la metodología por CMF para el recuento de PH CD34+ utilizada en la UO con la de la UP de progenitores aplicando la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados. Nuestra UO realiza 45 minutos antes de finalizar la aféresis un recuento de los PH CD34+ recogidos para determinar el número final de PH CD34+ a infundir. El producto de aféresis se envía a la UP, geográficamente distantes, donde se realiza un nuevo recuento y se criopreserva. Método de recuento de la UO: AcMo anti CD34 PE (clon 581), anti CD45 FITC (clon J33) y Flow Count Fluorospheres (Becton Coulter); solución de lisis PharmLyse (Becton Dickinson); protocolo de adquisición ISHAGE de plataforma única; citómetro EPICS XL-MCL Beckman Coulter; software de análisis System II. Método de recuento de la UP: AcMo anti CD34 PE (clon 8G12), anti CD45 FITC (clon J33) (Becton Coulter) y 7-AADD (Becton Dickinson-Pharmingen); solución de lisis de cloruro de amonio; Perfect Count Microspheres (Cytognos); protocolo de adquisición ISHAGE plataforma única; citómetro FACSCalibur; software de análisis Cellquest (BD Biosciences).

Resultados: no hubo diferencias entre el recuento de células CD34+ de la UO (media 6,52 \pm 6,77) y la UP (media 6,86 \pm 10,66) (p = 0,148).

Conclusiones: aunque ambas unidades utilizan diferentes reactivos, citómetros y softwares de análisis, los resultados obtenidos son absolutamente equivalentes.

LA DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE CD64 EN NEUTRÓFILOS ES UN BUEN INDICADOR DE INFECCIÓN Y SEPSIS**Pb-079**Jou JM^[a,b], Navalón F^[a], García R^[a], Brugués R^[a,b], Nicolás J^[a], Escolar C^[a], Díaz-Ricart M^[a]^[a]Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. ^[b]Laboratorio Core. ^[c]Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Introducción: La sepsis está dentro de las 10 primeras causas de muerte en la población y los métodos disponibles para detectarla y monitorizarla no han mejorado en los últimos años. La expresión de CD64 en neutrófilos aumenta rápidamente en presencia de mediadores de inflamación y en respuesta a la infección y a lesión tisular. Por ello, evaluamos cambios en la expresión de CD64 en pacientes infectados en comparación con otros marcadores de infección y sepsis.

Métodos: En el estudio fueron incluidos 56 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en los cuales se realizaron 129 determinaciones. La expresión de CD64 fue realizada mediante citometría de flujo utilizando un método cuantitativo. Alícuotas de 50 μ l de sangre fueron incubadas con concentraciones saturantes de dos anticuerpos anti-CD64 (clones 22 y 32.2) conjugados con FITC. Las muestras fueron adquiridas a través de un FACScan para evaluar la fluorescencia vs. complejidad en 20.000 eventos. En los pacientes se determinó también la Proteína C Reactiva cuantitativa (PCR), el recuento automático de neutrófilos absoluto (NEUT ABS) y el recuento manual de la fórmula leucocitaria de donde se obtuvieron el % de bandas (BANDAS) y el % de metamielocitos y mielocitos (G). La valoración clínica (CLÍNICA) de los pacientes se realizó en cinco estadios desde no inflamación (1) a shock séptico (5). Los métodos estadísticos utilizados fueron: la regresión lineal, el coeficiente de correlación y la regresión de Passing-Bablok (P-B). Se analizó la sensibilidad (SE), la especificidad (ES), la eficiencia (EF), el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los distintos parámetros estudiados.

Resultados: Los resultados mostraron una correlación con la CLÍNICA: de 0,417 para el CD64, de 0,552 para la PCR, de 0,268 para BANDAS y de 0,136 para NEUT ABS. La regresión de P-B sólo fue buena para el CD64 con una pendiente de 1,03 (0,6-1,4). El CD64 mostró una SE del 81%, una ES del 72%, una EF del 71%, un VPP del 46% y un VPN del 92% en los estadios 4 y 5 de valoración CLÍNICA. La PCR mostró una SE del 93% pero con una ES del 20% y una EF del 38% y su VPP fue del 27% y el VPN del 91%. Los demás parámetros mostraron una correlación muy deficiente con la CLÍNICA. El CD64 tuvo una correlación de 0,435 con la PCR, de 0,342 con las BANDAS y de 0,01 con los NEUT ABS.

Conclusiones: La determinación del CD64 por citometría puede contribuir a una mejor valoración de los pacientes infectados ya que presenta un VPP mejor que la PCR con un VPN muy correcto. La PCR mostró una especificidad y una eficiencia deficientes. Las BANDAS, los GI y los NEUT ABS no mostraron correlación con la valoración clínica. El CD64 es un nuevo marcador de infección que debe ser valorado para introducirlo en el panel diario de determinaciones del laboratorio de hematología.

DETECCIÓN DE LINFOCITOS B CLONALES EN LA SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN SIN LINFOCITOSIS**Pb-081**Orero M^[a], Collado R^[a], Martínez A^[a], Beltrán S^[a], Oliver J^[a], Del Rey A^[a], Hueso J^[b], Miguel A^[a], Pérez PL^[a], Sánchez M^[a], Linares M^[a], Regadera A^[a], Ibáñez F^[a], Carbonell F^[a]^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Consorcio Hospital General. Valencia. ^[c]Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante). ^[d]Hospital de Requena

Objetivo: Detectar la presencia de células linfocíticas B clonales en la sangre periférica de pacientes con Linfoma No Hodgkin B (LNH-B) aparentemente no leucemizados por la ausencia de linfocitosis y de morfología atípica en la sangre periférica.

Muestra estudiada: Sangre periférica de 23 pacientes con LNH-B que debutaron sin linfocitosis (linfocitos $<$ 4 \times 10⁹/L) diagnosticados entre junio 2007 y mayo 2008: 2 Linfomas linfoplasmocitóticos (LLP), 3 Linfomas esplénicos de la zona marginal (LEZM), 1 Linfoma nodal de la zona marginal (LNZM), 6 Linfomas foliculares (LF), 5 Linfomas de células del manto (LM), 2 Linfomas de células B difusos de célula grande (LBDCG), 2 Linfomas Burkitt (LB), 1 Linfoma extranodal de la zona marginal (L.MALT) y 1 Linfoma B cutáneo (LBC).

Método: Estudio inmunofenotípico de las células linfocíticas de sangre periférica con identificación de la población linfocítica B clonal mediante técnica de citometría de flujo. Se utilizaron los siguientes AcMo: CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, cadenas ligeras kappa y lambda, y opcionales CD5 y CD10. Estudio realizado con citómetro FACSCalibur y programas "Cell Quest" (adquisición) y "Paint-a-gate" (análisis). Adquisición de la muestra total con un mínimo de 1 \times 10⁶ eventos o por ventana en población linfocítica B CD19 (2 \times 10⁴ eventos).

Resultados: La cifra media de linfocitos fue de 1,9 \times 10⁹/L (rango 0,8-4 \times 10⁹/L) y se detectó presencia de linfocitos clonales de su linfoma en 11 casos (47,8%). La cifra media de estos linfocitos patológicos fue de 0,47 \times 10⁹/L (rango 0,01-1,05 \times 10⁹/L). La leucemización fue detectada en un 71,4% de los linfomas con presentación predominantemente leucémica (2 LEZM, 2 LLP, 1 LB) y en un 37,5% del resto de LNH-B (4 LM, 1 LF, 1 LBDCG).

Conclusiones: La metodología de citometría de flujo descrita (análisis de un elevado número de células linfocíticas B CD19) permite una fácil identificación y cuantificación de los linfocitos B clonales en una proporción importante (47,8%) de los LNH-B sin linfocitosis, lo cual puede ser de aplicación en la valoración de la respuesta a la quimioterapia y de la enfermedad mínima residual.

TRISOMÍA 6 COMO ÚNICA ALTERACIÓN EN PATOLOGÍAS MIELOIDES**Pb-082**

González T¹, Díaz J¹, Sobas M¹, Abián I¹, Quinteiro C¹, Hernández JM¹, Calasanz MJ¹, Luño E¹, Xandri M¹, Bello JL¹ ¹Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. ²Servicio de Hematología. ³Hospital Universitario de Santiago de Compostela. ⁴Hospital Clínico Universitario. ⁵Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁶Servicio de Hematología. ⁷Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁸Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Introducción: La trisomía 6 como única alteración cariotípica es poco frecuente pero reconocida como alteración recurrente en patologías hematológicas. En 1976 fue descrita asociada a anemia aplásica con citopenias periféricas, posteriormente se ha descrito en SMD y LAM, y en un caso de SMPc BCR/ABL negativo. Se han publicado en la bibliografía 43 casos de patologías mieloides, de los cuales un 80% son SMD y LAM.

Objetivos: 1) Estudiar patologías mieloides con trisomía 6 como única alteración cariotípica. 2) Correlacionar esta alteración con la supervivencia. 3) Revisar y comparar con la bibliografía descrita los datos obtenidos.

Resultados: Hemos estudiado 9 casos. Dos casos eran aplasias con rasgos displásicos en médula ósea. Dos casos eran SMD con predominio de dismegacariopoesis en médula ósea, uno evolucionó a LAM y otro presentó respuesta parcial al tratamiento. Cinco casos eran LAM (una M5, dos M2 y dos LAM2^a) con una citología de médula ósea dispar y expresión de CD117+, CD13+ y CD33+ en todos los casos. Todas las LAM mostraron curso agresivo sin respuesta al tratamiento. Los datos obtenidos son concordantes con la bibliografía publicada.

Conclusiones: 1) La trisomía 6 como única alteración cariotípica se asocia a patologías mieloides desde fases preleucémicas a LAM. 2) En los casos de aplasia suele acompañarse de displasia sin datos concluyentes de asociación a pronóstico adverso. 3) En los casos de LAM se asocia a progresión rápida sin respuesta a tratamiento. 4) El estudio futuro molecular podrá indicar si un efecto de dosis o mutación está asociado al desarrollo de LAM.

COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE BCR/ABL PARA EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**Pb-084**

Martínez-Sánchez P, García Perela B, Gil Sanz E, Liz Paciello M, Martínez-López J ¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: Uno de los objetivos en el seguimiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) es la estandarización del método de PCR cuantitativa. Dependiendo del gen control empleado y del método de cuantificación, existen distintas maneras de expresar los resultados.

Objetivos: Comparación de tres métodos de cuantificación de la expresión de BCR/ABL.

Material y métodos: Muestras de sangre periférica de 110 pacientes en seguimiento con LMC. Extracción de ARN mediante el método manual de trizol. Retrotranscripción a ADNc con el kit comercial High Capacity cDNA archive (Applied Biosystem). Amplificación del transcrito BCR/ABL y de los genes control beta-glucuronidasa (GUS) y ABL mediante sondas TaqMan en el aparato de PCR cuantitativa ABI Prism 7900 (Applied Biosystem). Cálculo del número de copias de BCR/ABL: 1) relativo a la media de expresión de 30 pacientes al diagnóstico usando GUS como gen control; 2) calculado respecto a una curva estándar usando ABL como gen control; 3) mediante la fórmula DDCt con ABL como gen control; para los tres métodos los resultados se han expresado en porcentaje. Análisis estadístico: comparación de las medias de los tres métodos mediante el test de ANOVA; análisis de regresión comparando los métodos 2 a 2, con el coeficiente R de Sperman; análisis de la concordancia mediante gráficos de Bland Altman.

Resultados: La media de expresión de BCR/ABL con el método 1 fue de 28,3% (ds 76); con el método 2 de 22% (ds 45,3); y con el método 3 de 33,24% (ds 64,2); no hubo diferencias significativas (p: 0,42). Comparación entre método 1 y 2: coeficiente de correlación de 0,98 con un intervalo de confianza del 0,96-0,98 (p < 0,001). Comparación entre método 1 y 3: coeficiente de correlación de 0,95 con un intervalo de confianza del 0,94-0,97 (p < 0,001). Comparación entre método 2 y 3: coeficiente de correlación de 1 con un intervalo de confianza del 0,996-0,998 (p < 0,001). Grado de concordancia de los valores logarítmicos entre los métodos 1 y 2: la diferencia entre las medias osciló entre -0,61 y 0,63 con una media de -0,04; entre los métodos 1 y 3: la diferencia entre las medias osciló entre -0,5 y 0,77 con una media de 0,12.

Conclusiones: en nuestro análisis de 110 casos no hubo diferencias entre los tres métodos de cuantificación, por lo que cualquiera de ellos, según los métodos de cada laboratorio, podría emplearse para el seguimiento de los pacientes con LMC.

RELACIÓN ENTRE LAS TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL Y PCR CUANTITATIVA EN TIEMPO REAL EN PACIENTES CON EUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA PH+**Pb-083**

J. Sánchez, E. Martí, R. Cedeño, I. Sánchez-Ortega, A. Marco, A. Sureda, J.F. Nomdedéu, A. Avenit ¹Departamento de Hematología. Hospital Sant Pau. Barcelona

Introducción y objetivos: La PCR cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) se considera actualmente la técnica de elección para la detección de enfermedad residual mínima en la leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+. Sin embargo, el análisis de citogenética convencional (CC) se realiza en combinación con la RQ-PCR, en diferentes tiempos durante el seguimiento de la enfermedad. El objetivo del estudio es investigar el valor de la CC con respecto al número de copias normalizado del gen de fusión BCR-ABL mediante la RQ-PCR en pacientes con LMC Ph+.

Pacientes y métodos: Se han analizado un total de 545 estudios de CC y de RQ-PCR correspondientes a 102 pacientes diagnosticados de LMC Ph+. Los estudios se realizaron en médula ósea en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento de la enfermedad. La metodología utilizada para la CC ha sido el cultivo a corto término sin estimulantes con bandeó G y se han analizado un mínimo de 25 metafases en los casos de seguimiento. La RQ-PCR se realizó según protocolo EAC, *Leukemia* 2003. El nivel de transcritos BCR-ABL se expresaron en número de copias $\times 10^4$ utilizando como gen control los niveles de ABL y se estableció la cuantificación respecto a diluciones de los plásmidos BCR-ABL (Ipsogen, Marsella). El estudio comparativo se hizo mediante la curva ROC y los cálculos estadísticos se efectuaron con el programa SPSS.

Resultados: La distribución de las muestras en función del n.º de metafases Ph+ y n.º de copias BCR-ABL es la siguiente:

	n.º de muestras / [n.º de metafases] Ph+		
	n: 313 / [0] Ph+	n: 7 / [1-10] Ph+	n: 0 / [11-25] Ph+
0-100 $\times 10^4$ copias	n: 45 / [0] Ph+	n: 52 / [1-10] Ph+	n: 62 / [11-25] Ph+
101-10.000 $\times 10^4$ copias	n: 0 / [0] Ph+	n: 1 / [1-10] Ph+	n: 65 / [11-25] Ph+

La curva ROC con un área de 98,1% (p < 0,0001) y con un punto de corte en 239×10^4 copias de BCR-ABL mostró una sensibilidad de 94,7%, especificidad 93,6% y unos valores predictivos positivo y negativo de 88,5% y 97,1%, respectivamente.

Conclusiones: Nuestros resultados ponen de manifiesto que la CC no es efectiva en el seguimiento de la LMC Ph+ de aquellos enfermos que estén por debajo de un determinado nivel de transcritos BCR-ABL.

COMPARACIÓN ENTRE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL, FISH Y QR-PCR EN SEGUIMIENTO DE EMR DE PACIENTES CON LMC TRATADOS CON IMATINIB: ¿PUEDE NO UTILIZARSE ALGUNA DE ESTAS TÉCNICAS?**Pb-085**

Rey D¹, Ferro M¹, Talavera M¹, Cabello P¹, Ramos L¹, Herrera P¹, Odriozola J¹ ¹Servicio de ¹Genética Médica y ²Hematología. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: En la LMC tratada con imatinib se emplean citogenética convencional, estándar diagnóstico de la LMC (sensibilidad es 5%); el cariotipo con bandas permite detectar translocaciones variantes y, muy importante, anomalías clonales adicionales que no pueden ser obtenidas por FISH o PCR y tienen implicaciones pronósticas. FISH que detecta la translocación y se utiliza en detección de EMR (la sensibilidad del 1%). PCR cuantitativa en tiempo real con sensibilidad: $1/10^5$ - $1/10^6$ y por ello el más adecuado para casos que son Ph negativo o para el seguimiento.

Objetivos: Analizar las discordancias de las tres técnicas utilizadas en el momento del diagnóstico y posterior seguimiento en un grupo de pacientes con LMC en tratamiento con imatinib.

Metodología: 60 pacientes con LMC tratados con imatinib y en seguimiento con las tres técnicas desde el año 2002 en nuestro hospital. Todos los pacientes con LMC son evaluados con citogenética convencional y PCR cuantitativa en tiempo real antes de iniciar la terapia. Posteriormente se sigue la evolución según recomendaciones: citogenética cada 3-6 meses durante el primer año y cada 6-12 meses después. En caso de citogenética negativa hacemos siempre FISH. La PCR cuantitativa se recomienda cada 3-6 meses. Antes del año 2005 la frecuencia en el empleo de estas técnicas fue distinta y se fue adaptando a los nuevos conocimientos.

Resultados: 48 pacientes mostraron perfecta correlación según sensibilidad de la técnica entre positividad o negatividad a lo largo de seguimiento pero con las diferencias inherentes a las distintas metodologías. En 12 hubo algunas discrepancias: 3 pacientes mostraron en seguimiento, citogenética y FISH negativos, con ratio de BCR/ABL en % por QR-PCR de 2-5%, pero al inicio el cariotipo mostró clones anómalos, (2 pérdidas del derivativo 9, doble Filadelfia u otras alteraciones cromosómicas); 4 pacientes tuvieron citogenética y FISH normal y QR-PCR entre 1-2,5%; 3 pacientes citogenética normal, FISH entre un 1-4% y ratio bcr/abl del 2%; 2 pacientes citogenética y FISH normales y QR-PCR con ratios de BCR/ABL del 3-7%.

Conclusiones: Como ya se ha descrito en la literatura, los resultados por las tres técnicas tienen muy buena correlación. En nuestro caso el FISH utilizado en seguimiento con citogenética negativa permitió detectar casos que no consiguió la citogenética y tuvimos un paciente en que la positividad (1 en 200) de la FISH con la negatividad de QR-PCR (indetectable el reordenamiento que origina la p210) nos llevó a plantearnos la cuantificación del transcrito que da lugar a la proteína p190. En momento actual se deben seguir con las diversas estrategias de combinación de las 3 técnicas expuestas ya que permiten un mejor manejo de la enfermedad.

FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN V617F JAK2 EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS BCR-ABL NEGATIVOS

Pb-086

Caparrós I^[a], Lendínez A^[a], Serrano A^[a], Gallardo AI^[a], Campos A^[a], Del Castillo S^[a], García Delgado R^[a], García Sánchez R^[a], Moreno MJ^[a], Pérez I^[a], Queipo de Llano MP^[a], Rosell A^[a], De la Torre S^[a], Ramírez G^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y Hemoterapia y ^[b]Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción: La identificación reciente de la mutación activadora V617F en el gen JAK2 representa un importante avance en el conocimiento de la patogenia de los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) BCR-ABL negativos: policitemia vera (PV), mielofibrosis idiopática (MI) y trombocitemia esencial (TE). La tirosina quinasa *Janus kinase 2* (JAK2) está involucrada en vías de transducción de señales y crecimiento celular. La mutación consiste en la sustitución de una guanina por una timina en posición 1849 del gen. Esta origina un cambio en la proteína del aminoácido fenilalanina por valina en posición 617 (V617F), lo que se traduce en la no interrupción en la cascada de señalización que da lugar a la proliferación celular. La incidencia de esta mutación se observó en el 90% de PV y en aproximadamente el 50% de TE y MI.

Objetivos: Describir los resultados obtenidos en la determinación de la mutación V617F JAK2 por sospecha de SMPC en nuestro Servicio.

Material y métodos: Se realizaron 60 peticiones para la determinación de la mutación JAK2 V617F desde noviembre de 2007 a marzo de 2008. La mutación se estudió mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) en el autoanalizador Light Cycler[®] (Roche) con sondas FRET (*fluorescence resonance energy transfer*). De estas 60 peticiones revisamos 45 historias clínicas.

Resultados: De los 45 pacientes evaluados (62% hombres, 38% mujeres), 17 (38%) fueron positivos para la mutación JAK2 V617F, y 28 (62%), negativos. La media de edad de los pacientes fue de 60,2 años (rango: 23-82). De los pacientes con la mutación positiva se diagnosticaron 3 (18%) PV, 5 (29%) TE, 4 (24%) MI y 5 (29%) fueron SMPC no filiados. De los pacientes con la mutación negativa, 3 (11%) cumplían criterios para TE, 15 (53%) resultaron ser poliglobulias secundarias, 4 (14%) pacientes en seguimiento por poliglobulia, 2 (7%) por trombocitosis, 1 (4%) por leucocitosis. Del resto, 2 (7%) pacientes, presentaron otras hemopatías (SMD y GMSI) y 1 (4%) SMPC a filiar. El 100% de PV y de MI fueron positivos, así como el 63% de TE y el 83% de SMPC no filiados.

Conclusiones: A priori, nuestros resultados son similares a los recogidos en la bibliografía, salvo en las MI, con un porcentaje de positivos superior. Es necesario ampliar el número de pacientes para obtener resultados más concluyentes. En nuestro centro, ante una sospecha de SMPC la mutación V617F JAK2 constituye una de las herramientas iniciales en el diagnóstico de esta patología. El estudio de esta mutación ha tenido un gran impacto en la aproximación diagnóstica de los SMPC BCR-ABL negativos, y en especial de la PV.

BANCO DE SANGRE Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL

ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS EN MÉDULA ÓSEA EN LA ANEMIA DE FANCONI

Pb-087

Talavera M^[a], Ferro MT^[a], Rey D^[a], Cabello P^[a], García-Miguel P^[a], Sevilla J^[a], San Román C^[a]

^[a]Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Servicio de Oncología Pediátrica. ^[b]Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^[c]Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por anomalías congénitas variables y fallo medular. El estudio del cariotipo de médula ósea en la anemia de Fanconi ha demostrado la presencia de clones anormales, en muchos casos de carácter transitorio y con distinto significado. Las alteraciones más frecuentes son la trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 1, la monosomía parcial o total del cromosoma 7 y la trisomía o tetrasomía del brazo largo del cromosoma 3.

En dos pacientes con anemia de Fanconi en los que se hizo estudio cromosómico de médula ósea se encontraron clones anormales que tenían en común anomalías estructurales del cromosoma 18.

Caso n.º 1: Paciente de 2 años de edad con cuadro mielodisplásico en el que se hizo un cariotipo en médula ósea en cultivo de 24 horas sin estimulantes, encontrando un clon anormal en el que tenía un cromosoma marcador derivado de una traslocación t(8;18)(q22;q21) que daba lugar a una trisomía parcial 8 y monosomía parcial 18. Con estudios de HSF se confirmó la traslocación, observándose la pérdida del gen *bcl-2* y la triplicación de *c-myc*.

Se hizo estudio de fragilidad cromosómica con mitomicina C, diagnosticándose a la paciente de anemia de Fanconi. El estudio molecular mostró que pertenecía al grupo de complementación FANCC.

Desarrolló una leucemia mieloide aguda y falleció antes de comenzar el tratamiento quimioterápico.

Caso n.º 2: Paciente de 6 años de edad a la que se hace estudio de fragilidad cromosómica por un cuadro de trombopenia mantenida. El resultado del test de mitomicina C es positivo y se confirma mediante genética molecular que se trata de un FANCA. Se hace estudio en médula ósea en cultivo de 24 horas sin estimulantes, encontrando un clon con una traslocación t(1;18)(q12;p11) que da lugar a una trisomía parcial de los brazos largos del cromosoma 1. La paciente permanece estable a los 6 años del diagnóstico.

Discusión: Las traslocaciones no balanceadas en médula ósea son anomalías recurrentes en pacientes con anemia de Fanconi. Las dos pacientes presentan anomalías clonales en las que el cromosoma 18 normal ha sido sustituido por un derivado. En un caso, este derivado da lugar a trisomía 1q, y el otro, a trisomía parcial de los brazos largos del cromosoma 8. El significado de las anomalías del cromosoma 18 en la anemia de Fanconi no son conocidas. En nuestros casos, dado el diferente punto de rotura del cromosoma 18 y la distinta evolución de los pacientes, pensamos que la importancia de la patología genética encontrada depende más del cromosoma donante que del receptor.

ESTUDIO DE 4 CASOS DE ANTICUERPOS ANTI-JMH Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pb-088

Delgado F^[a], Hernández JC^[a], Boto N^[a], Salgado M^[a], Muñoz E^[a]

^[a]Hospital del SAS de Jerez. Cádiz.

^[b]Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Introducción: JMh pertenece a una familia de antígenos (Ag) de alta frecuencia descrita por primera vez en 1978. Fenotípicamente se han clasificado en 3 grupos: JMh común, JMh (-) y JMh variantes (VG, RM, GP y DW). Los anticuerpos (Ac) anti-JMh son de clase IgG, no fijan complemento y no se potencian con PEG ni papaina. Aunque la mayoría no son clínicamente significativos, existen algunas variantes que sí lo son. No se ha relacionado con enfermedad hemolítica del recién nacido.

Objetivos: Realizar un análisis retrospectivo de los casos de anti-JMh detectados por el Servicio de Inmunohematología del Banc de Sang i Teixits de Barcelona.

Material y métodos: Revisión de casos de anti-JMh detectados en los últimos 3 años. Se toma nota de sexo, edad, antecedentes transfusionales, motivo de estudio, pruebas realizadas y diagnóstico.

Resultados: Entre los años 2006 a 2008 se han detectado 4 casos, 2 varones y 2 mujeres, con una media de edad de 67 años. Sólo en 1 se documentó antecedentes transfusionales previos. En los 4 el motivo de estudio fue un escrutinio de Ac irregulares positivo. El panel de DiaMed mostraba positividad homogénea con todos los hematíes, junto a un *auto* negativo y un TCD negativo o débilmente positivo. Al enfrentar los hematíes problema frente a antisueros no comerciales frente a Ag de alta frecuencia, el resultado es negativo frente a anti-JMh. Luego, se enfrenta el suero problema a hematíes JMh negativos, dando negativo en las 4 muestras. El diagnóstico en todos ellos es de Aloanti-JMh de clase IgG.

Conclusión: Debe sospecharse la existencia de un Ac frente a un Ag de alta frecuencia ante un panel de estudio con una positividad homogénea de todas las células con un autocontrol negativo. Debe considerarse minuciosamente la necesidad transfusional y enviar las muestras a un centro de referencia que disponga de una batería de hematíes negativos para Ag públicos frente a los que estudiar el suero, así como descartar la presencia de Ac ocultos mediante estudios de adsorción y elución.

<p>ANTI-U. DETECCIÓN Y MANEJO TRANSFUSIONAL. A PROPOSITO DE UN CASO Ramiro L^[a], Callao V^[a], García-Arroba J^[b], Contreras E^[a] ^[a]Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. ^[b]Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Sant Joan. Reus (Tarragona)</p>	<p>Pb-089</p>
<p>Introducción: El antígeno (Ag) eritrocitario U es de alta frecuencia y forma parte del sistema MNS. Menos del 1% de los individuos de raza negra son Ag U negativo y, por tanto, capaces de crear anticuerpos anti-U. La falta de medios específicos para su detección dificulta el estudio de las muestras que presentan anticuerpos contra Acs de alta frecuencia. Además, el manejo transfusional se ve dificultado por la baja probabilidad de encontrar sangre compatible en nuestro medio (100% caucásicos son U+). Presentamos el caso de una paciente de raza negra con Acs anti-eritrocitarios de especificidad anti-U que realizó donación de dos unidades de sangre para uso autólogo.</p> <p>Caso clínico: Mujer de 45 años originaria de Guinea, con antecedente transfusional en el año 2000 por cirugía traumatológica. La paciente actualmente ingresa para someterse a una histerectomía programada. En el estudio pretransfusional se objetiva una panaglutinina homogénea en el panel de identificación de Acs irregulares (Liss/Coombs), una ausencia de reactividad con los hematíes tratados con papaína y fenotipo eritrocitario Fy(a-b)-M+N+S-. El autocontrol y la prueba de la antiglobulina directa son negativos. Ante la sospecha de que se trate de un Ac dirigido contra una Ag de alta frecuencia se solicita una ampliación del estudio a nuestro laboratorio de referencia (Laboratori d'Immunohematologia-BST), donde se confirma la presencia de la especificidad anti-U. La paciente no precisa transfusión de sangre. En la actualidad ha realizado la donación autóloga de dos unidades para su posterior almacenamiento en el banco de hematíes congelados de fenotipo raro del Banc de Sang i Teixits.</p> <p>Se ha revisado la importancia clínica del Ac anti-U tanto en la transfusión como en la gestación. Hemos hallado escasas referencias sobre reacciones hemolíticas transfusionales (RHT) por anti-U. Sólo se han reportado 5 RHT de 7 transfusiones de hematíes incompatible. Se han comunicado 18 gestaciones complicadas por anti-U, 17 en gestantes de raza negra y otra en una gestante mulata. El grado de afectación neonatal varió desde la ausencia de síntomas hasta la muerte intraútero. En 2 ocasiones se realizó donación materna.</p> <p>Conclusiones: Ante la aparición de un Ac contra un Ag de alta frecuencia en un paciente de raza negra y fenotipo S-s- hay que pensar en un Ac de especificidad anti-U.</p> <p>El manejo transfusional es complicado por la baja probabilidad de encontrar sangre compatible en nuestro medio. Por dicho motivo es fundamental conseguir donaciones autólogas de estos pacientes y mantener activo un registro de donantes de fenotipo raro (fenotipo < 1% en la población).</p>	

<p>ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA: VALOR PREDICTIVO DE LA PRESENCIA DE ANTI-HLA Ghita G, Sanz C, Franquet C, Vidal L, Martínez I, Pereira A Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona</p>	<p>Pb-091</p>
<p>Introducción: Se ha sugerido que la aloinmunización eritrocitaria podría ser un predictor de aloinmunización HLA y, por tanto, de refractariedad a plaquetas en pacientes candidatos a intervenciones quirúrgicas que vayan a necesitar soporte plaquetario, y que a tales pacientes se les debería realizar una determinación de anti-HLA (Ness <i>et al.</i> Transfusion 2006; 46: 754-6).</p> <p>Material y métodos: En el Hospital Clínic de Barcelona se investiga sistemáticamente la presencia de anticuerpos eritrocitarios y HLA (linfotoxicidad) en todos los pacientes candidatos a trasplante hepático. Se revisaron las historias de 1.136 pacientes trasplantados desde 1988 hasta la actualidad y se determinó el grado de asociación entre ambos tipos de aloinmunización.</p> <p>Resultados: La edad mediana (extremos) fue de 53 (17-70) años y el 65% eran varones. Se encontró aloinmunización eritrocitaria en 38 (3,3%) pacientes. Las especificidades más frecuentes fueron anti-D, -K y -C. Existía aloinmunización HLA en 64 (5,6%) pacientes. Ambas fueron más frecuentes en las mujeres que en los varones (5,3% vs. 2,3% y 12,3% vs. 2%, respectivamente). Se encontró anti-HLA en 10 de los 38 pacientes con aloinmunización eritrocitaria y en 54 de los que carecían de ella (χ^2: 25; $p < 0,0001$). Los valores predictivos positivo y negativo de la aloinmunización eritrocitaria para la presencia de anti-HLA fueron de 26% y 95%, respectivamente.</p> <p>Conclusión: Existe una asociación significativa entre aloinmunización eritrocitaria y HLA. La presencia o ausencia de aloinmunización HLA puede predecirse con bastante precisión a partir de la aloinmunización eritrocitaria.</p>	

<p>CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LA INCOMPATIBILIDAD FETO-MATERNA DETECTADA EN GESTANTES RH POSITIVO: ¿REALMENTE NECESARIO? Castaño V, Romero A, Sánchez S, López Abadía E, Verdú JJ, De Paz F, Marco P, Verdú JJ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante</p>	<p>Pb-090</p>
<p>Introducción: La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) ocurre cuando existe un paso transplacentario de anticuerpos maternos activos contra antígenos eritrocitarios fetales. Se han descrito numerosos antígenos capaces de producir isoimmunización, no sólo en gestantes Rh(D)- sino también en gestantes Rh(D)+.</p> <p>Material y métodos: Hemos evaluado retrospectivamente el control y seguimiento inmunohematológico de las gestantes Rh(D)+ incluidas en nuestro Departamento de Salud (Dpto. n.º 19 de la Agencia Valenciana de Salud) desde enero de 2006 hasta abril de 2008. Se determinaron en la primera visita prenatal el grupo ABO, Rh y escrutinio de anticuerpos irregulares (AAI). En caso de objetivarse algún caso de isoimmunización materna, se especificaba el tipo de anticuerpo y se realizaba una titulación del mismo, además de un seguimiento serológico y clínico en la madre y el feto/neonato durante toda la gestación y tras el parto. Todos los estudios serológicos se realizaron mediante microcolumnas de gel en tarjetas Grifols®, métodos de elución de anticuerpos y titulaciones de anticuerpos manuales en tubo.</p> <p>Resultados: De un total de 2.850 gestantes Rh(D)+, 28 presentaron escrutinio de AAI positivo, con la siguiente especificidad: Anti-E (7 casos), Anti-c (6), Anti-M (6), Anti-Le^b (3), Anti-Le^a (2), Anti-Fya (1), Anti-JKa (1), Anti-K (2). La incidencia de isoimmunización es de 9,8 casos por cada 1.000 gestantes Rh(D)+. Tan sólo 2 pacientes presentaron hijos con EHRN. Una de ellas había presentado durante la gestación un título estable(1/4) de anti-K, presentando al neonato una ictericia leve que se resolvió con fototerapia. La otra gestante presentó durante el embarazo un anti-M (título 1/2 estable), y en el posparto se detectó además anti-B en el eluido. El neonato de esta paciente presentó hiperbilirrubinemia moderada que precisó fototerapia, exanguinotransfusión e inmunoglobulinas i.v.</p> <p>Conclusiones: Aunque globalmente la prevención y control de la EHRN en gestantes Rh(D)+ presenta menos incidencia de casos con afectación significativa del recién nacido, nuestro trabajo demuestra que es necesario que estas pacientes y los fetos/recién nacidos reciban un adecuado seguimiento.</p>	

<p>VALORACIÓN DE UN NUEVO HEMOGLOBINÓMETRO PORTÁTIL EN LA SELECCIÓN DE DONANTES DE SANGRE EN COLECTAS CON EQUIPOS MÓVILES Gómez-Simón A, Plaza E, Rocha S, Lozano ML, Navarro-Núñez L, Ferrer F, Vicente V, Rivera J Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia</p>	<p>Pb-092</p>
<p>Un requisito legal en la selección de donantes de sangre es que su hemoglobina (Hb) (g/L) predonación sea ≥ 125 en mujeres (M) y ≥ 135 en hombres (H). Tradicionalmente, la Hb se valora cualitativamente en los candidatos dispensando una gota de sangre capilar (SC) sobre una solución de CuSO₄ de densidad conocida. Por la dudosa fiabilidad de esa prueba, es interesante evaluar los hemoglobinómetros portátiles como métodos alternativos.</p> <p>Objetivos: Evaluar la fiabilidad y utilidad del nuevo hemoglobinómetro portátil HemoCue 301 (HemoCue AB) en la selección de donantes en colectas con equipos móviles (CEM).</p> <p>Métodos: Analizamos la reproducibilidad de HemoCue 301 realizando 4 medidas consecutivas de Hb en SC y sangre venosa (SV) en 11 voluntarios. La SC se obtuvo por micropunción del dedo anular, valorando la 3.ª gota emergente, y la SV con Vacutainer. La fiabilidad de HemoCue 301, vs. un contador Coulter, se valoró en 150 donantes mediante análisis de los coeficientes de correlación interclase (CCI) y de regresión lineal. Evaluamos el comportamiento del hemoglobinómetro en CEM en 2.501 donantes no seleccionados (1.227 H, 1.274 M). El 1.º criterio de aceptación fue Hb (g/L) en SC con HemoCue 301 ≥ 125 (M) o ≥ 135 (H). A los donantes rechazados con este criterio les extrajimos una muestra de SV en la que medimos la Hb con HemoCue 301. Los candidatos fueron aceptados para donar (2.º criterio de aceptación) si esta 2.ª medida de Hb (g/L) en SV fue ≥ 125 (M) o ≥ 135 (H). En los donantes recuperados y en los definitivamente rechazados se determinó también la Hb en SV con el Coulter.</p> <p>Resultados: HemoCue 301 mostró facilidad de uso y gran rapidez (10-15 s). Su reproducibilidad en SC y en SV en voluntarios fue buena: coeficientes de variación (%) de $3,3 \pm 2,5$ y $1,2 \pm 1,9$, respectivamente (Coulter $1,0 \pm 2,2$). Su fiabilidad vs. Coulter fue satisfactoria: CCI de 0,865 para SC y 0,929 SV; correlación significativa (R^2: 0,75; $p < 0,0001$) vs. Coulter. No obstante, la Hb con HemoCue 301 en SC y en SV fue mayor ($p < 0,0001$) que la Hb en SV con Coulter ($4,2 \pm 6,3$ y $2,2 \pm 5,8$ g/L, respectivamente). De 2.501 donantes testados en colectas rutinarias, el 1.º criterio de cribado (Hb en SC HemoCue 301) clasificó al 96,7% como aptos y al 3,3% como no aptos. De los 82 candidatos así rechazados, en un 97,5% se confirmó el estado anémico con Coulter (M: Hb < 120 o H: < 130). Con el 2.º criterio de cribado (Hb en SV con HemoCue 301) recuperamos para donar a 18 (22%) de los 82 donantes inicialmente rechazados. De éstos sólo 2 tuvieron una anemia confirmada con Coulter (M y H con Hb de 118 y 128 g/L).</p> <p>Conclusión: El HemoCue 301 es un sistema rápido de medición de Hb, con buena reproducibilidad y fiabilidad tanto en SC como en SV. Una sistemática de doble cribado de Hb con HemoCue 301 (1.º en SC; 2.º en SV) en CEM permitiría recuperar para donación un porcentaje significativo de donantes. (04515/GERM/06)</p>	

PROMOCIÓN DE LA DONACIÓN DE PLASMA POR PLASMAFERESIS EN DONANTES DE GRUPO AB

Zamora M, Álvarez Nuño R, Cuevas Ruiz B, Goñi Imicó M, Santoro T
Complejo Hospitalario de Burgos

Pb-093

Introducción: Las campañas de promoción de la donación pretenden conseguir la fidelización de los donantes y, así, llegar a la autosuficiencia de plasma.

Objetivos: Valorar 4 estrategias de promoción de la donación en donantes habituales del grupo AB para que se transformen en donantes de plasma por aféresis. Comparar las donaciones obtenidas con las de los años anteriores.

Donantes y métodos: La población de donantes del grupo AB (213 donantes) se distribuyó en 4 grupos de forma aleatoria. Sobre cada grupo se realizó una intervención diferente:

Grupo 1: llamada telefónica para pedir su colaboración en la donación de plasma; se envió un folleto explicativo y posteriormente se concertó una cita.

Grupo 2: se contactó telefónicamente con el donante y, tras una breve explicación del procedimiento de la plasmaferesis, se ofreció la posibilidad de concertar una cita.

Grupo 3: se envió por correo postal el folleto explicativo acerca de la plasmaferesis.

Grupo 4: no se realizó ninguna intervención.

Se excluyeron del estudio los donantes habituales de plasmaferesis.

Se consideró como respuesta positiva la de aquellos donantes que realizaron una donación de plasma en el plazo de un mes; y como respuesta negativa, los que no la realizaron.

Resultados:

	Número total	Donaciones
Grupo 1	49	7
Grupo 2	57	14
Grupo 3	53	1
Grupo 4	54	0

Donaciones en los últimos 5 años:

	AB+	AB-	Total
2003	19	8	27
2004	20	8	28
2005	14	5	19
2006	12	1	13
2007	28	6	34

Los donantes habituales de plasmaferesis realizaron 12 donaciones.

Conclusiones: 1) La intervención más eficaz fue la que se realizó en el segundo grupo. 2) Desde el inicio de la intervención se han obtenido 34 donaciones, que respecto a años anteriores muestra la eficacia de la campaña de promoción.

ANÁLISIS DE LOS "CASI INCIDENTES" TRANSFUSIONALES EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

García de Coca A, Cuello R, Cebeira MJ
Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Pb-095

Objetivos: Análisis de los casi incidentes o incidentes sin efecto durante un periodo de 2 años consecutivos en un hospital universitario. Se trata de analizar dónde radican este tipo de incidentes y actuar en consecuencia corrigiendo las posibles fuentes de errores.

Material y métodos: Revisión de todos los incidentes transfusionales notificados del periodo 2005 a 2007, que ascendieron a 52; de ellos, los "casi incidentes" fueron 7, lo que supone un 13,4% del total. La notificación de todos los incidentes se realizó siguiendo los formularios normalizados del Programa Estatal de Hemovigilancia.

Resultados: En 6 de los 7 casos el error estuvo en la extracción de la muestra, y de ellos 4 ocurrieron por cumplimentar los datos con etiquetas pertenecientes a otro paciente distinto al que iba a ser transfundido. En otros 2 casos no se identificó activamente a receptor al efectuar la extracción y las muestras recibidas en el Servicio de Transfusión correspondían a otro paciente. El último cuasierror se cometió en el laboratorio al enviarse una bolsa a transfundir cuando no tenía aún todas las pruebas de contabilidad realizadas por no seguir el protocolo transfusional.

Los errores de extracción se produjeron en el laboratorio en 4 de los casos al realizar las pruebas de compatibilidad y comparar los resultados con los registros históricos, y en los 3 casos restantes fue la enfermera del Servicio de Transfusión la que detectó el error al identificar positivamente al paciente.

Todos los errores excepto 1 se produjeron en horario normal y por personal habitual. Tras el análisis de estos datos se han tomado varias medidas correctoras. En el caso de los errores del laboratorio se ha incidido en el estricto cumplimiento del protocolo transfusional, a lo que ha ayudado el programa de gestión del banco de sangre. En cuanto a los errores de extracción se ha realizado un curso de hemoterapia en colaboración con la Unidad de Formación Continua dirigido a técnicos y enfermeras donde se ha incidido especialmente en la correcta extracción de las muestras del receptor y la cumplimentación de la solicitud de transfusión evitando el uso de las etiquetas autoadhesivas.

Conclusión: En nuestra opinión la notificación de los "casi incidentes" transfusionales debe contemplarse en todos los programas de hemovigilancia ya que es muy útil para prevenir otros incidentes transfusionales y permite diseñar acciones correctoras.

RESULTADOS DE CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS A HEMODERIVADOS CADUCADOS O ASOCIADOS A REACCIONES TRANSFUSIONALES EN EL PERIODO 2002-2008 EN UN SERVICIO DE TRANSFUSIÓN DE UN HOSPITAL COMARCAL INSULAR

Govantes JV, Tapia M, Rubio S
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de La Palma

Pb-94

Introducción: Describimos nuestra experiencia como servicio de transfusiones, con los resultados de los cultivos microbiológicos realizados a las unidades de hemoderivados caducados o asociados a reacciones transfusionales en el periodo comprendido entre los años 2002 y abril de 2008.

Los periodos de validez de las unidades comprendían desde 5 días para pools (de 5 donantes) de plaquetas leucodeplecionadas (PL) y para aféresis de plaquetas de donante único (AP), 42 días para concentrados de hematies (CH) y un periodo de un año para unidades de plasma fresco inactivado congelado (PFic).

Material y métodos: En el periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2006 se realizaban cultivos microbiológicos de unidades al azar que hubieran superado su periodo de validación y de las unidades relacionadas con incidentes transfusionales; esto nos llevó a estudiar 140 CH, 97 PL, 12 AP y 4 PFic. En el periodo posterior a enero de 2007 y hasta la actualidad hemos realizado una política de cultivo microbiológico sistemático de toda unidad que superase su periodo de validez o estuviese relacionada con algún incidente transfusional, con lo que hemos estudiado 67 CH, 297 PL y 4 PFic.

Resultados: De las unidades estudiadas en el periodo inicial desde enero de 2002 a diciembre de 2006 objetivamos 2 cultivos positivos en los CH (1,42%), un cultivo positivo en los PL (0,97%) y ningún cultivo positivo para el PFic y AP (0%). En las unidades estudiadas en el periodo enero de 2006 a abril de 2008 encontramos 2 cultivos positivos en CH (1,91%), 10 cultivos positivos en PL (0,4%) y ningún cultivo positivo para PFic (0%).

El patógeno con más frecuencia aislado en el periodo completo de estudio fue el *Staphylococcus epidermidis* tanto en CH, con un 75%, como en PL, con un 90%. Además se encontró un caso de *Staphylococcus aureus* asociado a una reacción transfusional de un CH. Y se determinó la presencia de un caso de *Staphylococcus hominis* en un PL. Asimismo, se observó la coexistencia de un *S. epidermidis* y un *Streptococcus viridans* en una reacción transfusional a un PL.

Comentario: La presencia de contaminación bacteriana en los hemoderivados que han superado su fecha de validez o asociados a incidente transfusional estudiados es baja. La presencia en la mayoría de los cultivos positivos del *S. epidermidis*, un patógeno casi invariablemente unido a la contaminación cutánea, nos lleva a pensar en la importancia fundamental que tiene uno de los primeros pasos en la donación de sangre, la limpieza/desinfección del punto de punción de la donación sanguínea, sin descartar otros motivos de bacteriemia asintomática por este patógeno.

HEMOVIGILANCIA EN LA AUTONOMÍA ASTURIANA: ANÁLISIS DE LOS AÑOS 2006 Y 2007

Rodríguez-Vicente P^[a], Buelga JA^[b], Chamorro C^[c], Colunga C^[d], Fernández C^[e], García JM^[f], Martínez E^[g], Medina J^[h], Muñoz C^[i], Rosón C^[j], Vargas M^[k], San Román F^[l]
^[a]Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^[b]Hospital Monte Naranco. Oviedo. ^[c]Hospital de Ariondas. ^[d]Hospital de Jove. Gijón. ^[e]Hospital de Cabuénos. Gijón. ^[f]Hospital Cangas del Narcea. ^[g]Hospital San Agustín. Avilés. ^[h]Hospital Cruz Roja. Gijón. ^[i]Hospital Valle del Nalón. Riaño-Langreo. ^[j]Hospital de Jarno. Coaña

Pb-096

Introducción: Desde la puesta en marcha del Sistema de Hemovigilancia (HV) en Asturias en febrero del 2004, todos los componentes sanguíneos donados y transfundidos están bajo control. Esto representa para todos los usuarios del sistema sanitario una mayor calidad y seguridad de la transfusión y donación de sangre.

Objetivos: Conocer todos los efectos adversos (EA) que se hayan registrado durante dos años, desde la extracción hasta la transfusión, pasando por la donación de sangre alogénica, autóloga, el fraccionamiento y la preparación de componentes sanguíneos.

Materiales: Programa de gestión de banco de sangre, común para todos los centros. Análisis descriptivo de los datos de la actividad hemoterápica y EA comunicados por los quince hospitales públicos y privados más el CCST. Divulgación y distribución del libro y CD 2007: *Guía de la Red de Hemovigilancia Asturiana*, que contiene documentos para registro, descripción y gravedad en relación con la morbilidad originada en el receptor o donante.

Resultados: Las Tx totales bajo hemovigilancia fueron 103.947 U. Los EA totales comunicados en transfusión, 226, que suponen un IRT de 2,17/1.000; en CH: 76.729, siendo EA hemolíticos: 6; PFC: 20.165U; IRT 6,2/1.000; c. plaquetarios: 7.053 U; de ellos aféresis: 2.198 U, con un IRT 2/1.000 y mezcla de 5 donantes 4.855 U, que supuso un de IRT 6,2/1000. El total de donaciones alogénicas y autólogas fue de 84.364 U. La relación de incidente donación fue de 9,9/1.000 donaciones de sangre total y 33,4/1.000 por aféresis. Seroconversiones: 4; VIH: 3; y VHB: 1. Las transfusiones autólogas representaron 3,2 del total de transfusiones en la comunidad. La cifra de cuasi errores totales fue de 27.

Conclusiones: 1) Participación del 100% de los centros de transfusión y donación. 2) Tasa elevada de EA hemolíticos y empleo de medidas correctoras en cuasi errores. 3) Incremento del registro de efectos adversos favorecida por la distribución y divulgación del libro-guía, e implantación de la red informatizada de hemovigilancia autonómica en todos los servicios de transfusión y donación.

RENTABILIDAD DEL PROCEDIMIENTO DE NOTIFICACIÓN Y ESTUDIO DE CASOS DE EDEMA AGUDO DE PULMÓN NO CARDIOGÉNICO ASOCIADO A LA TRANSFUSIÓN EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA REGIÓN DE MURCIA

Pb-097

Ferrer F¹, Rivera J¹, Muro M², Lozano M³, Sanz E⁴, Español I⁵, Candelá M⁶, Cascales A⁷, Vicente V⁸
¹Servicio de Hematología, Centro Regional de Hemodiálisis, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia; ²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ³Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rosell, Cartagena

El EAPNC es la causa más frecuente de mortalidad asociada a la transfusión. Esta reacción transfusional plantea problemas respecto a la conducta a seguir con los donantes, ya que una investigación no adecuada podría conducir a la exclusión y pérdida de los donantes asociados al episodio.

Objetivos: Evaluar la eficacia de nuestro Procedimiento de Notificación y Estudio de casos de sospecha de EAPNC secundarios a la transfusión.

Material y métodos: Analizamos 4 casos de EAPNC comunicados en 2006 en nuestra CA y lo comparamos con los 32 comunicados a nivel nacional en ese periodo. En nuestro procedimiento participan el servicio de transfusión (ST) notificador, el centro de transfusión (CT) y el servicio de inmunología (SI) de referencia, e incluye: 1) Notificación del episodio al coordinador autonómico y confirmación del caso como posible EAPNC; 2) Investigación del episodio: 2,1 screening de anticuerpos (Ac) anti-neutrófilo (anti-HNA) y anti-leucocitarios (anti-HLA I y/o II) por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), análisis citométrico (tecnología luminex) mediante cálculo del panel de anticuerpos reactivos (PRA) en donante y receptor, y estudio de especificidad en los positivos; 2,2) tipaje HLA clase I y clase II por CDC, PCR-SSP y/o -SSO, del paciente o del donante (según proceda); y 2,3) prueba cruzada entre los linfocitos del paciente y el suero del donante teóricamente implicado.

Resultados: Se notificaron 4 casos de EAPNC en la CA y 36 a nivel nacional. La gravedad fue en todos 2-3, excepto 3 casos mortales a nivel nacional. Respecto a la imputabilidad (I), en la CARM, en 3 de 4 casos (75%) la I fue segura (Ac anti-HLA clase I -B44 y B35- en dos donantes con tipaje HLA del receptor positivo para los antígenos B44 y B35, PRA 54% y 73% respectivamente, y Ac anti-HLA clase II -DR 52- en una donante multipara con tipaje HLA DR52+ en el paciente-receptor). En un caso se descartó la relación del episodio con la transfusión por la negatividad de los ac anti-HLA y anti-HNA. A nivel nacional, en 16 de 32 casos (50%) la I no consta, en 1 (3%) es posible, en 10 (31%) probable y en sólo 5 (16%) segura (3 de estos 5 casos fueron notificados por nuestra CA).

Conclusiones: Los estudios de EAPNC asociado a la transfusión son complicados y laboriosos y requieren la participación coordinada de distintas unidades (ST, CT y SI). Nuestro procedimiento de estudio es eficaz ya que permite la identificación del donante implicado en el 75% de los casos e impide la exclusión de donantes asociados no implicados.

¿ES FRECUENTE EL CONSUMO DE HEMODERIVADOS EN LOS HOSPITALES DE SEGUNDO NIVEL?

Pb-099

Quintana M¹, Sánchez Casado M², Taberna MA³, Fabra S⁴
¹Servicio de Urgencias General, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ³Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera; ⁴Servicio de Urgencias General, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción y objetivo: Los hemoderivados son un bien escaso que no está exento de efectos deletéreos para el paciente. Esto hace que además de economizar su utilización se han de buscar alternativas farmacológicas que nos obliguen a monitorizar su consumo y su adecuado manejo. El objetivo de este estudio es conocer cuántos concentrados de hemáties se consumen en nuestra unidad, observando las características de su indicación. **Métodos:** Revisión de todas las historias completas (informe de alta, evolución clínica y analítica y gráficas de enfermería) de los pacientes transfundidos con concentrados de hemáties en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina, Toledo). El periodo comprendido es de cuatro años (2003-2006). Las transfusiones administradas se han cotejado con la base de datos del Servicio de Transfusión de dicho hospital.

Resultados: De un total de 2.985 pacientes son transfundidos 305 (10,2%), con un total de 560 transfusiones (3,68% de las transfusiones realizadas en el hospital: 15.197). El porcentaje de sangre del hospital utilizada en la UCI se ha reducido progresivamente desde un 3,79 en el 2003 hasta un 2,6% en el 2006. El 24,5% de los pacientes transfundidos presenta una hemorragia al ingreso. El 3,9% de los transfundidos son politraumatizados, el 9,8% son coronarios, el 49% son enfermos médicos y el 37,3% son quirúrgicos. En este periodo el 36,1% de los pacientes son médicos, el 40% coronarios, el 18% quirúrgicos y el 5,8% politraumatizados. En la mayoría de las ocasiones ha existido una o dos transfusiones por paciente (32% y 25,6% respectivamente), bien al ingreso o durante su estancia en UCI; en el 26,6% de las transfusiones se han transfundido 5 o más veces por paciente. El número de concentrados administrados en cada transfusión han sido 2 (57,7%) o 3 (25,4%), con una media de 2,43 concentrados por transfusión. La Hb pretransfusional ha sido de 7,86 ± 1,52, alcanzándose una Hb posttransfusional de 10,02 ± 1,50. El grupo sanguíneo más frecuente del paciente fue el A (53,2%) seguido por el O (38,4%) y el Rh más frecuente fue el positivo (84,3%). En las bolsas administradas, el grupo sanguíneo más frecuente es el A (50,9%) y el O (44,6%), con Rh positivo (79,8%). Sangre con O negativo se utilizó en 50 ocasiones (6,1% de todas las transfusiones). Observamos que el 27,5% de los pacientes transfundidos de forma global fallecieron.

Conclusión: Las transfusiones realizadas en la UCI de un hospital comarcal suponen un escaso gasto en hemoderivados (3,68% del total del hospital), con porcentajes que han ido disminuyendo debido a una mejor concienciación de su indicación. El mayor porcentaje de gasto de concentrados de hemáties ocurre en enfermos médicos seguidos por enfermos posquirúrgicos. En la mayoría de las ocasiones existe el tiempo suficiente para poder realizar las pruebas cruzadas.

EDEMA PULMONAR NO CARDIOGÉNICO (TRALI). A PROPOSITO DE 2 CASOS DE DIFERENTE INMUNOLOGÍA

Pb-098

Mas Esteve M, Martínez Pons P, Clavel JM, García Navarro I, Marco J, García Boyero R, Donato E, Mas Ochoa MC, Escolá A, Gozalbo T, Amela J, Cañigal G
 Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General de Castellón

Introducción: El edema pulmonar no cardiogénico relacionado con la transfusión (TRALI) es una reacción adversa (RA) poco frecuente y grave. Supone la primera causa de mortalidad asociada a la transfusión en EEUU, la segunda en Reino Unido y la tercera en Europa. Su incidencia real es desconocida, estimándose en 1/2.000-7.000 unidades transfundidas y en 1/625-2.500 pacientes transfundidos. El tratamiento adecuado resuelve el problema en más de un 80% de los casos. Presenta una mortalidad de 6-10%. En nuestro hospital, en los 2 últimos años se han detectado 2 reacciones adversas TRALI que han tenido una evolución clínica, una fisiopatología y una resolución diferentes.

Objetivos: Analizar los 2 casos detectados de TRALI en nuestro entorno asistencial en 2006 y 2007.

Metodología: Se revisan las historias clínicas y se analizan los estudios inmunohematológicos (EI): *Caso 1:* Mujer de 72 años intervenida de úlcera péptica sangrante. Transfusión intraoperatoria de 1 concentrado de hemáties (CH) y 1 plasma fresco congelado (PFC). Extubación. Transfusión de 2CH y 2PFC. Disnea, tos e hipoxemia. Rx tórax: infiltrado alveolointersticial bilateral. Rápido deterioro general e inestabilidad hemodinámica. Se descarta edema agudo de pulmón de etiología cardiogénica. Deterioro respiratorio con hipoxemia refractaria. Anuria completa. *Exitus.* EI: anticuerpos anti-HLA II positivos (anti-DR7) en el donante de la 2.ª unidad de PFC transfundida. *Caso 2:* Varón de 41 años con rotura de bazo. Esplenectomía urgente. Transfusión de 4CH y 1PFC. Extubación. Transfusión de 2CH y 2PFC en los 2 primeros días posquirugía. Insuficiencia respiratoria hipoxémica al tercer día. Rx tórax: infiltrado alveolointersticial bilateral. Deterioro respiratorio que requiere VMNI. Mejoría clínica. Rx tórax: normal. *Alta.* EI: Donante: anticuerpos linfocitotóxicos y granulocitarios negativos. Receptor: anticuerpos anti-HLA I-II.

Conclusiones: 1) Baja detección de TRALI en nuestro centro (1/12.000). 2) Diferente implicación inmunológica en los 2 casos, siendo muy poco frecuente en la fisiopatología de esta entidad la presencia de anticuerpos en el receptor. 3) El protocolo de RA instaurado en nuestro centro permitirá una mayor detección de este tipo de reacciones y la activación del sistema de hemovigilancia para el control de los donantes involucrados y la consiguiente prevención de nuevos casos.

PROGRAMA EDUCACIONAL DEL COMITÉ DE TRANSFUSIÓN DE UN HOSPITAL TERCIARIO PARA EL USO ÓPTIMO DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

Pb-100

Recaséns V¹, Bustamante E², Lucía-Cuesta J³, García S⁴, Laglera S⁵, Velilla J⁶, Vela M⁷, García-Mata JR⁸
 Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, ²Urgencias, ³Digestivo, ⁴Anestesia y ⁵Medicina Interna, y ⁶Unidad de Calidad Asistencial, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción: El Real Decreto 1088/2005 en su capítulo VII, artículo 40, establece que en cada centro con práctica transfusional debe constituirse un comité de transfusión para la correcta utilización de la sangre y sus componentes. Dentro de sus funciones figura la de desarrollar programas educativos que fomenten el uso óptimo de los componentes sanguíneos y el ahorro de su consumo.

Objetivos: Proporcionar información necesaria para ayudar a la toma de decisiones de indicaciones transfusionales, así como la adecuada cumplimentación de las solicitudes y consentimientos de transfusión. Homogeneizar la cantidad, duración y ritmo transfusional. Informar de las situaciones de no indicación de transfusión de componentes sanguíneos.

Material y métodos: Comité de Transfusión hospitalaria constituido por médicos especialistas de diferentes áreas médicas y quirúrgicas, y personal de enfermería. Reuniones cuatrimestrales con establecimiento de objetivos y designación de responsables para cada actividad con revisión posterior. Material de referencia: *Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos* elaborada por la SETS-Derivados Plasmáticos.

Resultados: Elaboración de un documento práctico de suministro de información sobre recomendaciones transfusionales distribuido a personal médico y de enfermería. Desarrollo de sesiones informativas en los diferentes servicios hospitalarios acerca de las exigencias en materia de transfusión según Real Decreto.

Conclusiones: La metodología de trabajo del Comité de Transfusión ha sido muy satisfactoria para la realización del trabajo. La documentación escrita ayuda a la uniformidad en la toma de decisiones. Las sesiones informativas han sido muy bien acogidas en todos los servicios, acercando situaciones de complejidad transfusional entre diferentes servicios solicitantes de componentes sanguíneos y el Servicio de Transfusión.

IMPLANTACIÓN DE PROGRAMA AHORRO DE SANGRE EN NUESTRO HOSPITAL

Pb-101

Hernández R^[a], Mendizabal A^[a], González R^[a], Barrachina B^[b], Aguirre A^[a], Oiarzabal J^[a], Guinea JM^[a], Menchaca C^[a], Ardanaz MT^[a], Uresandi A^[a], Pérez Clausell C^[a]
 Servicio de Hematología y Hemoterapia y ^[b]Anestesia y Reanimación. Hospital Txagorritxu. Vitoria

Se crea en nuestro hospital un nuevo programa de ahorro de sangre (PAS), en el cual se establecen, según la cifra de hemoglobina (Hb), 4 grupos:

- A) Hb < 11 g/dL: los pacientes son derivados a nuestra consulta para realizar el estudio de anemia, si procede.
 B) Hb > 15 g/dL: los pacientes son excluidos de dicho programa por la baja probabilidad de necesitar transfusión.
 C) Hb entre 11 y 13 g/dL: pacientes subsidiarios de tratamiento con eritropoyetina (Éprex 40.000 UI).
 D) Hb entre 13 y 15 g/dL: pacientes subsidiarios de autotransfusión.

Los pacientes incluidos en los grupos C y D, podían asignarse en un grupo u otro según su hemoglobina en las sucesivas consultas. Los pacientes son citados cada 7 días, hasta 4 a 7 días previos a la intervención quirúrgica. No se extrae unidad de sangre predeposición si no existe antelación de al menos 10 días para intervención quirúrgica. En estos pacientes continúan tratamiento con EPO, siempre que la hemoglobina no sea igual o mayor de 14 g/dL. Los pacientes reciben tratamiento con hierro oral si la ferritina es menor de 300 mg/dL. Dado que el total de concentrados de hemáties transfundidos por el Servicio de Traumatología es aproximadamente el 10% de nuestro hospital y que el 67%, aproximadamente, corresponde a pacientes que son sometidos a prótesis y recambio de prótesis de cadera y rodilla, así como los pacientes sometidos a artrodesis de columna, se instaura inicialmente el programa en este tipo de cirugía.

Se incluyen 77 pacientes desde enero/07 a abril/08, distribuyéndose del siguiente modo:

PACIENTES	Sólo EPO	Sólo auto-transfusión	EPO más auto-transfusión	Exclusiones posteriores
IQ cadera	16	16	23	2
IQ rodilla	9	2	1	1
Artrodesis columna	0	4	2	1

La diferencia de días entre la intervención quirúrgica y la primera cita en banco de sangre varió entre 7 y 29 días, con una media de 20 días.

La cifra de Hb en la primera consulta fue de 13,4 g/dL (11,0-14,9), siendo similar su distribución por sexos. La Hb media previa a IQ fue: 13,2 g/dL (10,60-14,8); Hb media al alta tras IQ: 10,49 g/dL (8,7-12,9).

Unidades extraídas: media: 0,91 unidades sangre/paciente; total: 72 unidades; caducaron: 21 unidades.

Transfusión homóloga:

• Pacientes que no precisaron: 49. Unidades autotransfundidas: 0 unidades: 27 pacientes; 1 unidad: 11 pac.; 2 unidades: 11 pac.

• Pacientes que sí precisaron: 28. Unidades autotransfundidas: 0 unidades: 16 pac.; 1 unidad: 8 pac.; 2 unidades: 4 pac. Concentrados hemáties homólogos: 1 CH: 6 pac.; 2 CH: 14 pac.; 3 CH: 3 pac.; 4 CH: 2 pac.; 5 CH: 3 pac.

Conclusiones: El 63% de los pacientes incluidos en este programa no precisaron transfusión homóloga. Un 29% de las unidades extraídas caducaron. Aunque el número es alto y debemos investigar aún las causas, también nos indica que se transfundió con criterio y no por el mero hecho de disponer de unidades autólogas.

IMPACTO DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE FERROTERRAPIA INTRAVENOSA SOBRE EL CONSUMO DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES EN EL ÁREA DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL COMARCAL

Pb-102

Piñero L, Ruiz Arredondo JJ, Galán MC
 Servicio de Hematología. Hospital Comarcal de Anequera. Granada

Introducción: La indicación de transfusión sanguínea alogénica (TSA) debe realizarse de forma estricta, tanto para proteger a los pacientes de los efectos secundarios de la TSA como para preservar un recurso escaso. Una indicación incorrecta frecuente es la TSA en las anemias ferropénicas (AF).

Objetivos: Inicialmente se realizó un estudio cuyo objetivo fue conocer la carga transfusional evitable que generan los pacientes con AF en el área de Urgencias con el objeto de desarrollar una intervención que permita disminuir la tasa transfusional.

Material y métodos: Estudiamos las anemias microcíticas moderadas-graves (Hb < 10, VCM < 75) de Urgencias durante el año 2005, siendo detectados 100 pacientes. Se transfundieron el 62% de los que presentaban niveles de Hb > 7 g/dL. El número total de concentrados de hemáties (CH) transfundidos fue de 115. Ante esto, se introdujo un protocolo consensuado para el uso de Fe i.v. en este grupo de pacientes. Los criterios de selección incluían Hb < 10 g/dL y VCM < 80 fl, con niveles bajos de ferritina, buena tolerancia a la anemia y no cardiopatía isquémica ni enfermedad cerebrovascular. Se administraba una primera dosis de 200 mg de hierro-sacarosa durante su ingreso y se remitía a las 48 horas a Hematología, donde se planificaba el resto del tratamiento y se derivaba al especialista correspondiente para estudio etiológico. El protocolo comenzó en marzo del año 2006. Se compararon las tasas transfusionales y el número de CH transfundidos entre el año 2005 (previo al inicio del protocolo) y los años 2006 y 2007. Asimismo, se comparó con la tasa transfusional del Servicio de Medicina Interna, donde no se implantó dicho protocolo.

Resultados: En el año 2005 la tasa transfusional del área de Urgencias se situó en 0,95 CH por 100 pacientes atendidos. Durante 2006 y 2007 la tasa transfusional se situó en 0,71% y 0,64%, respectivamente. Esto significó una reducción de la tasa transfusional de un 24% en 2006 y de un 31% en 2007 con respecto a 2005, siendo la tasa acumulada de -31% en los dos años. Teniendo en cuenta la tasa transfusional de 2005, se estimó un ahorro de 385 unidades de CH en 2 años. Asimismo, la tasa acumulada en Medicina Interna, para el mismo periodo fue de +24,4%.

Conclusiones: El análisis de las indicaciones no estrictas de la TSA es el mejor punto de partida para el diseño de un plan de ahorro de sangre. El uso de unas medidas simples, probadas y coste-efectivas son eficaces en la práctica y, además, mejoran la continuidad asistencial de los pacientes, como se demuestra en nuestro estudio con el ahorro de unidades transfundidas en el área donde se implantó un protocolo de Fe i.v. Además creemos que nuestra experiencia es perfectamente extrapolable a la mayor parte de centros de características similares al nuestro.

ANEMIA Y DÉFICIT DE HEMATÍNICOS (HIERRO, VITAMINA B₁₂ Y ÁCIDO FÓLICO) EN CIRUGÍA PROGRAMADA

Pb-103

García-Erce JA^[a], Salvador-Osuna C^[a], Soria B^[a], Guillén M^[a], Villar I^[a], Cuenca J^[a], Izuel M^[a], Muñoz M^[a], Giral M^[a].
^[a]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
^[b]GIEMSA. Universidad de Málaga

Introducción: La anemia se ha descrito como uno de los principales factores independientes predictivos de transfusión alogénica (TSA), siendo la donación autóloga preoperatoria (DAP) una estrategia eficaz para evitar o reducir la TSA. No se ha estudiado la relación entre la anemia y/o los déficit de hemátinos (hierro, B₁₂, fólico) y la patología quirúrgica de base necesidades de TSA en pacientes incluidos en un programa de DAP. **Pacientes y métodos:** Se han estudiado todos los pacientes remitidos al programa de DAP desde 1 enero 2003 hasta 1 de junio de 2008. En el momento de la 1.ª donación se realizó hemograma completo, metabolismo del hierro (hierro, ferritina, transferrina, saturación de transferrina, receptor soluble de transferrina, index y proteína C-reactiva). Desde junio 2005, se determinaron también ácido fólico y vitamina B₁₂. La presencia de anemia se definió de acuerdo con los criterios de la OMS. La ferropenia si ferritina < 30 µg/L o < 100 µg/L + PCR alta, el déficit de B₁₂ si < 250 pg/mL, y el de fólico < 3. Se analizó también la tasa de TSA.

Resultados:

	Próstata	Metástasis hepáticas	Cirugía ortopédica	Escoliosis
Pacientes (N)	356	163	1636	109
Edad (años)	64 ± 6	62 ± 10	58 ± 17	18 ± 9
Anemia OMS (%)	8	26	9	12
Hb < 13 g/dL (%)	8	38	22	29
Hb < 14 g/dL (%)	20	63	46	67
Tf Sat < 20% (%)	20	36	16	23
Ferritina < 30 µg/L (%)	8	15	12	16
Ferritina < 100 µg/L + PCR > 10 mg/L (%)	21	30	21	9
Vit B ₁₂ < 270 pg/mL (%)	29	20	9	6
Ácido fólico < 3 ng/mL	6	5	3	6
PCR > 10 mg/L (%)	63	53	37	11

Conclusiones: La anemia tratable es frecuente entre los pacientes de un programa de DAP. La incidencia de ferropenia y los déficit de B₁₂ y fólicos son muy altas. Por tanto, la anemia y los déficit de hemátinos en los pacientes de DAP o preoperatorios deben ser investigados y adecuadamente tratados para reducir el riesgo de exposición de TSA.

ANÁLISIS DEL CONSUMO DE HEMODERIVADOS EN BY-PASS CORONARIO CON Y SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Pb-104

García Álvarez-Coque S, Beltrán S, Benlloch A, Sánchez Campos MH, Gil O, Vázquez Sánchez A
 Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Objetivos: En cirugía cardíaca la hemorragia perioperatoria excesiva es una de las complicaciones más graves relacionadas con la intervención y los defectos de hemostasia inducidos por la propia circulación extracorpórea (CEC). Actualmente, dependiendo del estado clínico una proporción de pacientes puede ser intervenido sin CEC. Se analizan las necesidades transfusionales de pacientes sometidos a *by-pass* coronario según se haya realizado con o sin CEC.

Material y métodos: El estudio comprende 222 pacientes intervenidos de *by-pass* coronario entre enero 2006 y diciembre 2007. Se establecieron dos grupos: intervenidos con CEC (77 pacientes; sexo: 60 H y 17 M; edad media: 62,53 [45-81], Hb media previa: 13,5 [8,8-18]) e intervenidos sin CEC (145 pacientes; sexo: 124 H y 21 M; edad media: 65,95 [38-81], Hb media previa: 13,2 [8-18]). En el análisis estadístico se aplica el test de Cochran de comparación de medias.

Resultados:

Estadística descriptiva:

Total: 222 pacientes. Sí CEC: 77 pacientes. No CEC: 145 pacientes.

	media	desv. típ.	media	desv. típ.	media	desv. típ.
U CH	1,62 (0-13)	2,262	2,70 (0-13)	2,653	1,14 (0-11)	1,801
U PFC	0,32 (0-6)	0,883	0,56 (0-6)	1,219	0,19 (0-3)	0,604
Pool PQ	0,25 (0-4)	0,659	0,42 (0-4)	0,894	0,17 (0-2)	0,472

Comparación de medias:

Para CH se obtiene *t* de student: 4,743, por lo que las medias son distintas con una significación mejor que 0,001; para PFC se obtiene *t*: 2,505, siendo las medias distintas, con una significación mejor que 0,015; para PQ se obtiene *t*: 2,290, siendo las medias distintas con una significación próxima a 0,02.

Conclusiones: 1) Los requerimientos transfusionales en el grupo intervenido sin CEC fueron significativamente menores que en el grupo con CEC. 2) El estudio de la utilización de hemoderivados en los diferentes grupos de pacientes es el punto de partida en la evaluación de una práctica transfusional correcta.

DRENAJES POSTOPERATORIOS EN CIRUGÍA PROTÉSICA DE RODILLA. REVISIÓN DE 50 CASOS**Pb-105**

Nebro MM, Ortega E, Recuerda MJ, Lobato N, Mérida de la Torre FJ
 Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio.
 Área de Gestión Sanitaria de la Serranía de Ronda. Málaga

Introducción: Los riesgos asociados a una transfusión autóloga y la menor disponibilidad de sangre han aumentado el interés por el desarrollo de diferentes técnicas de ahorro de sangre en el periodo perioperatorio. En el momento actual, sin las donaciones de sangre, diferentes procedimientos y tratamientos no podrían realizarse con seguridad y resulta difícil saber cuándo dispondremos de sangre artificial en la práctica clínica. Actualmente las técnicas de ahorro de sangre comprenden la autotransfusión (preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria), los fármacos destinados a la estimulación de la eritropoyesis, las medidas o los fármacos que comportan una reducción del sangrado y el ajuste en la indicación de la transfusión.

Material y métodos: La autotransfusión postoperatoria consiste en la recuperación y reinfusión de la sangre vertida al campo quirúrgico mediante la utilización de un dispositivo conocido como *cell-saver* (recuperador de células) o autotransfusor, del que existen diversos modelos, para ser utilizada durante la intervención o en el postoperatorio inmediato.

La implantación de estos sistemas como una rutina más en determinadas cirugías programadas o urgentes ha permitido reducir o evitar la transfusión en muchos pacientes.

Hemos evaluado los resultados en 50 pacientes aleatorios intervenidos de cirugía de prótesis de rodilla. Valoramos la utilización de recuperadores y las necesidades de transfusión postoperatoria.

Resultados: La recogida se practicó con un modelo ConstaVac™ TM CBC II de Howmedica de una sola unidad en circuito cerrado con sistema de retención de sobrenadante y vacío constante y ajustable. De los 50 pacientes analizados, 35 eran mujeres, y 15, hombres. La media de edad era de 69,7 años. La media de la hemoglobina preoperatoria fue 12,8 g/dL (rango: 9,1-16,1), y la media postoperatoria de 9,8 g/dL (rango: 7,8-13,3). Se utilizó recuperador postoperatorio en 42 casos y en 8 no. Los casos en los que no se utilizaron se debió a sospecha de infección y recambio protésico, donde está contraindicado su uso.

De los 50 pacientes, 13 necesitaron transfusión de hematíes en el periodo postoperatorio y 37 no se transfundieron. De estos 13 pacientes, en 5 casos no se había utilizado recuperador.

Conclusiones: 1) El uso de recuperador constituye un método seguro y eficaz en el ahorro de sangre, estando sólo limitado en cirugía de patología maligna, estado infeccioso o alteraciones importantes del estado coagulativo. 2) El objetivo principal es disminuir las transfusiones de sangre homóloga, disminuyendo los riesgos asociados a la misma. 3) La necesidad de soporte transfusional en el periodo postoperatorio se ve reducida a un 26% de los casos intervenidos de prótesis de rodilla. 4) El recuperador fue usado en el 84% de las intervenciones sin haberse producido complicaciones derivadas de su uso.

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL USO DEL RECUPERADOR POSTOPERATORIO EN LA CIRUGÍA DE CADERA. ESTUDIO PILOTO**Pb-107**

Guillén M^[a], García-Erce JA^[a], Iglesias D^[a], Cuenca J^[b],
 Muñoz M^[c], Herrera A^[a], Giral M^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Cirugía Ortopédica y Traumatológica.
 Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ^[c]GIEMSA. Málaga

Introducción: El reciente *Documento de Sevilla* reconoce a los recuperadores de sangre autóloga (RSA) perioperatoria un nivel de evidencia B para reducir la transfusión sanguínea con una gran seguridad. La mayoría de la experiencia publicada es en cirugía de rodilla, siendo escasa en cadera.

Objetivos: Analizar la efectividad y seguridad del uso del recuperador postoperatorio en la cirugía de cadera. Estudiar las alteraciones de la inmunidad en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas y la influencia de la transfusión alogénica vs. autóloga.

Pacientes y métodos: Se ha iniciado un estudio observacional, de tipo descriptivo, en todos los pacientes sometidos a artrodesis de prótesis parcial de cadera (PPC) por fractura subcapital de cadera. Las principales características demográficas recogidas han sido: Edad, sexo, tipo de intervención, tratamiento con hierro i.v. y/o EPO. **Eficacia:** Volumen del recuperador (cc), n.º de concentrados de hematíes transfundidos, Hb y Hto pre/posttransfusión. **Seguridad:** Infección de la herida quirúrgica, trombosis, aparición de hematomas, hemorragias. Para ello, se han recogido las constantes pre/postintervención y a la transfusión: temperatura (°C), TA, FC (lpm), saturación de O₂. **Cirugía:** Intervenido mediante anestesia regional, bajo profilaxis antibiótica, profilaxis antitrombótica y analgesia, seguida de estancia en observación en REA entre 4-6 horas. **Protocolo de transfusión:** Cantidad mínima necesaria debe ser de 250 cc en las primeras 6 horas. **Poblaciones linfocitarias:** linfocitos, linfocitos B (CD19), linfocitos T(CD3), linfocitos NK(CD 56), linfocitos *helper* (CD4), linfocitos citotóxicos/supresores (CD8). Inmunoproteínas: IgG, IgA, IgM y beta-2 microglobulina y proteinograma.

Resultados: Hasta el momento se han intervenido 42 pacientes, requiriendo transfusión sanguínea alogénica sólo 3 (7%), cifra muy inferior a la publicada y experiencia previa.

Comentarios: Parece que la RSA pudiera ser útil y segura también en cirugía de cadera.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ERITROPYETINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA PROTÉSICA DE RODILLA**Pb-106**

Beltrán A, Sánchez Campos MH, Vidal E, Benlloch A, García Álvarez-Coque S
 Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Introducción: La eritropoyetina es el factor regulador de la eritropoyesis. Su síntesis depende directamente del grado de hipoxia, y su administración está indicada en pacientes sometidos a cirugía ortopédica electiva y en pacientes de donación autóloga preoperatoria con niveles de hemoglobina entre 10 y 13 g/dL. Como consecuencia se disminuye el riesgo de transfusión, evitando la transmisión de enfermedades infecciosas y otras complicaciones, como infecciones postoperatorias debidas a la inmunosupresión, que impiden la correcta cicatrización de los tejidos y prolongan la estancia hospitalaria.

Objetivos: Analizar la respuesta al tratamiento con eritropoyetina y comparar las necesidades transfusionales con un grupo de pacientes no estimulados.

Material y métodos: Estudiamos dos grupos:

Pacientes estimulados con eritropoyetina, en núm. de 33 (29 mujeres y 4 hombres), edad media de 72,18 años y una hemoglobina media previa a la estimulación de 11,65 g/dL. Recibieron una dosis de eritropoyetina subcutánea, de 600 UI/kg, administradas semanalmente, durante las cuatro semanas previas a la intervención, siempre que la hemoglobina del paciente fuera menor de 15 g/dL.

Pacientes no estimulados con eritropoyetina, en núm. de 33 (27 mujeres y 6 hombres), edad media de 71,45 años y una hemoglobina media previa a la cirugía de 13,9 g/dL.

Resultados: En el grupo de pacientes estimulados con eritropoyetina, se observó un ascenso de la hemoglobina media hasta 13,1 g/dL en el preoperatorio. Se transfundieron 3 pacientes (9,09%) durante la intervención por pérdidas hemorrágicas elevadas. No recibió transfusión ningún paciente durante el postoperatorio.

De los pacientes no estimulados se transfundieron 12 (36,36%); de ellos, 8 (24,24%) durante la intervención, y 4 (12,12%), en el postoperatorio.

Conclusiones:

- Detectamos que la administración de eritropoyetina aumenta la concentración de la hemoglobina preoperatoria, disminuyendo el requerimiento transfusional durante la intervención y en el postoperatorio, debido al efecto continuado de la estimulación sobre la línea eritroide.
- El ahorro de sangre justificaría la utilización de eritropoyetina como práctica habitual en la cirugía programada, en pacientes con anemias moderadas.

GESTIÓN-ORGANIZACIÓN Y MISCELÁNEA

Pb-108

HOSPITAL GENERAL DE ALMANSA, MODELO HOSPITALARIO COMARCAL DE LA COMUNIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA: PRIMER AÑO DE EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Breña BS^[a], Vera HJ^[a], Gómez BS^[a], Algarra AL^[a], Serrano SE^[a], Gómez CD^[a], Rivera GV^[a], Aroca CV^[a], Ruiz F^[a], Santiago J^[a], Marín A^[a], Gómez CJ^[a]
^[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. ^[b]Servicio de Análisis Clínicos. ^[c]DUE. ^[d]TEL. Hospital General de Almansa. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Introducción: El Hospital General de Almansa es un hospital comarcal que inicia su actividad en abril de 2007. Este nuevo centro atiende la demanda asistencial especializada del sureste de la provincia de Albacete y del valle de Ayora (Comunidad Valenciana). El número de habitantes adscrito es de 52.901 y cuenta con 122 camas para la hospitalización. La especialidad de Hematología y Hemoterapia como Servicio Central estructura su labor asistencial en tres vertientes: **Análisis** (Hematimetría-citología, hemostasia-coagulación), **Transfusional** (Banco de sangre y Hemoterapia) y **Clínica** (Consulta externa, Hospitalización y Hospital de día).

Objetivos: Valorar el primer año de atención del Servicio de Hematología y Hemoterapia (abril 2007/2008) en sus tres áreas de actuación.

Personal y métodos: Se analizó el total de peticiones durante 13 meses (abril 07/08) contando con: 1 hematólogo dependiendo del Hospital General de Albacete; 6 DUE (banco de sangre); y 11 TEL, compartidos con Análisis Clínicos. Para garantizar una estrategia de eficiencia y calidad a la hora de emitir resultados se desarrollaron: A) protocolos normalizados de trabajo; B) sistemáticas de controles de calidad: internos (3/día) y externos (AEHH); y C) formación de DU E y TEL.

Resultados:
 1) **Análisis:** Se evaluaron 50.546 peticiones de 41.537 pacientes: hospitalarias: 31.798 (63%); atención primaria: 18.748 (37%). Hematimetrías: 36.636; A. protombinas: 14.457. VSG: 16.275; APTT: 13.221. INR/TAO: 5.584; dímero D: 826.
 2) **Transfusionales:** Se tipificaron 1.013 grupos y valoraron 811 pruebas para detección de anticuerpos irregulares. Se transfundieron 403 hemoderivados y se efectuaron 35 flebotomías.
 3) **Clínicos:** Se asistió en hospitalización y consulta externa a 1.015 pacientes: primeras consultas: 326 (32%); sucesivas: 697 (68%). Se efectuaron 27 aspirados/biopsias de médula ósea. En TAO se controlaron 5.584 pacientes. La actividad del hospital de día generó 113 consultas (junio 2007/abril 2008).

Conclusión: Los resultados avalan el incremento progresivo en la asistencia especializada de hematología y hemoterapia, haciendo imprescindible la presencia de hematólogos en hospitales comarcales. Se concreta así un acercamiento de la asistencia hematológica a los pacientes evitando su desplazamiento, con el consiguiente beneficio económico y social. El inicio y puesta en marcha de este servicio habría sido imposible sin la entrega y dedicación de todo el personal que lo compone.

Pb-110

LA ORGANIZACIÓN DE UN LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA EN UN HOSPITAL COMARCAL

Espinoza J^[a], Barrios M^[a], Moreno M^[a], Garcés M^[a], Flores I^[a,b], Abreu M^[a], Espinosa J^[a,b]
 Servicio de ^[a]Hematología y Hemoterapia y ^[b]Análisis Clínicos. Hospital Insular Nuestra Señora de los Reyes. Valverde (El Hierro)

Introducción y objetivos: La gestión de un servicio especializado en un hospital comarcal tiene limitaciones en el recurso humano como limitación en la cartera de pruebas disponibles. El Hospital Nuestra Señora de los Reyes, perteneciente al Servicio Canario de Salud, ubicado en la isla de El Hierro, brinda atención a los aproximadamente 10.000 habitantes e integra tres centros de atención primaria. Se han implementado pasos para la optimización de la calidad asistencial, el desarrollo de protocolos y manuales de las distintas pruebas hematológicas, integrando al laboratorio en el Programa de Control en la Calidad Externa.

Material y métodos: El modelo organizativo comprende:
Ubicación: urgencia y rutina integrada, compartiendo área física, recursos humanos, instrumentación y SIL (Sistema Informático del Laboratorio) con el Servicio de Análisis Clínicos.
Servicio asistencial: modelo de solicitud de pruebas urgentes y rutina en formulario único. "Área de conocimiento 24 horas": añadiendo pruebas complementarias orientadas al diagnóstico y tratamiento de alteraciones hematológicas primarias y secundarias. Control de la terapia anticoagulante oral.
Gestión de muestras:
 • Fase preanalítica: a) selección manual de muestras con registro compartido con el resto del laboratorio. b) SIL común. Conexión SIL con SIH (Sistema Informático Hospitalario).
 • Fase analítica: protocolo común de actuación en urgencias y rutina: criterios de repetición, criterios de revisión y validación, y controles de calidad internos y externos.
 • Fase postanalítica: edición conjunta de los resultados con la bioquímica; emisión de preinforme; web-lab para consulta inmediata de los resultados a través de la intranet con archivo de resultados en SIL común.

Resultados: Como resultado de este modelo organizativo, podemos hacer frente a una actividad en el laboratorio que en el año 2007 se tradujo en:
 • Peticiones: 995/mes.
 • Hemogramas 784/mes.
 • Estudios de hemostasia: 199/mes.

Conclusiones: La integración en una única unidad funcional del laboratorio de urgencias y de rutina permite una adecuada utilización de recursos materiales y humanos, con una buena organización, así como una gestión de la calidad integrada en el conjunto del Servicio de Hematología.

Pb-109

EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL COMARCAL. PRIMER AÑO DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE VILLARROBLEDO

Algarra L^[a], Pons A^[a], Castillo J^[a], Cano ML^[a], Breña S^[a], Ruiz F^[a], Santiago J^[a], Marín A^[a], Gómez CJ^[a]
^[a]Servicio de Hematología. Hospital General de Villarrobledo (Albacete)
^[b]Hospital General Universitario de Albacete

Introducción: El Hospital General de Villarrobledo (HGV) se sitúa en el noroeste de la provincia de Albacete limitando con las provincias de Cuenca y Ciudad Real. El área responsable del HGV comprende parte de la provincia de Albacete (Villarrobledo, Ossa de Montiel, Munera, El Bonillo, Ruidera y El Ballester) y de Cuenca (Las Pedroñeras y San Clemente, junto con varios pueblos limítrofes). En total comprende la atención de más de 57.000 habitantes. La apertura del hospital comarcal tiene como objetivo acercar al paciente la atención médica especializada.

Objetivos: Describir la actividad en el Servicio de Hematología en su primer año de funcionamiento.

Materiales y métodos: El Servicio de Hematología ha contado con un hematólogo, 7 DUE, 11 TEL y una auxiliar de enfermería, para las siguientes secciones: Laboratorio de Hematología, Banco de Sangre, Consulta Externa de Hematología y Hospital de Día.

1) En el Laboratorio de Hematología se ha contado con las siguientes pruebas: hemograma completo, pruebas de coagulación básica, VSG, punción/biopsia de médula ósea, tinciones, etc. 2) En Banco de Sangre se han practicado las pruebas del grupo sanguíneo, Coombs directo, escrutinio e identificación de anticuerpos irregulares, pruebas cruzadas, estudio de crioprecipitinas, etc. 3) En Consultas Externas de Hematología se han diagnosticado y se ha realizado el seguimiento de pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva. 4) En Hospital de Día se ha realizado la transfusión de derivados sanguíneos a pacientes ambulatorios y se han practicado sangrías.

Resultados: Laboratorio: Se han realizado un total de 59.229 peticiones de 48.906 pacientes en un periodo de 13 meses (de abril 2007 a abril 2008). Se han distribuido en las siguientes pruebas: hematimetrías: 45.081; VSG: 18.602; APTT: 15.498; TP: 17.945; ATIII: 1.134; dímeros D: 552. Se han realizado 27 aspirados y 13 biopsias de médula ósea. Banco de Sangre: Se han efectuado: 945 grupos sanguíneos, 744 identificaciones de anticuerpos irregulares y 91 Coombs directos. Se han realizado 818 transfusiones de hemoderivados y 25 sangrías terapéuticas. Consulta Externa de Hematología y Hospital de Día: Se han practicado 924 visitas a enfermos hematológicos, con 27 diagnósticos nuevos. También se han realizado 6.103 controles de anticoagulación (INR/TAO).

Conclusión: La apertura de nuevos hospitales comarcales en áreas de densidad de población baja ofrece un acercamiento de la asistencia hematológica a los pacientes evitando desplazamientos, con el consiguiente ahorro económico y social de los ciudadanos. Teniendo en cuenta la actividad realizada, es imprescindible la presencia de hematólogos en los hospitales comarcales.

Pb-111

ANÁLISIS DEL GASTO FARMACÉUTICO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE DURANTE 2007

Gómez JC^[a], Hernández M^[a], Aldaz R^[a], Moya A^[a], Ibáñez A^[a], Maicas M^[a], Manso F^[a], Marín A^[a], Romero JR^[a], Rubio M^[a], Santiago J^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Farmacía. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción: En el presupuesto de un hospital universitario, el capítulo de gasto imputado a farmacia se sitúa en segundo lugar, detrás del personal. La media del crecimiento anual del gasto farmacéutico hospitalario se sitúa entre el 16% y el 18%, y según todos los expertos es muy difícil reducirla. Esto es debido a una mayor demanda, debida a la inmigración, envejecimiento de la población, incorporación de fármacos más innovadores y caros, que son de uso exclusivamente hospitalario (oncohematológicos, retrovirales, etc.), empleándose cada vez más de forma ambulatoria y dispensación a pacientes externos.

Material y métodos: El Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA) ha facilitado el gasto farmacéutico del Servicio de Hematología durante 2007, distribuido en pacientes ingresados, ambulatorios y pacientes externos, asimismo asignados por grandes grupos terapéuticos (factores de coagulación, factores eritropoyéticos, antibióticos, antifúngicos, enzimas [Gaucher], citostáticos, inmunoglobulinas, factores estimulantes de colonias, anticuerpos monoclonales).

Resultados: Durante el año 2007, el gasto total en farmacia del Servicio de Hematología del CHUA fue de 4.607.680 € (766.653.447 €), con un incremento del 18,35% respecto al año 2006 (3.893.393 €).

	Ingresados	Hospital de día	Pacientes externos	Total
E. coagulación	494.854	4.021	1.164.654	1.653.529
Eritropoyetinas	37.238	—	647.696	684.934
Antibióticos	254.455	1.500	17.480	257.735
Antifúngicos	448.719	2.693	20.142	471.554
Citostáticos	245.475	51.295	253.645	550.415
Enzimas-Gaucher	—	106.228	88.361	194.589
Inmunoglobulinas	149.017	30.261	—	179.278
A. monoclonales	122.098	70.300	—	192.398
E. colonias	151.570	—	188.694	340.264
TOTAL	1.893.426	266.298	2.380.672	4.540.396

Estos grandes grupos terapéuticos suponen el 98% del gasto total (4.540.396 €).

Conclusiones: El gasto en Farmacia del Servicio de Hematología del CHUA ha incrementado un 18,35% con respecto al año 2006. Este aumento es debido a que se tratan patologías más graves y complejas, al alto precio de los fármacos y a su dispensación a pacientes externos. El 98% del gasto total se asigna a nueve grandes grupos terapéuticos, sobre todo factores de coagulación y estimulantes hemopoyéticos.

PROTOCOLIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA CRÍTICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**Pb-112**

Aragón-Manzanares R^[a], Álvarez-Montero L^[a], Fernández-Zamora MD^[a], Mingot ME^[a], Martín-Cerezo A^[a], Medina-Arteaga A^[a], Delgado M^[a], Muñoz J^[a], Cabrera A^[a], Heiniger A^[b]
^[a]Unidad de Cuidados Intensivos. ^[b]Servicio de Hematología. ^[c]Servicio de Anestesia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: La hemorragia crítica es una emergencia vital en la que el tratamiento ágil y multidisciplinar es la única medida reconocida capaz de mejorar resultados (nivel de evidencia, IA). Nuestro objetivo es analizar el grado de cumplimiento de las recomendaciones clínicas en nuestro centro y diseñar y difundir un protocolo de actuación que permita la mejora continua.

Material y métodos: Creamos una hoja de recogida de datos para evaluación de los pacientes ingresados en nuestro hospital con hemorragia crítica resistentes a tratamiento convencional en el periodo 2004-2008. Recogimos ítems como la cantidad de productos transfundidos, uso de productos hemostáticos específicos (fibrinógeno, rFVIIa, vitamina K y antifibrinolíticos), parámetros hemodinámicos y analíticos, tiempos de diagnóstico y tratamiento, coagulopatía y complicaciones. Tras el análisis de los puntos de mejora, se impartió un programa formativo en base a las últimas recomendaciones bibliográficas, incluyendo el protocolo de actuación ante hemorragia crítica intrahospitalario elaborado tras evaluación de dicha bibliografía y los resultados de la práctica diaria en nuestro medio.

Resultados: Valoramos 14 pacientes con una mediana de edad de 50 años. La media de hemoderivados infundida de forma previa y tras el uso de productos hemostáticos específicos fue: concentrados de hematíes: 13 y 4; plasma: 1.446 mL y 591 mL; concentrados de plaquetas *random*: 16 y 3. Al diagnóstico de hemorragia crítica el 82% presentaba coagulopatía, el 43% *shock*, el 71% hipotermia y el 36% una frecuencia cardíaca superior a 100 spm. Se diagnosticaron complicaciones tardías en el 71% de los casos, destacando las secundarias a bajo gasto e inmunomodulación. Se administró rFVIIa en el 100% de los casos, fibrinógeno y vitamina K en el 29% y ácido tranexámico el 14%. El recalentamiento con manta térmica fue del 36%. Un 64% de los pacientes precisaron drogas inotrópicas, el 79% vasodilatadores y el 50% hemofiltración venosa continua. La mediana del SOFA al ingreso fue de 9 y la mortalidad mensual del 28%. Puntos de mejora: recalentamiento de fluidos, aporte de iones, disponibilidad de productos específicos, monitorización del *shock* con lactato y agilización de los resultados analíticos.

Conclusiones: El establecimiento y difusión de un protocolo intrahospitalario de hemorragia crítica resulta del máximo interés para establecer el análisis del estado del arte en cada centro y permitir la mejora en su abordaje. La utilización de productos específicos para el control del sangrado masivo como rFVIIa parece disminuir el consumo de hemoderivados y las complicaciones secundarias a la hemorragia crítica.

TIPO Y PREVALENCIA DE GÉRMEENES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS**Pb-114**

Valdés M^[a], Marín A^[a], Robles L^[a], Esteso M^[a], Simarro E^[a], Romero JR^[a], Riquelme E^[a], Blas J^[a], Santiago J^[a], Crespo MD^[a], Navarro L^[b], Gómez JC^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología, ^[b]Análisis Clínicos y ^[c]Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción: Las infecciones son la principal complicación de los pacientes hematológicos. El hemocultivo es una prueba fundamental para establecer el diagnóstico etiológico del síndrome febril. El Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete habitualmente emplea quinolonas (ciprofloxacino) y azoles (fluconazol o itraconazol) como profilaxis antimicrobiana.

Objetivos: Estudiar el tipo y prevalencia de gérmenes en los pacientes hematológicos ingresados y su patrón de sensibilidad antimicrobiana.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los hemocultivos solicitados a Microbiología durante el año 2007.

Resultados: De las 1.101 hemocultivos remitidos 202 (18,34%) fueron positivos. De los positivos, 77 (6,9% del total) se consideraron contaminantes (microorganismos pertenecientes a la flora cutánea; se aislaron en un solo hemocultivo, por lo que carecen de valor clínico significativo). Los 125 positivos corresponden a 86 pacientes, encontrándose 44 (51,16%) grampositivos, de los cuales el germen más frecuente fue *Staphylococcus epidermidis* 17 (19,76%), 40 (46,5%) gramnegativos con *Escherichia coli* como germen más frecuente 12 (13,9%), y 2 (2,1%) de hongos (ambos para *Candida parapsilosis*). En el antibiograma se obtuvo: *Escherichia coli*, resistencia del 70% a ciprofloxacino y del 88% a ampicilina/amoxicilina, y sensibilidad del 100% para amikacina e imipenem; *Staphylococcus aureus* resistencia del 56% a eritromicina y levofloxacino, y sensibilidad del 100% para clindamicina, linezolid, gentamicina y vancomicina; *Enterococcus* spp, resistencia del 76% a estreptomina y sensibilidad del 100% a linezolid, teicoplanina y vancomicina; *Klebsiella pneumoniae*, sensibilidad del 100% a todos excepto ampicilina/amoxicilina con resistencia del 100% y amoxicilina/clavulánico del 37%.

Conclusiones: Los hemocultivos de los pacientes hematológicos son significativamente positivos en el 11,44% de los casos, con proporciones prácticamente iguales entre gérmenes grampositivos y gramnegativos y una escasa representación de hongos. Se deberían revisar los protocolos de obtención de muestras para disminuir las contaminaciones. Destaca la alta resistencia de *Escherichia coli* al ciprofloxacino debida a la utilización de este como profiláctico. Habría que adaptar los protocolos de antibioterapia empírica de pacientes hematológicos teniendo en cuenta los gérmenes más frecuentes y sus sensibilidades.

EL REGISTRO DE HEMOPATÍAS DE LA COMUNIDAD DE ARAGÓN COMO FUENTE DE INFORMACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE HEMOPATÍAS EMERGENTES**Pb-113**

Franco-García E, Palomera L, Serena J, González N, Perella M, Giraldo P
 Fundación para el Estudio de la Hematología y Hemoterapia en Aragón

Objetivos: Conocer, desde el Registro de Hemopatías Primarias de la Comunidad de Aragón (RHPCA), si hay modificaciones del perfil de nuevos diagnósticos de hemopatías primarias (HP) en los últimos años.

Material y métodos: Entre los sistemas de información, los registros constituyen una herramienta útil para contener información sistemática, uniforme y exhaustiva con una determinada finalidad. El RHPCA es un registro de base hospitalaria, iniciado en enero 1998, activo, que incluye los nuevos diagnósticos de HP de hospitales públicos de Aragón; se ubica en la Fundación para el Estudio de la Hematología y Hemoterapia en Aragón (FEHHA), accesible *on line* (www.fehha.org) desde los Servicios de Hematología (clave de acceso). Se trata de una base de datos anónima que cumple los requisitos legales; recoge datos demográficos y diagnósticos según clasificación OMS modificada; el tratamiento estadístico y epidemiológico lo realiza un equipo de hematólogos y epidemiólogos.

Comparamos los nuevos casos diagnosticados de HP entre enero de 1998 y diciembre de 2002, por un lado, y entre enero de 2003 y diciembre de 2006, por otro. Las HP se agrupan en donales/no donales, y por grandes grupos sindrómicos.

Resultados: Enero 1998-diciembre 2002: 5.616 HP (2.118 hemopatías no donales, 3.498 donales). *HP no donales:* edad media 47,01 años (1-102); 994 varones, mujeres 1124; rural 680, urbanos 1.438. *HP donales:* edad media 65,26 años (1-99), 1990 varones, mujeres 1.508; rurales 1.265, urbanos 2.233. *HP no donales:* talasemias 23,53%, PTI 18,45%, anemias megaloblásticas 13,14%, hemocromatosis 11,19%, coagulopatías congénitas 11,18%, otras eritropatías 9,80%. *HP donales:* SMP 8,84%, GMSI 26,18%, MM 11,63%, SMD 11,68%, LA 8,16%, LLC 10,16%, EH 3,57%, LNH 18,95%.

Enero 2003-diciembre 2006: 4.320 HP (1.775 hemopatías no donales, 2.545 donales). *HP no donales:* edad media 46,36 (2-93 años); 838 varones, 937 mujeres; rurales 541, urbanos 1.234. *HP donales:* edad media 66,22 (3-98 años), 1.616 varones, mujeres 929; rurales 822, urbanos 1.723. *HP no donales:* hemocromatosis 25,14%, talasemias 17,81%, coagulopatías congénitas 11,38%, PTI 10,89%, otras eritropatías 9,38%, anemias megaloblásticas 8,90%. *HP donales:* SMP 8,83%, GMSI 25,33%, MM 10,80%, SMD 10,72%, LA 6,93%, LLC 10,34%, EH 4,36%, LNH 19,86%.

Conclusiones: Asumiendo las dificultades de la recogida de datos y las pérdidas de casos, no observamos cambios de tendencia diagnóstica de HP donales (predominan síndromes linfoproliferativos y GMSI), en HP no donales el diagnóstico más frecuente ha pasado a ser la hemocromatosis. No detectamos tendencia ascendente de diagnóstico de hemoglobinopatías, previsible en los próximos años.

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por una ayuda de la FEHHA.

PATRÓN DE RESISTENCIAS Y MICROORGANISMOS AISLADOS EN UROCULTIVOS DE PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS EN UN HOSPITAL GENERAL**Pb-115**

Pereda A^[a], Pujana M^[a], Achaerandio MA^[a], Dos Santos M^[a], Canut A^[b], Labora A^[b], García San Vicente B^[c], González Redondo N^[c]
 Secciones ^[a]Hematología, ^[b]Microbiología y ^[c]Análisis Clínicos. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz

Objetivos: Determinar el patrón de microorganismos más frecuentes aislados en urocultivos de pacientes oncohematológicos de nuestro hospital y sus perfiles de resistencia a antimicrobianos.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados y tratados en nuestro hospital con diagnóstico de enfermedad oncohematológica o síndrome mielodisplásico, mediante búsqueda en el archivo de ingresos codificados según criterios de Grupos Relacionados de Diagnóstico, desde 01/01/1995 hasta 31/12/2007 (n: 335). Se recogieron como datos la edad, sexo, tipo de enfermedad, fecha de urocultivo positivo. Como definición de las enfermedades oncohematológicas se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud; como definición de urocultivo, los criterios de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; y la identificación de los microorganismos y su sensibilidad, según las normas vigentes del Clinical and Laboratory Standards Institute. El método estadístico empleado fue el de un estudio clínico-epidemiológico.

Resultados: El 17,61% (59/335) de los pacientes estudiados presentaba al menos un urocultivo positivo, siendo su edad media de 63,4 años (rango: 29-92). Por sexos, 40 eran mujeres y 19 hombres; y, según tipo de enfermedad diagnosticada, 3 presentaban leucemia aguda, 35 linfomas no Hodgkin, 13 mieloma múltiple, 1 síndrome mieloproliferativo crónico, 6 síndromes mielodisplásicos y 1 enfermedad de Hodgkin. Por otra parte, del total de urocultivos realizados (n: 513) a todos los pacientes oncohematológicos revisados, fueron positivos el 17,15% (88/513). Los microorganismos aislados fueron en un 25% grampositivos, en un 72,7% gramnegativos y 2,27% de levaduras. El uropatógeno más frecuentemente aislado fue *E. coli* (55,7%; 49/88), con un porcentaje de resistencia a ciprofloxacino similar al del resto de cepas intrahospitalarias de nuestro centro (25,6% vs. 23%) pero inferior al encontrado en cepas extrahospitalarias (36%), con una sola cepa resistente por betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y un 74% de resistencia a ampicilina y 41% a amoxicilina-clavulánico. Respecto a *Klebsiella* spp. (11/88) destacaba la escasa resistencia al cotrimoxazol (1/11) y a amoxicilina-clavulánico (2/11). Ninguna de las cepas de *E. faecalis* (11/88) era resistente a glucopeptidos, aunque la resistencia de alto nivel a gentamicina y estreptomina, que anula el sinergismo con betalactámicos, se observó en 4 aislados (36%; 4/11).

Conclusiones: Detectamos un predominio de infecciones por gramnegativos, destacando con más frecuencia *E. coli*, con un porcentaje de resistencia similar al observado en cepas intrahospitalarias aunque menor al observado en urocultivos extrahospitalarios.

REGISTRO DE INFECCIÓN EN UNA UNIDAD DE NEPLASIAS HEMATOLOGICAS

Pb-116

Marco V^[a], García T^[a], García A^[a], Luaña A^[a], Barcenilla J^[b], Jover A^[b], Macia J^[a]
^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Unidad de Infecciones Nosocomiales. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: Una de las principales causas de mortalidad en los pacientes hematológicos son las infecciones. El registro, estudio y seguimiento de sus características son fundamentales para diseñar y actualizar las estrategias asistenciales y protocolos antibióticos adecuados para cada centro.

Metodología: Hemos realizado un registro de marzo de 2007 a marzo de 2008 en nuestra Unidad Hospitalaria de Hematología, analizando las características clínicas y microbiológicas de las infecciones.

Resultados: Hemos registrado 249 episodios de fiebre. La distribución de los mismos es: 193 (77,5%), infecciones; 27 (10,8%), reinfecciones; y 29 (11,6%), colonizaciones.

Hemos realizado el estudio sobre los 220 episodios de infección y reinfección, de los cuales el 59,1% son de origen nosocomial. La distribución por edad y sexo fue: 54,5% hombres y 45,5% mujeres, siendo la media de edad de 65,3 y 66,5 años, respectivamente. El 57,9% de los pacientes presentaron un único episodio, y el resto (42,1%), dos o más. La distribución por patologías en los episodios fue: 53,6%, linfoma y SLP; 18,6%, mieloma múltiple; 18,2%, leucosis aguda; 3,7%, SMPC; y 5,9%, otras patologías. En 155, lo que corresponde al 70,5% de los episodios, los pacientes se encontraban en progresión o recidiva. Se analizan comorbilidad asociada, alteración de barreras, profilaxis antibiótica previa al episodio y neutropenia. Igualmente se analizan bacteriemias primarias y secundarias. En 64 (29,1%) episodios se aislaron gérmenes gramnegativos; en 45 (20,5%), grampositivos; y en 6 (2,8%), hongos. Finalmente, en la evolución se valora la incidencia de mortalidad.

Conclusiones: 1) Hemos obtenido una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de bacteriemia, el tipo de microorganismo aislado y la mortalidad. 2) Los episodios en que los pacientes presentan bacteriemia tienen un mayor riesgo de mortalidad (23,0% con bacteriemia; 8,9% sin bacteriemia; p: 0,004). 3) La mortalidad asociada es del 19,0% si se aísla un gramnegativo; de un 13,3% en grampositivos; y de 66,6% en caso de hongos (p: 0,011). 4) No hemos objetivado asociación entre la presencia de neutropenia y mortalidad del episodio infeccioso.

PELFIGASTRIM: A VECES, MENOS ES MÁS

Pb-117

Callejas M^[a], Román A^[a], Lobo E^[b], Martín I^[b], Castillo E^[c], Prieto E^[d], Askari E^[a], Mata R^[a], Soto C^[a], Outeiriño J^[a], Llamas P^[a].
 Servicio de ^[a]Hematología, ^[b]Oncología y ^[c]Farmacología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción y objetivos: Durante el último año se ha introducido el uso de pegfilgrastim en nuestro centro. Hemos revisado las patologías en las que se ha utilizado en profilaxis primaria, episodios de neutropenia febril (NF), retrasos en esquemas de quimioterapia e ingresos hospitalarios. En los pacientes que recibieron filgrastim en otros ciclos, se comparó la mediana de dosis por ciclo de G-CSF con su forma pegilada.

Pacientes: 38 pacientes (12 hombres y 24 mujeres). Patologías: 1 LLA, 1 LMA, 17 linfomas no Hodgkin B (LNH-B), 1 enfermedad de Hodgkin, y 18 cánceres de mama localmente avanzado. En el grupo global, la mediana de edad fue de 57 años (36-86); en los cánceres de mama fue de 54 años (37-73), y de 60 años en los linfomas (37-86). Las pacientes con cáncer de mama recibieron tratamiento con esquema TAC (taxotere 75 mg/m², adriamicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² un día cada 21). En los linfomas la terapéutica fue heterogénea: 2 HiperCVAD, 2 quimioterapia (Qt) tipo LAL Burkitt, 1 metotrexate y citarabina en dosis altas (linfoma cerebral), 11 esquemas tipo CHOP, 1 ABVD y 1 bendamustina-rituximab. Los factores de alto riesgo para el desarrollo de NF presentes en los pacientes con linfoma fueron: estadios avanzados III-IV (12/18), médula ósea afectada (5/18), neutropenia previa a Qt (3/18), > 65 años (7/18), comorbilidad asociada importante (7/18), infección por VIH (3/18), infecciones frecuentes previas (5/18) y quimioterapia intensiva (4/18).

Resultados: En las patologías más frecuentes de la serie los datos obtenidos son:
 • **Linfomas:** En pacientes que recibieron pegfilgrastim vs. los que recibieron filgrastim, los ciclos de Qt complicados con NF fueron 9/45 (20%) vs. 13/35 (37%); el número de ingresos por NF o fiebre infecciosa sin neutropenia fue de 13/45 (29%) vs. 14/35 (40%); y el número de retrasos en los ciclos de Qt fue de 8/45 (18%) vs. 12/35 (34%). En los enfermos que usaron los 2 preparados de G-CSF la mediana de dosis por ciclo de filgrastim fue de 8 viales (3-16) frente a uno de pegfilgrastim.

• **Cáncer de mama:** En 91 ciclos administrados no se documentó ningún episodio de NF, sólo hubo un ingreso por infección y 2 retrasos en el siguiente ciclo de Qt.

Conclusiones: 1) El uso de pegfilgrastim en cáncer de mama localmente avanzado tratado con Qt intensiva eliminó la NF como complicación, resultados que contrastan con los de estudios históricos que la cifraban en torno al 20%. Se observó una disminución drástica del número de ingresos y del uso de antibióticos de amplio espectro, mejorando la calidad de vida de las pacientes. 2) Aunque nuestra serie de pacientes con linfoma es heterogénea, cuando se usó pegfilgrastim vs. filgrastim en profilaxis primaria, la tasa de NF, ingresos hospitalarios, y retrasos en la administración de la Qt fue menor. 3) En nuestra experiencia es recomendable el uso de la forma pegilada en esquemas de Qt intensiva o en pacientes tratados con Qt convencional pero que presenten factores de riesgo para NF.

FRACASO RENAL AGUDO SEVERO TRAS EL TRATAMIENTO CON MTX A ALTAS DOSIS EN ADULTOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS: INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO. REVISIÓN RETROSPECTIVA

Pb-118

De Miguel D, García-Suárez J, Martín Y, Gil-Fernández JJ, Magro E, T Pascual T, Calero M, Burgaleta C
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: La administración i.v. de metotrexate en dosis altas [MTXDA (≥ 1 g/m²)] es frecuente en muchos regímenes de quimioterapia. La incidencia de fracaso renal agudo (FRA) grado 3-4 en pacientes con tumores sólidos ha disminuido del 10% al 0,6%. Se desconoce su incidencia en hemopatías.

Objetivos: Definir la incidencia, factores predisponentes y resultados del FRA severo en hemopatías que habían recibido MTXDA.

Material y métodos: Pacientes con hemopatías malignas tratados con MTXDA (2002-2007). El diagnóstico se basó en niveles de MTX en suero (>10 μ mol/L a las 48h) y FRA (aumento creat. grado 3-4, OMS). La determinación de MTX se realizó a las 24 h de la infusión, y luego cada 24 h hasta recuperación de función renal y niveles de MTX < 0,1 μ mol/L. **Análisis de factores de riesgo:** fallo renal previo, pH urinario < 7 pre, durante y tras MTXAD; hipovolemia; nefrotóxicos; tercer espacio; polimorfismo C677T MTHFR; y fármacos que alteren el aclaramiento de MTX.

Resultados: Se administraron 158 ciclos de MTXAD. Ocurrieron dos casos (6,4%) de FRA por MTXAD.

Paciente 1. Varón, 58 años, LNH cerebral 1.º recibió Qt con MTXAD (2,5 g/m² en 3 h). El primer ciclo, sin problemas. A las 3 h del 2.º tuvo fiebre y se añadió piperacilina-tazobactam. A las 24 h la creat. se elevó de 60 a 210 μ mol/L. En ese momento los niveles de MTX: 93 μ mol/L. Se diagnosticó y trató el FRA. A las 72 h el MTX: 40 μ mol/L y se administró carbopiteptidasa G2 (CPDG2). A la hora el MTX: 4,75 μ mol/L. Recibió hemoperfusión. Mantuvo niveles tóxicos 26 días. Desarrolló mielosupresión grado 4 y mucositis grado 3. Murió a los 30 días por sepsis. El único tratamiento distinto fue piperacilina-tazobactam.

Paciente 2. Varón, 39 años, con LAL-B. Recibió Qt (PETHEMA AR-03). Tomaba gemfibrozilo hacía un año. Recibió un ciclo con MTXAD 3 g/m². A las 24 h, elevación de creatinina (166 μ mol/L) y MTX: 24 μ mol/L. CPDG2 administrada a las 152 h del MTXAD, alcanzando niveles de 10,8 a 3,7 μ mol/L a la hora. 16 días después, el MTX: < 0,02 μ mol/L y la creatinina, 80 μ mol/L. Desarrolló mucositis grado 2. **Factores de riesgo:** potencial interacción entre MTX y piperacilina-tazobactam/gemfibrozilo.

Conclusiones: 1) La incidencia de FRA severo por MTXAD con hemopatías malignas puede ser mayor de la observada en otros pacientes con cáncer. 2) Nuestros datos y los casos publicados sugieren un número significativo de nefropatía asociada a MTXAD pueden deberse a las potenciales interacciones entre el MTX y algunos fármacos. 3) A tener en cuenta las potenciales interacciones farmacocinéticas entre el MTX y otros agentes (piperacilina-tazobactam/gemfibrozilo). 4) CPDG2 puede ser el tratamiento de elección cuando es necesaria una rápida eliminación del MTX.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS ASPIRADOS DE MÉDULA ÓSEA REALIZADOS DURANTE UN AÑO EN NUESTRO CENTRO

Pb-119

Simarro E^[a], Fernández L^[b], Esteso M^[b], Marín A^[a], Romero JR^[a], Santiago J^[a], Ruiz F^[a], Valdés M^[b], Algarrá L^[a], Navarro L^[b], Gómez JC^[a]
 Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción: El aspirado de MO es una prueba importante, muchas veces imprescindible en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades hematológicas. Un correcto examen y una adecuada interpretación de la situación clínica del paciente permiten obtener el diagnóstico apropiado.

Objetivos: 1) Realizar un estudio descriptivo de los aspirados de MO realizados durante el año 2007 en nuestro hospital. 2) Valorar el rendimiento diagnóstico de la citología en pacientes con sospecha diagnóstica de GMSI.

Material y métodos: Los 662 aspirados realizados se han clasificado según sospecha diagnóstica y servicios que solicitan la prueba, analizando en cuántas de ellos se confirma el diagnóstico(Dg) y/o recaída de la enfermedad tras la revisión al microscopio de la extensión de MO.

Resultados: De los 662 pacientes estudiados 364 eran varones y 298 mujeres, de edad media 59,22 \pm 35,68 años. Las frecuencias de las principales sospechas diagnósticas y servicios solicitantes son:

- Citopenias (CP): 81 (12,2%); hematología (HM): 61 (10,8%); medicina interna (MI): 12 (2,4%); geriatría (GR): 5 (1,4%) nefrología (NF): 1 (1,1%); pediatría (PD): 1 (10%).
- Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI): 85 (12,8%); HM: 58 (10,3%); enfermedades infecciosas (EI): 2 (2,6%); MI: 20 (40%); NF: 4 (44,4%).
- Leucemia aguda (LA): 156 (23,6%); HM: 148 (26,2%); MI: 1 (2%); PD: 7 (70%).
- Linfoma (LF): 104 (15,7%); HM: 90 (16%); EI: 1 (14,3%); MI: 6 (12%); oncología (ON): 3 (60%).
- Leucemia mieloide crónica (LMC): 36 (5,4%); HM: 36 (3,4%).
- Leucemia promielocítica (LPA): 30 (4,4%); HM: 30 (5,3%).
- Mieloma múltiple (MM): 81 (12,2%); HM: 75 (13,3%); EI: 1 (14,3%); MI: 2 (4%); NF: 1 (14,3%).
- Trombocitosis (TBC): 18 (2,7%); HM: 25 (4,4%); MI: 2 (4%); ON: 2 (4%).
- Trombocitopenia (TBP): 18 (2,7%); HM: 11 (2%); EI: 1 (14,3%); MI: 1 (2%).
- Lesiones óseas (LO) HM: 5 (0,9%); MI: 2 (4%); ON: 2 (4%).
- Leucemia linfocítica crónica (LLC): 19 (2,9%); HM: 18 (3,2%); MI: 1 (2%).
- Otros: 22 (3,3%); HM: 12 (2,1%); EI: 2 (2,6%); MI: 3 (6%); GR: 1 (14,3%); NF: 1 (14,3%); ON: 2 (40%); PD: 2 (20%).

Tras analizar los resultados de la extensión de MO obtenemos los datos reflejados en la tabla.

Conclusiones:

1) Los servicios solicitantes mayoritarios son Hematología (85,19%) y MI (7,5%); las sospechas diagnósticas más frecuentes fueron GMSI (12,8%), y linfoma (15,7%).
 2) En el 55,3% de los casos (366) no se confirma la sospecha diagnóstica; en 21,5% (145) de los casos se obtiene un diagnóstico distinto al de sospecha.
 3) En nuestra población 16,4% de las sospechas diagnósticas de GMSI establece diagnóstico de discrasia de células plasmáticas o proceso linfoproliferativo, en su mayoría MM.

Sospecha diagnóstica	Confirma Dg	No confirma Dg	Otros Dg
CP: 81	7	4	70
GMSI: 85	14	65	6
LA: 156	41	96	19
LF: 104	14	74	16
LMC: 36	7	20	9
LPA: 30	6	24	0
MM: 81	21	56	4
TBC: 28	15	8	5
TBP: 18	11	4	3
LO: 9	5	4	0
LLC: 19	13	4	2
OTROS: 22	9	11	0

**HALLAZGOS EN MÉDULA ÓSEA EN LA
ESPLENOMEGALIA MALÁRICA HIPERREACTIVA**

Martín Hernández MP^[a], De la Vega E^[a], Navarro B^[a], Curiel C^[a], González I^[a], García M^[a], Puente S^[a], Subirats M^[a], Ramírez C^[a], Rivas P^[a], Benito JM^[a]
Servicio de ^[a]Hematología y Hemoterapia, ^[b]Enfermedades Tropicales, ^[c]Microbiología y ^[d]Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid

Pb-120

Introducción: La esplenomegalia malárica hiperreactiva (EHM), o síndrome de esplenomegalia tropical, aparece como consecuencia de una estimulación recurrente del sistema inmunológico por episodios repetidos de paludismo. El diagnóstico se basa en la presencia de esplenomegalia, elevación de IgM al menos dos desviaciones por encima de la media, presencia de anticuerpos anti-*Plasmodium*, exclusión de otra causa de esplenomegalia, respuesta favorable al tratamiento con antipalúdicos y residencia en área endémica de malaria. En estos pacientes es preciso hacer el diagnóstico diferencial con el linfoma esplénico de linfocitos vellosos (LELV) (clasificación FAB) o linfoma esplénico de la zona marginal (clasificación OMS), con el que guarda similitudes: se ha llegado a postular que, en zonas endémicas de paludismo, ambas comparten el mismo mecanismo etiopatogénico.

Material y métodos: Diseño del estudio: serie de casos recogidos desde junio de 2005 hasta mayo de 2008. Se extrajeron aspirados de médula ósea a pacientes procedentes en su mayoría de Guinea Ecuatorial que cumplían criterios de EMH. Las extensiones se tiñeron con May-Grünwald-Giemsa y el inmunofenotipo se realizó mediante citometría de flujo con citómetro Cyto-mics FC500 (IZASA).

Resultados: Se han estudiado 13 aspirados de médula ósea procedentes de 13 pacientes. En los 13 aspirados se ha objetivado presencia de plasmocitosis, 5,5% de media (3-9), con mayoría de células hiperestimuladas flameadas y células de Mott así como eosinofilia del 9% (6-25), siendo el resto de las series de morfología y número normal. No se demostró en ningún caso aumento de poblaciones de linfocitos B CD19+ o restricción de cadenas kappa o lambda. En un aspirado además se objetivó la presencia de tripanosomas, y en otro, de filarias.

Conclusión: El aspirado de médula ósea de los pacientes con EMH presenta morfología de patrón reactivo de infección crónica con plasmocitosis estimulada y eosinofilia. Dada la procedencia de estos pacientes debe descartarse siempre la presencia de parásitos en la médula ósea. La citometría de flujo contribuye junto con la citología al diagnóstico diferencial con el LELV.

**DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y MUTACIÓN MTHFR
EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS
DE MIGRAÑA CON AURA**

Tejedor A^[a], Iturbe T^[a], Pérez JA^[a], García MC^[a], Español JI^[a], Martínez A^[a], López MD^[a], Ibáñez J^[a]
Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Neurología. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena (Murcia)

Pb-121

Introducción: En la migraña con aura se ha descrito que la disfunción endotelial tendría un importante papel etiopatogénico, destacando la mutación del gen MTHFR como una de sus principales causas. Presentamos los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con esta patología a los que se les efectuó la determinación de la mutación MTHFR y de los niveles de homocisteína.

Material y métodos: Un total de 12 pacientes diagnosticados por el Servicio de Neurología de migraña con aura fueron estudiados en nuestro centro.

La media de edad de los pacientes remitidos fue de 25,3 años, con un claro predominio del sexo femenino (9 mujeres frente a 3 varones). Ninguna de las enfermas estudiadas era tomadora de anticonceptivos orales y todas ellas se hallaban en edad fértil. Dos casos eran fumadores moderados. El hermano de una de las pacientes presentaba un cuadro migrañoso similar.

Resultados: En 8 de los 12 enfermos estudiados se evidenciaron mutaciones del gen MTHFR tal y como siguen: dos homocigotos para C677T, un doble heterocigoto para C677T y A1298C que además presentó niveles altos de homocisteína, 3 heterocigotos para C677T, un heterocigoto para A1298C con hiperhomocistinemia y, finalmente, un doble heterocigoto para C677T y A1298C. Los pacientes con elevados niveles de homocisteína recibieron tratamiento oral con ácido fólico y complejo vitamínico B.

Conclusiones: A pesar de lo reducido de la muestra, nuestros resultados confirman la potencial implicación que las mutaciones en el gen MTHFR tendrían en la disfunción endotelial subyacente en la génesis de la migraña con aura, por lo que estimamos conveniente la realización sistemática de esta prueba en dicha entidad neurológica, máxime cuando los niveles altos de homocisteína constituyen un factor de riesgo trombotogénico modificable.

**EL POLIMORFISMO A147T DEL GEN del TAFI
Y EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Gutiérrez-Tous MR, Vilorio MM, Valdiviello A, Gil R, Almeida C, Fernández-Palacín A, Sainz I
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

Pb-122

Introducción: Los valores del antígeno del TAFI tienen una gran variabilidad individual, que no parece explicarse por factores medioambientales, y si podrían serlo por determinantes genéticos. Las conclusiones del estudio PRIME indican que los polimorfismos genéticos están fuertemente asociados con los niveles plasmáticos del TAFI. Para estos autores el genotipo del polimorfismo A147T parece ser responsable del riesgo para SCA mediado por TAFI.

Objetivos: 1) Determinar la prevalencia del alelo T homocigoto del polimorfismo 147 del gen del TAFI en un grupo de pacientes con SCA y en controles sanos. 2) Valorar el factor de riesgo para SCA que representa ser portador del alelo T del gen del TAFI.

Material y métodos: Pacientes: constituido por un grupo de 81 individuos menores de 75 años, supervivientes de un episodio de SCA; el diagnóstico se ha realizado en base a los criterios cardiológicos (descenso de ST y/o troponina > 1).

Controles: constituido por un grupo de 407 voluntarios sanos, en su mayoría donantes de sangre o aféresis, de similar edad y sexo; antes de dar su autorización para ser incluidos en el estudio, son informados al respecto por un médico; asimismo se constata que no han padecido ningún episodio de trombosis arterial o venosa.

La detección del polimorfismo del gen del TAFI A147 T se realiza por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en fase líquida, en tiempo real, adaptada y automatizada en termociclador LightCycler® (Roche Diagnostics).

Los datos han sido procesados en SPSS habiéndose realizado una estadística descriptiva de edad y sexo en ambos grupos; para comparar los porcentajes de la prevalencias del alelo T homocigoto en pacientes y controles, se ha empleado el test del chi cuadrado; se calculan intervalos de confianza al 95% para los resultados de las pruebas.

Resultados: En el grupo de pacientes 80,2% son hombres y 19,8% mujeres, la edad media son 50 años (24-74); en el grupo control el 66,6% son varones y el 33,4% hembras, la media de edad es de 39 años (22-73).

La prevalencia del alelo T homocigoto del polimorfismo 147 del gen del TAFI en el grupo de pacientes es de 17,8% y en los controles es de 9,0%, siendo la diferencia significativa p: 0,039. El riesgo estimado de SCA en relación a la presencia del alelo T homocigoto es OR 2,2 (1,09-4,37) veces más que un individuo no portador de este polimorfismo.

Conclusión: El alelo T homocigoto del polimorfismo 147 del gen del TAFI se relaciona con SCA con un factor débil.

Beca SAS 155/03.

**PLAQUETAS-ENDOTELIO,
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO
Y MARCADORES**

ALTERACIONES HEMORREOLÓGICAS EN EL PACIENTE OBESO. EFECTO DE LA ASOCIACIÓN AL SÍNDROME METABÓLICO

Pb-123

Vayá A¹, Solá E², Hernández-Mijares A³, Martínez-Triguero ML⁴, Martínez-Sales V⁵, Reganon E⁶, Vila V⁶, Corella D⁶
¹Unidad de Trombosis y Hemostasia. HU La Fe. Valencia. ²Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ³Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Epidemiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

Introducción: Las alteraciones hemorreológicas se han propuesto como mecanismos implicados en el estado protrombótico del paciente obeso, aunque se desconoce si tras esta relación subyace la obesidad o los factores de riesgo cardiovascular con frecuencia asociados a la misma (diabetes, dislipemia e hipertensión arterial). La mayoría de estudios se han realizado en pacientes con sobrepeso u obesidad grado I, existiendo escasos estudios en pacientes con obesidad mórbida.

Objetivos: Comparar el perfil hemorreológico: fibrinógeno (Fbg), viscosidad sanguínea (VS), viscosidad plasmática (VP), agregación eritrocitaria (AE), deformabilidad eritrocitaria (DE) y cociente colesterol/fosfolípidos (C/F) de la membrana eritrocitaria en pacientes obesos (índice de masa corporal [IMC] ≥ 35 kg/m²) y en un grupo control. Un segundo objetivo fue comparar estos parámetros reológicos en los pacientes obesos en función de la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 67 pacientes con obesidad grave o mórbida (51 mujeres, con edad de 34 ± 11 años, y se compararon con 67 controles normopeso (45 mujeres, 22 hombres). Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad orgánica, infecciosa o inflamatoria, historia de enfermedad cardiovascular o tromboembólica, o con factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, hipertensión arterial o dislipemia. Se determinó en ambos grupos Fbg (técnicas coagulométricas), VS (viscosímetro Brookfield), VP (viscosímetro capilar Fresenius), AE (agregómetros Myrenne y Sefam), DE (Rheodyn SSD) y C/F (aislamiento de membranas mediante criofractura). Se determinó en el grupo de casos la presencia de síndrome metabólico mediante los criterios ATP-III.

Resultados: Los pacientes obesos mostraron valores significativamente superiores de Fbg, VP y AE que los controles ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,01$, respectivamente). Tras ajustar por HOMA, Fbg y lípidos plasmáticos, las diferencias en VP entre casos y controles no alcanzaron la significación estadística. En cambio, para la AE las diferencias dejaron de ser estadísticamente significativas al ajustar por IMC o HOMA, pero no así tras el ajuste por Fbg o c-LDL. La DE fue significativamente menor en pacientes obesos con síndrome metabólico que en obesos sin dicho síndrome ($p < 0,01$). El C/F no mostró diferencias entre casos y controles, ni entre pacientes obesos con y sin síndrome metabólico.

Conclusión: Los pacientes obesos presentan un perfil hemorreológico alterado caracterizado por un incremento de Fbg, VP y AE. La presencia de síndrome metabólico en el paciente obeso se asocia a una disminución de la DE. El aumento de la AE parece deberse a la obesidad y a la resistencia insulínica, no asociándose a los niveles de Fbg ni lípidos plasmáticos; a su vez, la menor DE parece no depender de la composición lipídica de la membrana del hematíe sino también de la resistencia insulínica.

COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS PARA DETECTAR EL ANTICOAGULANTE LÚPICO

Pb-125

Llobet D, Vallvé C, Felices R, Santamaría A, Orantes V, Borrell M, Fontcuberta J
 Unitat de Hemostàsia i Trombosi. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción: Debido a la heterogeneidad del anticoagulante lúpico se recomienda realizar al menos dos métodos diferentes para su detección. El objetivo del estudio es comparar tres tests diferentes para determinar mejor su diagnóstico.

Material y métodos: Se estudiaron un total de 232 individuos con sospecha de anticoagulante lúpico o bien incluidos por estudio biológico de trombosis. Se estudiaron también 100 controles. **Método de Exner:** se mide el tiempo de coagulación en presencia de caolín y calcio del plasma del paciente diluido 1/5 y 1/10 con plasma control respecto al mismo plasma control. **Método de Russell (Life Diagnostics):** se mide el tiempo de coagulación activado por veneno de serpiente en presencia de fosfolípidos (a baja y alta concentración) y calcio. **Método de Sílica (IL):** se mide el tiempo de coagulación activado por sílica en presencia de fosfolípidos (a baja y alta concentración) y calcio. Se realizaron también los anticuerpos anticardiolipina y antifosfatidilserina (IgG y IgM) y antbeta-2 glicoproteína I (IgG y IgM) por ELISA.

Resultados: Se obtuvo un punto de corte con los controles de 1,45 para Russell positivos y 1,25 para Sílica positivos. De los 232 individuos estudiados, 41 eran positivos como mínimo por uno de los tres métodos; 30 eran positivos por Sílica, 20 por Russell y 22 por Exner. Once eran positivos por los tres métodos. La concordancia entre estos métodos fue como sigue:

Russell				Russell				Exner			
Sílica	-	+	total	Sílica	-	+	total	Russell	-	+	total
-	196	6	202	-	196	6	202	-	202	10	212
+	16	14	30	+	14	16	30	+	8	12	20
total	212	20	232	total	210	22	232	total	210	22	232

La concordancia entre Russell + y Sílica + era del 90,5%; entre Exner + y Sílica +, del 91,37%; y entre Exner + y Russell +, del 92,24%. Si realizamos el test de Russell y el de Sílica, detectamos el 87,8% del total de individuos positivos; entre Exner + y Sílica +, el 87,8%; y entre Exner + y Russell +, el 73,17%.

Conclusiones: Ya que los métodos de Sílica y Russell pueden automatizarse, creemos que la realización de estos dos tests están indicados para la determinación del anticoagulante lúpico.

PAPEL DE LA TROMBOELASTOGRAFÍA ROTACIONAL EN LA MONITORIZACIÓN DE PACIENTES HEMOFÍLICOS CON INHIBIDOR EN TRATAMIENTO CON FEIBA

Pb-124

García Rodríguez MJ, Rodrigo E, Salvatierra G, Kerguelen A, Míguez C, Huertas G, Sanz S, Álvarez MT, Martín Salces M, Quintana M, Jiménez Yuste V, Hdez. Navarro F
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: Una limitación de la utilización de FEIBA es la ausencia de métodos de laboratorio que permitan monitorizar la respuesta y su correlación clínica. Está descrita la utilidad de los tests de generación de trombina en la monitorización de FEIBA; sin embargo, la experiencia con roTEG es prácticamente inexistente.

Objetivo: Describir la utilidad de una modificación desarrollada en nuestro centro en la monitorización *in vitro* del tratamiento con FEIBA y su correlación con la clínica.

Material y métodos: Tromboelastógrafo (RoTem[®], Biometra). Tromboplastina: Thromborel (Siemens) a distintas diluciones (1/100, 1/1.000, 1/2.000, 1/5.000, 1/10.000) en *buffer* Veronal. **Técnica:** Modificación de la programación de vía extrínseca (xTEM[®]) en sangre total a las 2 h de su extracción mediante diluciones seriadas del activador. Determinación de CT, CFT, MCF AUC, MAXV y MAXV-T. **Pacientes:** **Caso 1:** Hemofilia A con inhibidor de alta respuesta que inicia tratamiento con FEIBA intravenoso (100 UI/kg/12 h) previo a colocación de catéter. Se extrajeron muestras basales, a los 15 minutos, a las 4, 24, 48, 72 y 96 h. A los 5 días la dosis se redujo (100 UI/kg/d) y se extrajeron muestras a las 24 y 48 h tras el inicio de la nueva pauta. **Caso 2:** Hemofilia A con inhibidor de alta respuesta en tratamiento con FEIBA intravenoso (100 UI/kg/12 h) por hematoma muscular. Se extrajeron muestras antes y a los 15 minutos de cada dosis, a las 48 y 96 h tras el inicio del tratamiento.

Resultados: **Paciente 1:** Tras la primera dosis, observamos cambios en los parámetros de roTEG con Thromborel 1/100 con respecto a la gráfica basal. A las 4 h y en la dosificación previa a la administración de la 3.ª dosis, esta dilución permitía continuar observando diferencias. Sin embargo, en las determinaciones posteriores fue necesaria una dilución mayor de Thromborel (1/5.000) para poder objetivar cambios en relación con un fenómeno aditivo del efecto hemostático de FEIBA. Asimismo, diluciones superiores (1/10.000) no permitían observar cambios. Clínicamente se objetivó respuesta. **Paciente 2:** Se objetivaron cambios en los parámetros de roTEG utilizando Thromborel 1/5.000 y 1/10.000. Hubo respuesta clínica al tratamiento. En ambos casos, la respuesta *in vitro* se correlacionó con respuesta clínica, permitiendo definir un patrón individualizado que establezca el nivel de efectividad clínica.

Conclusiones: Esta nueva técnica permite observar cambios en los parámetros de roTEG utilizando diferentes concentraciones de tromboplastina en función de la dosis total de factor administrada. Al inicio del tratamiento, diluciones 1/100 permiten observar respuesta, pero según se adiciona el efecto de FEIBA, son necesarias diluciones 1/5.000 o 1/10.000. Hasta ahora no se había descrito que el TEG permitiera predecir *in vitro* la capacidad hemostática del paciente tras la administración de FEIBA. Nuestra modificación permite observar este efecto, pudiendo correlacionar estos hallazgos con la respuesta clínica al tratamiento.

DIÁTESIS HEMORRÁGICA

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA CRÓNICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA**Pb-126**

De la Cruz F, Pérez de Soto I, Pérez Hurtado JM, Martínez Puentes ML, Urbano-Ispizua A
*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla*

Introducción: La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmune frecuente en la infancia, con una edad de presentación típica entre 1 y 7 años de vida, y sin diferencias entre ambos sexos. El 60-75% de los casos corresponden a una PTI aguda, aquellas con evolución menor a 6 meses. La PTI crónica es aquella de duración mayor a 6 meses. Parece deberse a una pérdida de la inmunotolerancia, formándose anticuerpos (de tipo IgG frente a glicoproteína IIb/IIIa y anti Ib/IX), frente a las plaquetas captadas por los receptores Fc-γR de los macrófagos siendo destruidas mediante fagocitosis. Las opciones de tratamiento son inmunoglobulina endovenosa, esteroides e inmunoglobulina anti-D, con eficacia similar en la PTI aguda. La PTI crónica presenta una refractariedad mayor al tratamiento, siendo la primera opción la esplenectomía con respuestas del 70-85%; se debe demorar pasados los 5 años de vida. Recientemente se están probando nuevas estrategias, como anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), con una tasa de respuesta aproximadamente del 50%, siendo una opción de tratamiento para aquellos pacientes en los que está contraindicada la esplenectomía, o bien la rechazan. Carecemos de estudios suficientes para recomendar rituximab en segunda línea de tratamiento.

Objetivos: Evaluar la eficacia, toxicidad y tiempo de duración de respuesta en los pacientes tratados con rituximab en segunda línea en la edad pediátrica.

Pacientes, material y métodos: Se analizaron prospectivamente 3 niños diagnosticados de PTI crónica (1 PTI crónica persistente y 2 PTI crónica recidivante). Las edades al diagnóstico fueron 2,5, 8 y 6 años. El tiempo de evolución hasta el inicio del tratamiento con rituximab fue de 18 meses, 5 años y 9 meses, respectivamente. Las líneas de tratamiento utilizadas anteriormente fueron: en el primero, gammaglobulina endovenosa, esteroides, erradicación frente a *H. Pylori* y anti-D y no se esplenectomizó por edad; en los otros 2 casos se utilizaron inmunoglobulina endovenosa y esteroides, sin realizar esplenectomía: en uno, por rechazo de la intervención, y en el otro por presencia de anticuerpos ANA+. El tratamiento con rituximab se realizó en dosis de 375 mg/m² por 4 dosis semanales consecutivas realizando profilaxis infecciosa con septrim, aciclovir y fluconazol. Se consideró respuesta completa el aumento del recuento plaquetario por encima de 150 × 10⁹/L, sostenido al menos 10 semanas consecutivas.

Resultados: Alcanzaron respuesta completa el 67% de los pacientes, con una mediana de seguimiento de 10 meses (6-12). El otro paciente no alcanzó respuesta alguna. No se observó toxicidad, efectos adversos relacionados con la infusión ni infecciones asociadas.

Conclusiones: 1) El tratamiento de la PTI crónica con Rituximab parece una alternativa segura y eficaz a la esplenectomía. 2) Hacen falta ensayos clínicos para establecer una indicación del uso de anti-CD20 previa a la realización de esplenectomía.

NEUTROPENIA TARDÍA (LATE-ONSET NEUTROPENIA) EN UN PACIENTE CON HEMOFILIA A MODERADA E INHIBIDOR TRATADO CON RITUXIMAB**Pb-128**

Bautista AM, Canaro M, Galmés B, Ballester C, Besalduch J
*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca*

Varón de 26 años de edad diagnosticado de hemofilia A moderada a los tres años tras hemartros en rodilla izquierda. Hasta los 20 años sufre hematomas esporádicos con una frecuencia inferior a uno por año, tratado con concentrados de factor VIII. En junio de 2007 sufre una caída, presentando hemartros en rodilla izquierda y gran hematoma retroperitoneal. Se administra FVIII a 50 UI/kg, persistiendo y aumentando el dolor, con progresión del hematoma retroperitoneal hasta el muslo. Se instaura pauta de tratamiento con FVIII a 8.000 UI/8 h, no respondiendo al mismo. Ante la sospecha de la presencia de un inhibidor, se inicia rFVIIa (Novoseven[®]) cada 4 horas, sin respuesta. Se confirma un inhibidor de alta respuesta con un título de 32,1 unidades Bethesda (UB)/mL y un patrón de reacción cinética compleja o de tipo II, caracterizado como Ig G anti-FVIII positiva para Ig G1 (5+/5+) y para Ig G4 (2+/5+). Ante la falta de respuesta al tratamiento se administra rituximab 375 mg/m²/e.v. semanal durante cuatro semanas; luego se instaura tratamiento con CCPA (FEIBA[®]) 6000/12 h junto con tratamiento rehabilitador. A las 10 semanas posteriores a las infusiones de rituximab (Mabthera[®]), presenta un cuadro de muguet oral sin fiebre, evidenciándose en el hemograma: leucocitos 3,14 × 10⁹; hemoglobina 15,2 g/dL; plaquetas 251 × 10⁹; recuento absoluto de neutrófilos (RAN): 0,1; linfocitos: 2; monocitos: 0,7; eosinófilos: 0,2; basófilos: 0. Bioquímica, normal. Se instaura tratamiento antifúngico y profilaxis antibiótica con levofloxacino; se realizan controles con hemogramas posteriores y se evidencia una recuperación superior a 500 neutrófilos a las 48 horas del diagnóstico, recuperándose posteriormente, si bien persiste a la fecha neutropenia leve con RAN: 3,2 (VN: 3,5-12).

Conclusiones: El tratamiento con anti-CD20 e inmunosupresores en pacientes con hemofilia A y presencia de inhibidores de alta respuesta es cada día más frecuente. La aparición de neutropenia tardía (*late-onset neutropenia*) es un efecto adverso muy poco frecuente que ha sido descrito en pacientes tratados con rituximab tanto en síndromes linfoproliferativos como enfermedades autoinmunes, a tener en cuenta.

AFIBRINOGENEMIA CONGÉNITA EN UN RECIÉN NACIDO CON HEMORRAGIA INTRACRANEAL**Pb-127**

Jiménez Segura R^a, Moreno de Gusmao B^a, Esteban I^a, Vila V^a, Roldán V^a, Herrera MP^a, Feliú J^a, Reganon E^a, Calavia J^a, Nájera M^a, Perera C^a, Rabasa MP^a
*Servicios de ^aHematología-Hemoterapia y ^bPediatría. Hospital de San Pedro. Logroño (La Rioja).
^cCentro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

Introducción: La AFC es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva y carácter homocigoto, con frecuencia asociada a situaciones de consanguinidad. Su clínica es muy heterogénea, desde sangrados mínimos a hemorragias catastróficas. La determinación de niveles de fibrinógeno (Ff) por método Clauss y el tiempo de trombina (TT) son los parámetros de referencia para el diagnóstico de sospecha, mientras que el estudio familiar y genético son necesarios para su confirmación. El tratamiento se basa en la administración de Ff para mantener niveles > 100 mg/dL.

Caso clínico: Varón recién nacido (RN) a término, de padres consanguíneos (primos hermanos). Cefalohematoma parietal por maniobras instrumentales, con Apar de 8-9. A las 66 horas de vida ingresa en UCI Pediátrica por progresión del cefalohematoma, clínica neurológica, tinte icterico y sangrado incoercible por venopunción, con datos de *shock* hipovolémico. En TAC se detecta hemorragia subaracnoidea y hematoma subdural, y analíticamente Hb: 4,4 g/dL y Plq: 51.000/mL, con tiempos de coagulación (TC) (TP, TTPA y TT) y Ff indetectables, que se atribuyen a coagulopatía de consumo secundaria al sangrado masivo. Tras expansión con SSF y transfusión de CH y PFC, Vit.K y FVIIr, se estabiliza al RN, objetivando un valor de Ff de 65 mg/dL (VN: 238-498) con normalidad del resto de los TC, que vuelven a ser indetectables 12 horas después. Ante la sospecha de un cuadro de Hipofibrinogenemia, se inicia la administración de Ff (Haemocomplettan[®]), en dosis inicial de 30 mg/kg e.v./12 h, con monitorización para ajuste a niveles plasmáticos > 100 mg/dL (dosis final de 150 mg/kg/24 h). Se consigue una buena evolución clínica y radiológica, con recuperación neurológica completa al alta (45 días de vida), con pauta de mantenimiento de 150 mg/kg e.v. semanales durante 2 meses. El estudio por análisis proteico ha mostrado ausencia de especies de Ff de alto y bajo PM, confirmado mediante estudio de cadenas (Aa, Bb, g). Ambos progenitores presentan hipofibrinogenemia, con concordancia entre niveles proteicos y funcionales. Está pendiente la realización del correspondiente estudio mutacional.

Conclusiones: La AFC es una entidad muy infrecuente, con incidencia exacta desconocida ya que se cree que muchos afectados mueren durante la gestación. La mayoría de las AFC son causadas por las mismas mutaciones que producen hipofibrinogenemia, pero en estado homocigoto.

El tratamiento con Ff consigue normalizar la coagulación de manera transitoria aunque suficiente para la resolución clínica de los episodios hemorrágicos. En nuestro caso la plasticidad neuronal del RN ha permitido que, a pesar de la gravedad del cuadro hemorrágico, no existan secuelas neurológicas aparentes.

La baja incidencia de este trastorno hace difícil dar recomendaciones en cuanto a tratamiento de mantenimiento, aunque la bibliografía revisada tiende a reservar la administración de Ff exclusivamente para sangrados activos y situaciones de alto riesgo hemorrágico.

PERSISTENCIA DE INHIBIDOR A TÍTULO ALTO EN PACIENTE CON HEMOFILIA A**Pb-129**

Sánchez Crespo A, Castellanos M, García Pérez MJ, Domínguez Cruz B, Giménez F, Clavero C, Torres N, Salgado W, Domínguez del Castillo I, Mellado A, Gracia A
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

Introducción: Paciente de 4 años de edad con hemofilia A en tratamiento con factor VIII recombinante (Kogenate[®]) a demanda. Desarrolló un inhibidor de alto título (de 70 unidades Bethesda), que se mantiene durante 12 meses. Precisa actualmente tratamiento con factor VII recombinante activado (FrVIIa) en profilaxis.

Caso clínico: El paciente presentó al nacer un hematoma periorbitario, por lo que fue remitido al Servicio de Hematología por sospecha de hemofilia, ya que además presentaba antecedente familiar de un tío materno con hemofilia A moderada en tratamiento a demanda con factor VIII plasmático (Fandhi[®]), por el momento sin inhibidor. Se realizó estudio de trombofilia y se diagnosticó de hemofilia A moderada (4% de FVIII) con presencia de mutación familiar (C 4372-4379. Ins A). Se comenzó con factor VIII recombinante a demanda; posteriormente, ante la frecuencia de las hemorragias, de predominio articular (principalmente, articulación metacarpo-falángica del 1.º dedo del pie izquierdo), se comenzó con profilaxis con el mismo factor. Tras 77 infusiones de éste se observó sangrado en relación con la implantación de catéter central (Port-A-Cath[®]) que no cedía con el tratamiento habitual. En estudio posterior se detectó un inhibidor de alta respuesta, por lo que se cambió el tratamiento a FrVIIa (NovoSeven[®]) a demanda. Posteriormente, ante la frecuencia de episodios hemorrágicos se inició tratamiento profiláctico en régimen diario (2,4 mg/día). En el momento actual, se ha controlado aceptablemente la clínica hemorrágica con esta pauta y continúa con un título alto de inhibidor similar al del diagnóstico.

Comentarios: La presencia de un inhibidor de alta respuesta es relativamente frecuente dentro de la población hemofílica; sin embargo, es menos habitual persistencia de alto título durante más de un año. Por otra parte, se plantea el problema del tratamiento, necesario para controlar la clínica, con FrVIIa, que no está exenta de riesgos y supone un alto coste hospitalario. Estamos de acuerdo que son necesarios estudios con más casuística para evaluar la mejor opción, tanto de tratamiento como de inicio de inmunotolerancia.

INMUNOTOLERANCIA DE RESCATE EN PACIENTE HEMOFILICO A GRAVE CON INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA TRAS FRACASO DE TRES INMUNOTOLERANCIAS	Pb-130
Quintana M, Álvarez MT, Jiménez V, Romero JA, Hernández F <i>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Centro de Coagulopatías. Hospital Universitario La Paz. Madrid</i>	
<p>Objetivos: Demostrar la eficacia de la inmunotolerancia de rescate en hemofílicos A con inhibidor refractarios a la ITT (Bonn).</p> <p>Material y métodos: Paciente de 15 años diagnosticado de hemofilia A grave (0%) a los dos años. Desarrolló inhibidor tras 10 administraciones de c. de factor VIII Múltiples sangrados articulares, musculares y de mucosas. Tratado habitualmente con c. de complejo protrombínico activado. Se le practican 3 ITT, con falta de respuesta en los tres casos. Las dos primeras se hicieron administrándole c. de factor VIII en dosis de 200 UI/kg/día. En la última se practicó rescate con 4 administraciones de rituximab en dosis de 375 mg/m²/semanal i.v. durante 4 semanas. En las tres ocasiones se suspendió el tratamiento a los seis meses por falta de respuesta ya que los niveles de inhibidor se mantuvieron por encima de los 100 UB.</p> <p>A los 15 años, debido a los graves cuadros hemorrágicos, se decide nueva inmunotolerancia de rescate con rituximab y traclimus junto con la administración de c. de factor VIII ricos en factor de von Willebrand. Previamente se sometió al paciente a cinco sesiones con columnas de absorción para hacer descender el inhibidor a 9 UB. Se practicó profilaxis infecciosa con Seprim® e inmunoglobulinas.</p> <p>Resultados: A los tres meses de iniciado el tratamiento desapareció el inhibidor y la recuperación del FVIII:C se normalizó, así como la vida media del factor administrado. El paciente pasó a tratamiento profiláctico administrándosele 50 UI/kg/48 horas. Continuará de forma indefinida con traclimus en dosis mínimas.</p> <p>Conclusión: En los pacientes hemofílicos con inhibidor de alta respuesta se aconseja inmunotolerancia de rescate con rituximab y traclimus; ante la falta de respuesta a la ITT, si los niveles fuesen superiores a 10 UB es aconsejable someter al paciente a sesiones, de columnas de absorción.</p>	

HEMOFILIA 'A' ADQUIRIDA: UNA FORMA GRAVE DE DIÁTESIS HEMORRÁGICA	Pb-132
Salvado R, Caetano G, Francisco L, Marques D, Gonçalves E, Fidalgo T, Martins N, Ribeiro ML <i>Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE (Portugal)</i>	
<p>Introducción: La hemofilia A adquirida es una rara y grave diátesis hemorrágica causada por el súbito desarrollo de anticuerpos que inhiben la actividad coagulante del factor VIII (FVIII). Se asocia a procesos autoinmunes, cáncer, embarazo o drogas, siendo idiomática en la mitad de los casos. Caracterizada por hemorragias subcutáneas y mucosas espontáneas, a veces catastróficas, se sospecha por TTPa prolongado y se confirma por la titulación de los anticuerpos neutralizantes del FVIII. Tratamiento con inmunosupresores y en hemorragias graves con <i>agentes de bypass</i>.</p> <p>Objetivos: Presentar una paciente con cuadro hemorrágico severo consecuencia de hemofilia A adquirida, así como su tratamiento y evolución.</p> <p>Caso clínico: Mujer, 75 años, con doble prótesis valvular mecánica cardiaca y fibrilación auricular, tratada con anticoagulantes orales (AO). El 12 de diciembre de 2007, durante unas vacaciones en el Caribe sufre cuadro de insuficiencia cardiorrespiratoria, vértigos y hemoptisis. Diagnosticada de neumonía lobar media, fue tratada con antibioterapia y sustituida la AO por heparina fraccionada (HBPM). A 23 de diciembre, ya con AO, en el vuelo de regreso a Portugal sufre grave caída tensional que motiva aterrizaje de emergencia en las islas Azores. Es hospitalizada por <i>shock</i> hipovolémico con hemorragia activa y hematoma retroperitoneal, de glúteos, sartorio y psoas iliaco izquierdos. Hemoglobina (Hb): 6,1 g/dL; plaquetas: 271 × 10⁹/L; INR: 1,2. Suspende AO y se administran en total 13 unidades de concentrado eritrocitario. El 13 de enero de 2008 es transferida a nuestro hospital; hemodinámicamente estable, presentaba hemoptisis, gengivorragias y melenas.</p> <p>Datos de laboratorio: Hb: 6,7 g/dL; TTPa (65°C/30"): FVIII (25%), FXI (57%). Pesquisa de inhibidores (tiempo 0 y post 2 h/37 °C) positiva, detectándose presencia de un inhibidor fuerte. Fueron evaluados los factores de la vía intrínseca con diluciones crecientes para atenuar el efecto del inhibidor. En la dilución 1/50 apenas el FVIII mantenía valores bajos, titulación (método Bethesda) 1,5 UB. Tratamiento y evolución: Inició, de inmediato, prednisona (1,5 mg/kg) y enoxaparina (40 mg/día). No sufrió otros eventos hemorrágicos severos; alta el 17 de febrero, asintomática, con niveles de FVIII de 53%. Cinco meses después continúa sin manifestaciones hemorrágicas, con niveles FVIII de 50% y título de inhibidor 2 UB. Mantiene tratamiento con prednisona (10 mg/día) y enoxaparina (40 mg/día). La pesquisa de factores etiológicos sigue siendo negativa.</p> <p>Conclusiones: La hemofilia adquirida debe ser sospechada ante el hallazgo de un TTPa prolongado y diátesis hemorrágica sin causa aparente. Los autoanticuerpos, debido a su cinética tipo 2, forman complejos (autoanticuerpo/FVIII) con un valor residual de FVIII que pueden dificultar la determinación exacta del título de inhibidor. Los eventos hemorrágicos son muchas veces graves, por lo que es esencial un diagnóstico precoz para posibilitar un tratamiento con la finalidad de suprimir el anticuerpo.</p>	

TRATAMIENTO DE INMUNOTOLERANCIA EN UN PACIENTE CON HEMOFILIA 'A' MODERADA Y DESARROLLO DE INHIBIDORES DE CINÉTICA COMPLEJA: A PROPÓSITO DE UN CASO	Pb-131
Bautista AM ^[a] , Galmés B ^[a] , Canaro M ^[a] , Ballester C ^[a] , Cortina V ^[b] , Besalduch J ^[a] <i>[a]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. [b]Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitario La Fe. Valencia</i>	
<p>Varón de 26 años y 90 kg de peso, diagnosticado de hemofilia A moderada a los 3 años, tratado hasta los 20 años con concentrados de factor VIII por hematomas esporádicos con una frecuencia inferior a uno por año. En junio de 2007 sufre una caída, presentando hemartros en rodilla izquierda y un gran hematoma retroperitoneal, por lo que se administra FVIII a 50 UI/kg/24 h. Al no objetivar respuesta, se instaura una pauta de tratamiento con FVIII 8.000 UI/3 h. Ante la sospecha de la presencia de un inhibidor, se inicia rFVIIa (NovoSeven®) cada 4 horas. Se confirma un inhibidor de alta respuesta con un título de 32,2 UB/mL y un patrón de reacción cinética compleja o de tipo II, caracterizado como IgG anti-FVIII positiva para IgG-1 (5+5+) y para IgG-4 (2+/5+). Se decide administrar rituximab 375 mg/m²/e.v. durante cuatro semanas, más CCPA (FEIBA®) 6.000 UI c/12 h, reduciéndose a las 4 semanas a días alternos y tratamiento rehabilitador. El test de Kasper resultó negativo y, al cuantificar los niveles de inhibidor con la técnica de Nijmegen, se obtuvieron títulos medibles de inhibidor no proporcionales a la dilución del plasma, que aumentaron al ir diluyendo la muestra del paciente. Se determinó una mutación genética en el exón 25 del gen <i>del</i> FVIII. Tras varias semanas de tratamiento de inmunotolerancia con 100 UI/kg/24 h (9.000 U) de rFVIII el título de inhibidor se mantiene en 0,47 UB/mL al día de la fecha.</p> <p>Conclusiones: Los inhibidores del FVIII con un patrón de reacción cinética compleja, no lineal o de tipo 2 suelen aparecer en pacientes con enfermedades autoinmunes y hemofilia adquirida y pueden presentarse en la hemofilia moderada con inhibidores. Las variantes de cadena pesada más frecuentes de estos anticuerpos son el subtipo IgG-4. Pensamos que el tratamiento de inducción a la tolerancia para la erradicación del inhibidor es la mejor alternativa terapéutica en pacientes con este tipo de inhibidor.</p>	

INHIBIDOR ADQUIRIDO DEL FVIII	Pb-133
Guerola DN, Bourgeois M, Medina L, Cuello R <i>Hospital Clínico Universitario. Valladolid</i>	
<p>Varón de 73 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, glaucoma y prótesis aórtica de Björk Shiley, en tratamiento habitual con Sintrom®, Digoxina®, Atacand®, Norvas®, Unidiamicon®. Se consulta en el Servicio de Urgencias por melenas de un mes de evolución, agregándose en los últimos 7 días astenia y disnea de moderados esfuerzos.</p> <p>Exploración física: ECOG 3. Palidez cutáneo-mucosa. Ruidos cardiacos arrítmicos. Tacto rectal positivo para melena. Resto, normal</p> <p>Análisis: VSG: 64; hemoglobina: 4 g; leucocitos: 9,3 × 10⁹/L (0 E, 0 B, 78 S, 16 L, 6 M); plaquetas: 210 × 10⁹/L. Bioquímica renal, hepática y proteinograma: normales. Hierro: 17 µg/dL; haptoglobina: 78 mg/dL; ferritina: 234,3 ng/mL. PCR: 54; CA 125: 84,5. Coagulación: INR 2,28, tras corrección con vitamina K. INR: 1,25; R-TTPa: 2,99; R-TTPa (ENF+TEST): 1,90; t. trombina, fibrinógeno y plaquetas: siempre normales. Factor VIII ≤ 1%, IX 49%, XI 37% XII 31%. FvWRCo > 195, FvWRAg > 200, inhibidor antifactor VIII > 20 UB, TTPa-LA: 4,29, TNP 50 s. Serología viral: negativa. Autoanticuerpos: negativos. Anticuerpos anticardiolipina: negativos.</p> <p>Pruebas complementarias: Gastroscopia: gastritis antral. Colonoscopia: hemorroides, pólipos y diverticulosis colónica. TAC cerebral-tóraco-abdominal: se descarta hemorragia cerebral, derrame pleural derecho con pequeños aumentos de densidad en el parénquima pulmonar subyacente. Hematoma intramucosal en pared abdominal izquierda sin apreciarse zona de sangrado activo actual. Gonartrosis bilateral sin hemartrosis.</p> <p>Evolución: Al ingreso en Medicina Interna se suprimió tratamiento con Sintrom y se indicó tratamiento con HBPm. Ésta fue suprimida el 18/01/08 por la aparición de múltiples hematomas de más de 10 × 10 cm. Además presentó alteración del estado de conciencia manifestado en agitación y desorientación. Para esa fecha se consulta al Servicio de Hematología, realizándose estudios ampliados que muestran un nivel de factor VIII ≤ 1%, y la presencia de un inhibidor de factor VIII de alto grado > 20 UB. El 27/01/08 se agrega fiebre, crepitanes bibasales y saturación 68% instaurándose tratamiento con antibioterapia. El 28/01/08 se inició tratamiento con rFVIIa (NovoSeven®) y Genoxal®, y con ellos se produce un ascenso progresivo de la hemoglobina. Finalmente el paciente fue <i>exitus</i> el 4/02/08 por <i>shock</i> séptico.</p> <p>Conclusiones: La presencia de inhibidores de aparición espontánea ocurre en un 40% de los casos y puede estar asociada (18%) a diversas enfermedades como conectivopatías, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores malignos, pánfagos, fármacos y estados posparto. Las consecuencias de este déficit oscilan desde hemorragias con riesgo vital hasta hallazgos casuales por el alargamiento del TTPa en pacientes asintomáticos.</p>	

PROFILAXIS DE SANGRADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND CON SINTOMATOLOGÍA SEVERA

Pb-134

Meschengieser SS^[a], Campregher HG^[a], Sánchez Luceros A^[a], Del Corral M^[b], Woods AI^[a], Grosso S^[a], Lazzari MA^[a]

^[a]Hemostasia y Trombosis. Instituto de Investigaciones Hematológicas. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. ^[b]Hematología Pediátrica. Policlínico Posadas. Buenos Aires

La profilaxis de sangrado es una medida habitual en pacientes con diagnóstico de hemofilia, pero es excepcional en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (VWD). En los últimos años se han reportado pacientes con VWD que por su sintomatología hemorrágica severa han ingresado en un protocolo de profilaxis con concentrado de factor VIII/von Willebrand (FVIII/VWF) dos o tres veces por semana, con buenos resultados.

Se reportan 2 varones de 5 años (LS) y 1 año y 8 meses (UM) con grave y persistente sintomatología. El primero tuvo 2 hemartrosis de rodilla derecha post-traumáticas y 1 espontánea de rodilla izquierda. Su historia incluye epistaxis bilateral recurrente, sangrado durante la dentición y hematomas. El segundo tuvo 2 epistaxis severas con *shock* hipovolémico y compromiso de vida durante la internación. Sus valores de laboratorio fueron: FVIII de 5 y 8%, VWFAg de 5 y 7% y VWFRCo no detectable en ambos casos. Sus esquemas terapéuticos fueron de 25 UI/kg 2 veces a la semana y llevan 6 meses de seguimiento con desaparición del sangrado.

El gasto del tratamiento, a diferencia de otros países con apoyo de la industria, ha sido financiado por el sistema sanitario estatal.

El objetivo de prevenir los sangrados mayores y de lograr una mejor calidad de vida ha sido alcanzado en estos niños por un tiempo aún breve, pero ello nos impulsa a la búsqueda de nuevos casos en nuestro registro de pacientes que puedan beneficiarse con este sistema de profilaxis.

TROMBOSIS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DEL rFVIIa EN SANGRADO MASIVO RESISTENTE A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Pb-135

Mingot ME^[a], Aragón-Manzanares R^[b], Martín-Cerezo A^[a], Medina-Arteaga A^[c], Álvarez-Montero A^[b], Fernández-Zamora MD^[b], Heiniger AI^[a]

^[a]Servicio de Hematología. ^[b]Unidad de Cuidados Intensivos. ^[c]Servicio de Anestesia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: La hemorragia masiva es una emergencia vital cuyo éxito terapéutico es tiempo-dependiente. Se estima que el 30-40% de las muertes por hemorragia masiva en pacientes politraumatizados son potencialmente reversibles. Nuestro objetivo es analizar los casos de hemorragia masiva resistente a tratamiento convencional que recibieron tratamiento con rFVIIa.

Material y métodos: Se diseñó una hoja de recogida de datos para evaluar a los pacientes ingresados en nuestro hospital con hemorragia masiva resistente a tratamiento convencional, que precisaron tratamiento específico, durante el periodo 2004-2008. Se recogieron ítems relacionados con la cantidad de productos transfundidos, uso de productos hemostáticos específicos (fibrinógeno, rFVIIa, vitamina K y antifibrinolíticos), parámetros hemodinámicos y analíticos, tiempos de diagnóstico y tratamiento, coagulopatía y complicaciones durante las primeras 24 h. Se analizaron las condiciones previas a la administración del factor VII recombinante según las recomendaciones de Martinowitz.

Resultados: Identificamos 14 pacientes con una mediana de edad de 50,5 años y una mortalidad al mes del 28%. La mediana del SOFA al ingreso fue de 9. La cantidad media de hemoderivados pre- y posproductos específicos fue: concentrados de hematías 13 y 4, plasma 1.446 mL y 591 mL, concentrados de plaquetas *random* 16 y 3. Al diagnóstico de hemorragia crítica el 82% presentaba coagulopatía, 43% *shock*, 71% hipotermia y 36% frecuencia cardíaca superior a 100 spm. El 71% presentó complicaciones tardías. Se administró fibrinógeno y vitamina K en el 29% y el 14% de los pacientes recibieron ácido tranexámico. El recalentamiento con manta térmica fue del 36%. Un 64% de los pacientes precisaron fármacos inotrópicos, un 79% vasoactivos y un 50% hemofiltración venosa continua. El rFVIIa se administró en todos los casos con una media de tiempo desde el inicio del sangrado de 16,5 h (rango: 120-2,5) y una media de dosis de 94 µg/kg (rango 137-69). El 29% de los pacientes, con un intervalo medio de tiempo de 5 horas, precisaron una segunda dosis media de 69 µg/kg. Previa a la administración de rFVIIa, un 43% presentaba Tª mayor de 36°C, un 92% pH mayor de 7,2, un 92% plaquetas superiores a 50 × 10⁹/L y un 86% fibrinógeno superior a 0,5 g/L. Encontramos una reducción significativa de las necesidades transfusionales. El 36% precisó tratamiento quirúrgico o endoscópico tras la administración de rFVIIa.

Conclusiones: La hemorragia masiva resistente a tratamiento convencional debe ser analizada para establecer puntos de mejora en el tratamiento multidisciplinar. El uso de rFVIIa reduce las necesidades transfusionales de estos pacientes.

DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂, HIPERHOMOCISTEINEMIA Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Pb-136

Remacha AF^[a], Souto JC^[a], Piñana JL^[a], Sardá MP^[a], Royo MT^[a], Carrascosa C^[b], Queralto JM^[b], Martí-Fabregas J^[c],

García-Moll X^[d], Canals C^[d], Fontcuberta J^[d]
^[a]Departamento de ^[a]Hematología, ^[b]Bioquímica, ^[c]Neurología y ^[d]Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La enfermedad tromboembólica (ETE) se ha relacionado con la presencia de aumento de la homocisteína (Hcy). Sin embargo, la disminución de la Hcy tras la suplementación oral con vitaminas no se acompaña de disminución de la ETE. Pocos autores han investigado la relación entre la vitamina B₁₂ (B₁₂) en pacientes con ETE.

Objetivos: Investigar la relación entre la vitamina B₁₂ y la ETE.

Metodología: Se realizó un estudio de casos con ETE (326, incluyendo 179 estabas arteriales y 147 episodios venosos) y controles (370) del mismo ambiente hospitalario. Además de los factores de riesgo clásico se incluyeron varios parámetros hematológicos, incluyendo la B₁₂ sérica, el folato eritrocitario (FOE) y la Hcy sérica. Se efectuó una medición del ácido metilmalónico (AMM), que se eleva sólo en el déficit de B₁₂, y se investigó la causa del déficit de B₁₂.

Resultados: La vitamina B₁₂ fue significativamente menor en los casos con ETE, tanto arterial como venosa. Se observó una B₁₂ < 200 pmol/L (B200) en 56 ETE (17,2%) (controles 6,2%) y < 150 (LB150) en 29 (8,9%) (controles 2,2%) (ambas diferencias p < 0,0001). En cambio, el FOE < 600 nmol/L sólo estaba presente en 7 ETE (2,1%). Se detectó hiper-Hcy en 86 ETE (26,4% frente al 12,4% de los controles). La disminución de la B₁₂ y/o la alteración de la función renal fueron la causa del hiper-Hcy en un 80% de ETE. La evaluación del AMM confirmó el déficit de B₁₂ en los casos con B₁₂ baja e hiper-Hcy. El estudio clínico puso de manifiesto que había una malabsorción de la vitamina B₁₂ en la mayoría de los casos con B₁₂ baja. El riesgo ajustado de ETE para la variable B₁₂ < 200 pmol/L fue de 3,1 (OR: 3,1; intervalo de confianza al 95%: 1,78-5,4). Ni la Hcy ni el FOE fueron significativos.

Conclusión: Un nivel bajo de vitamina B₁₂ es un factor de riesgo para la ETE. En muchos casos con ETE la hiper-Hcy se debe a un déficit de B₁₂ con/sin alteraciones renales. La malabsorción de vitamina B₁₂ es la causa más frecuente del déficit. Esta malabsorción de vitamina B₁₂ justificaría por qué la suplementación oral con vitaminas no afecta la enfermedad tromboembólica, aunque disminuya la cifra de Hcy, por efecto del folato.

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS FÉRRICOS Y LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA**Pb-137**

Remacha A^[a], Souto J^[c], Piñana J^[a], Sardà M^[a], Royo MT^[a], Carrascosa C^[b], Queralto JM^[b], Martí-Fabregas J^[a], García-Moll X^[d], Canals C^[a], Fontcuberta J^[a]
 Departamentos de ^[a]Hematología, ^[b]Bioquímica, ^[c]Neurología y ^[d]Cardiología.
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Un estudio de *linkage* en grandes familias demostró por primera vez una relación entre los niveles séricos de receptor soluble de la transferrina (RTF) y ETE. Estos resultados necesitan ser replicados en estudios observacionales de casos y controles. Otros autores han puesto de manifiesto una posible relación entre ETE y la sobrecarga férrica, evaluada mediante la ferritina sérica (Ft).

Objetivo: Evaluar la relación entre ETE y los parámetros férricos.
Metodología: Se realizó un estudio de casos con ETE (326, incluyendo 179 eventos arteriales y 147 episodios venosos) y controles (370) del mismo ambiente hospitalario. Además de los factores de riesgo clásico se estudiaron varios parámetros hematológicos, incluyendo los parámetros férricos entre ellos el RTF y la Ft.

Resultados: El RTF estuvo elevado significativamente en los casos con ETE (todos ETE $3,83 \pm 2,2$ mg/L, arteriales $3,7 \pm 2,4$ y venosos $3,9 \pm 1,9$) frente a los controles ($3,1 \pm 1,7$). Esta diferencia era incluso más significativa cuando se descartaban los casos con anemia o ferropenia (todos ETE $3,36 \pm 1,2$, arteriales $3,3 \pm 1,5$, venosos $3,5 \pm 1$ frente a $2,8 \pm 1,1$ de los controles). Lo mismo sucedía con la Ft (todos ETE 197 ± 223 µg/L, arteriales 220 ± 243 y venosos 169 ± 192) frente a los controles (142 ± 169). Esta diferencia siguió significativa cuando se descartaban los casos con anemia o ferropenia (todos ETE 203 ± 192 , arteriales 221 ± 200 , venosos 182 ± 181 frente a 120 ± 118 de los controles). El riesgo ajustado de ETE para RTF fue de 1,26 (OR: 1,26; IC 95%: 1,12-1,4. Eventos arteriales OR: 1,15; IC: 1,03-1,3. Eventos venosos OR: 1,2; IC 95%: 1,15-1,5), y para Ft, 1,001 (OR: 1,001; IC 95%: 1,0001-1,002). Cuando se descartaron los pacientes con anemia o ferropenia persistía su relación con la ETE, incluso el riesgo era mayor (RTF OR: 1,7; IC 95%: 1,34-2,1. Ft OR: 1,003; IC 95%: 1,001-1,004).

Conclusión: Este trabajo confirma la relación positiva entre ETE y el nivel de RTF, que es independiente del estado férrico. No existe una explicación clara para esta relación. También se ha comprobado relación con la cifra de Ft, aunque este riesgo es casi marginal.

ESTUDIO DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR Y LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE HOMOCISTEÍNA EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA**Pb-139**

Fernández Domínguez LM^[a], Martínez López R^[a], Maicas M^[b], Portero M^[b], Simarro E^[a], Gómez García J^[c]
 Servicio de ^[a]Análisis Clínicos y ^[b]Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción: La hiperhomocisteinemia está considerada como factor de riesgo de enfermedad vascular.

Objetivo: Determinar si existe relación entre el polimorfismo MTHFR C677T y las concentraciones plasmáticas de homocisteína en pacientes con enfermedad tromboembólica.

Materia: El grupo de estudio lo componen 190 pacientes, con una edad media de 56 años (intervalo: 15-92), sin problema cardiológico subyacente, y controlados en una única consulta centralizada en el Servicio de Hematología. El estudio incluye a 116 pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (TVP y/o TEP), 53 con accidente cerebrovascular (ACV), 10 con trombosis venosa superficial (TVS), 4 con trombosis venosa retiniana (TVR) y 7 con trombosis en otras localizaciones.

Las concentraciones de homocisteína se determinaron en plasma mediante inmunanálisis de fluorescencia polarizada (FPLA). El valor discriminante establecido en nuestro laboratorio fue 15 µmol/L. Para el polimorfismo MTHFR C677T, la técnica utilizada fue amplificación por PCR y detección de los alelos normal y mutado con SNUPE (*single nucleotide primer extension*).

Resultados: La concentración media \pm DE de homocisteína en todo el grupo fue $13,76 \pm 10,0$ µmol/L (varones: $14,0 \pm 7,71$ µmol/L; mujeres: $13,49 \pm 12,09$ µmol/L), y la frecuencia de mutación homocigota (TT), del 20,5%. Los valores de homocisteína en plasma de acuerdo con el genotipo (media \pm DE): *genotipo CT*: $13,27 \pm 9,73$ µmol/L, y *genotipo TT*: $15,66 \pm 11,03$ µmol/L. La media de las concentraciones de homocisteína en los 44 pacientes con valores elevados fue $24,28$ µmol/L (intervalo: 15,20-107 µmol/L). En el grupo con concentraciones fisiológicas de homocisteína (n: 146), la media fue $10,59$ µmol/L (intervalo: 3,94-14,80 µmol/L). De los 39 pacientes con genotipo TT, el 38,5% presentaron concentraciones de homocisteína superiores a 15 µmol/L, y el 61,5%, inferiores a este valor. En los 151 pacientes heterocigotos, los porcentajes son 19,2% y 80,8%, respectivamente.

Conclusiones: Se observa una discreta elevación de las cifras de homocisteína en los varones respecto a las mujeres, como está descrito en la literatura.

Asimismo, la media de las concentraciones de homocisteína es superior en el grupo TT en relación al grupo CT. El porcentaje de homocisteína por encima del valor discriminante es superior en los individuos homocigotos (38,5%) que en los heterocigotos (19,2%), de acuerdo con otros estudios.

Consideramos de interés realizar la determinación de homocisteína en pacientes con genotipo CT e incluirla en el estudio de trombofilia como prueba independiente.

NIVELES DE HOMOCISTEÍNA EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA SIN DEFECTOS TROMBOFÍLICOS**Pb-138**

Vayá A^[a], Gómez I^[a], Mira Y^[a], Ferrando F^[a], Plumé C^[a], Corella D^[b]

^[a]Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
^[b]Servicio de Epidemiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

Introducción: Estudios recientes cuestionan el papel de la hiperhomocisteinemia moderada como factor de riesgo independiente de tromboembolismo venoso (TEV), sugiriendo que la presencia concomitante de defectos trombofílicos sería la causa determinante de los eventos trombóticos. Los niveles de homocisteína, adicionalmente al genotipo de la MTHFR, están influenciados por los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico, que dependen de la dieta y varían en las distintas áreas geográficas. El papel de la hiperhomocisteinemia en la patogenia de la TEV ha sido escasamente evaluado en nuestro país y los resultados son contradictorios.

Objetivos: Analizar si en pacientes con TEV, en los que se ha excluido la presencia de defectos trombofílicos y en los que se han considerado los factores de riesgo cardiovascular, la hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo trombótico.

Pacientes y controles: De 2001 a 2005, se realizó el estudio de trombofilia (AT, PC, PS, protrombina G20210A, factor V Leiden, anticuerpos anticardiolipina y lupus anticoagulante) a 155 pacientes con un primer episodio de TEV diagnosticado con métodos objetivos. Adicionalmente se determinaron los lípidos plasmáticos, creatinina, glucosa y homocisteína. El grupo control estuvo constituido por 153 sujetos voluntarios comparables en edad y sexo. Dada la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en los niveles de homocisteína, éstos fueron considerados en ambos grupos. De los 155 pacientes 32 fueron excluidos por presentar algún defecto trombofílico.

Métodos: El estudio de trombofilia se realizó como en estudios previos (Vayá et al. Thromb Haemost 2006; 95: 618-24); la homocisteína sérica se determinó mediante inmunoensayo de polarización de fluorescencia, y los parámetros bioquímicos, colesterol, triglicéridos, glucosa y creatinina, en el autoanálizador DAX 72 (Bayer Diagnostics).

Resultados: Los niveles de homocisteína no mostraron diferencias al comparar casos y controles (p: 0,223). El porcentaje de diabéticos, hiperlipémicos y obesos era mayor en casos que en controles (p: 0,021, p: 0,003, p < 0,001, respectivamente). No se observaron diferencias en el porcentaje de sujetos con homocisteína > 15µM (hiperhomocisteinemia), 8,9% en casos y 7,2% en controles, p: 0,593; OR: 1,19; IC 95%: 0,47-3,05), tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular.

Conclusión: En pacientes menores de 55 años procedentes del área mediterránea española, la hiperhomocisteinemia no parece constituir un factor de riesgo trombótico independiente, por lo que no parece necesario incluir esta determinación en el screening trombofílico de rutina en esta población.

TROMBOFILIA EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR IDIOPÁTICO VERSUS ASOCIADO A FACTORES DE RIESGO**Pb-140**

Iruin G^[a], Uresandi I^[b], Cabriada V^[b], Ojinaga M^[b], Hernández L^[a], Uresandi A^[a], Puente M^[a], Marina N^[b], Quintana R^[a]

Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Introducción: Las alteraciones de trombofilia son en su mayoría un factor de riesgo independiente para la enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Sin embargo, en espera de estudios en marcha, no hay evidencias de su papel como modificador de la actitud terapéutica. Por ello, se debate en qué grupo el *screening* de trombofilia sería más eficiente, e incluso si es o no necesario. Pretendemos conocer en nuestro medio su prevalencia en pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) e identificar si en el subgrupo de los idiopáticos es más elevada que en los asociados a factores de riesgo.

Materia y métodos: **Cohorte de pacientes:** Todos los diagnosticados de TEP en nuestro hospital, de procedencia ambulatoria u hospitalaria, por angio-TC o gammagrafía pulmonar, según criterios de referencia, desde 1/3/2001 hasta 31/5/2007. **Criterios de inclusión:** Edad \leq 60 años, ausencia de cáncer y estudio de trombofilia realizado (AT, Prot C, Prot S, FV Leiden, FII 20210A, FVIIIc, AL y ACL). **Grupos:** *Grupo 1.º:* TEP desencadenados por factores de riesgo transitorios (cirugía o inmovilización), permanentes, o ETEV de repetición; *Grupo 2.º:* TEP idiopáticos. **Estadística:** Frecuencias, comparación de grupos: chi cuadrado y riesgo relativo.

Resultados: Total de pacientes 726, edad media 67 años (18-96), varones 339 (47%), mujeres 387 (53%). Pacientes de 60 o menos años sin cáncer 144. Estudio de trombofilia realizado en 118/144 (82%), en el *Grupo 1.º* TEP con factores de riesgo 73/118 (62%), y en el *Grupo 2.º* TEP idiopático 45/118 (38%). **Prevalencia global de trombofilia 32/118 (27%):** FII 20210A 16 pacientes, FV Leiden 4, mutación combinada FV y FII 3, déficit Prot S 4, aumento F VIIIc 4 y SAF 1. **Prevalencia de trombofilia en TEP asociado a factores de riesgo 12/73 (16%) y en TEP idiopático 20/45 (44%),** p: 0,001; RR: 2,7 (IC 95%: 1,4-4,9).

Conclusiones: 1) En nuestro medio, en pacientes de 60 o menos años, la asociación entre TEP idiopático y trombofilia es elevada, y casi 3 veces superior a la encontrada en TEP asociado a factores de riesgo desencadenantes. 2) La asociación entre trombofilia y TEP con factores de riesgo no es despreciable. 3) Estos datos de prevalencia, especialmente en TEP idiopáticos, no cuestionan en nuestro medio la realización del estudio de trombofilia.

NIVELES ELEVADOS DE FACTOR VIII Y HOMOCISTEÍNA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CON MUTACIÓN DEL GEN MTHFR **Pb-141**

Martínez López R^[a], Fernández Domínguez LM^[a], Maicas M^[b], Vicente L^[a], Portero M^[b], Gómez García JC^[b]
 Servicio de ^[a]Análisis Clínicos, ^[b]Hematología y Hemoterapia.
 Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Los niveles elevados de factor VIII:C se relacionan con incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) y con su recurrencia; asimismo, la hiperhomocisteinemia se considera un factor desencadenante de enfermedad vascular. Por ello, hemos realizado un estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados de trombosis y mutación del gen MTHFR C677T, valorando las cifras de factor VIII:C y homocisteína (Hcy), implicadas ambas en trombofilia.

Materiales: Se seleccionaron 189 pacientes (98 varones y 91 mujeres) con las características descritas (edad media: 56 años). La distribución de los eventos trombóticos en el grupo de estudio fue: 61,4% con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (TVP y/o TEP), 28% con accidente cerebrovascular (ACV), 5,3% con trombosis venosa superficial (TVS), 1,6% con trombosis venosa retiniana (TVR) y 3,7% con trombosis en otras localizaciones. Los niveles de factor VIII:C se determinaron en plasma mediante técnica coagulativa en un tiempo con reactivos Dade Behring, considerando el rango de referencia 60-150 UI/dL. Para el polimorfismo MTHFR C677T, la técnica utilizada fue amplificación por PCR, y detección de los alelos normal y mutado con SNUPE (single nucleotide primer extension). Por último, las concentraciones de Hcy se midieron mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIA) en plasma, y el valor discriminante del laboratorio fue 15 µmol/L.

Resultados: La concentración media ± DE del F-VIII:C fue 173,79 ± 69,66 UI/dL (rango: 61-348 UI/dL). El 52,4% de los pacientes (n: 99) tenían F-VIII:C elevado. La concentración media ± DE de Hcy en todo el grupo fue 13,79 ± 10,1 µmol/L. En relación con el polimorfismo C677T, 150 pacientes eran heterocigotos y 39 homocigotos. Los valores medios ± DE del F-VIII:C en función del genotipo han sido: genotipo CT: 171,44 ± 70,07 UI/dL, genotipo TT: 182,82 ± 68,21 UI/dL. Y los valores de Hcy (media ± DE): genotipo CT: 13,27 ± 9,73 µmol/L, y genotipo TT: 15,66 ± 11,03 µmol/L. Se obtuvieron resultados elevados para el F-VIII:C en 50% de los pacientes CT, y 61,5% de los TT; y Hcy > 15 µmol/L en 38,5% de los homocigotos, y 19,3% de los heterocigotos. Relacionando los valores de F-VIII:C (UI/dL) con la Hcy (µmol/L), obtenemos la siguiente tabla:

	F-VIII elevado
Hcy < 15 (n: 145)	71 (49%)
Hcy > 15 (n: 44)	28 (64%)

Conclusiones: Los valores medios tanto de Hcy como de F-VIII:C son discretamente superiores en el grupo TT. Considerando el genotipo, el F-VIII:C elevado, es más frecuente en homo que en heterocigotos, a pesar de la diferencia de casuística. El porcentaje de pacientes con Hcy por encima del valor discriminante es superior en individuos TT que en CT. Se han encontrado con más frecuencia cifras de F-VIII:C en pacientes con tasas altas de homocisteína (ver tabla), lo que sugiere que el riesgo de trombosis en estos sujetos puede depender de los niveles de F-VIII:C y/o de que exista una interacción entre ambos.

ANTICUERPOS ANTIPROTROMBINA. A PROPOSITO DE UN CASO CLINICO **Pb-143**

Caetano G^[a], Marques D^[a], Carvalho C^[a], Rezende T^[a], Pimenta R^[a], Fidalgo T^[a], Salvado R^[a], Martins N^[a], Ribeiro ML^[a]
^[a]Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. (Portugal)
^[b]Hospital Santo André. Leiria (Portugal)

Introducción: Los autoanticuerpos dirigidos contra la protrombina (FII) se asocian a hemorragia súbita, severa o fatal. Surgen, normalmente, en el contexto de enfermedades autoinmunes, infecciones o ingestión de fármacos. Los anticuerpos son heterogéneos y pueden dirigirse sólo contra protrombina o para fosfatidilserina/complejo protrombínico. Actúan por mecanismo "no neutralizante", por aumento del aclaramiento de los complejos anticuerpo-factor, o "neutralizante", por proteólisis del factor o formación de complejo protrombina/anticuerpo/antiprotrombina III. Se diagnostican por un test de anticoagulante lúpico positivo, tiempo de protrombina (TP), tiempo-tromboplastina parcial (TTP) prolongados, y niveles de FII bajos; pesquisa de inhibidor positiva (test de mezcla) e identificación del anticuerpo antiprotrombina. En niños, la mayoría de los casos son tras infección vírica, transitorios y de resolución espontánea.

Objetivos: Presentar una paciente con un cuadro hemorrágico en consecuencia de un anticuerpo antiprotrombina, su tratamiento y evolución.

Caso clínico: Niña de 7 años, previamente sana, sin historia hemorrágica. Enviada del hospital local, el 15/3/2008, por hemorragia activa gingival sin extracción dentaria. Pródromos de gastroenteritis aguda.

Datos de laboratorio: Hb 9,0g/dL, plaquetas 420 × 10⁹/L, ANA positivo con patrón mosqueado. Las otras investigaciones se presentan en la siguiente tabla:

	TP (s)	TTP (s)	Tmist (s)	AL ratio	FII (%)	FV (%)	FVII (%)	FX (%)	FVIII (%)	FIX (%)	FXI (%)	FXII (%)
15/3/08	28	111	Pos	Pos (++)	< 1	70	78	64	85	32	32	44
21/4/08	13	63	Pos	Pos (+)	95	153	120	91	120	93	101	123

(Tmist: test de mezcla; *metodología sustratos cromogénicos.)

Los niveles bajos de los factores IX, XI y XII son debidos a la interferencia de los anticuerpos anti-fosfolípido.

Tratamiento y evolución: Inicialmente se intentó inducir hemostasia local con Spongostan® y ácido ε-aminocaproico (EACA), sin resultado. Posteriormente se administró PFC, EACA i.v. de 8/8 h, y se realizaron procedimientos hemostáticos locales en los periodos de hemorragia activa. Experimentó mejoría progresiva sin hemorragias desde el 7.º día y un mes después los niveles de FII son normales.

Conclusiones: Los anticuerpos antiprotrombina son muy raros, pero deben ser investigados en pacientes con niveles de FII muy bajos sin historia hemorrágica previa. En este caso, el cuadro hemorrágico se asoció a una gastroenteritis y el anticuerpo regredió espontáneamente, como se ha descrito en la mayoría de los casos. El diagnóstico precoz evita medidas iatrogénicas innecesarias.

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE NIVELES DE FACTOR VIII Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. RESULTADOS DE UN CENTRO **Pb-142**

Guillén M, Fernández-Mosteirín N, Torres M, Salvador-Osuna C, Padrón N, Godoy A, Soria B, Sevil F, Lucía JF, Giral M
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Los niveles elevados de factor VIII (FVIII) suponen un importante factor de riesgo en el desarrollo de eventos trombóticos, siendo varios los estudios epidemiológicos que han mostrado que niveles elevados de FVIII incrementan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE).

Objetivos: Analizar las variables demográficas y características clínicas de los pacientes diagnosticados de ETEV, así como valorar su correlación con los niveles de FVIII.

Pacientes y métodos: Se revisaron la historia clínica y estudio de trombofilia realizado a los pacientes diagnosticados de ETEV en nuestro centro entre enero de 2007 y enero de 2008. Se recogieron variables demográficas y clínicas (sexo, edad, diagnóstico), así como factores de riesgo de trombofilia congénitos y adquiridos que incluían la determinación de niveles de FVIII (se consideraron como niveles elevados de FVIII las determinaciones superiores a 150%).

Resultados: Se revisaron los datos correspondientes a 81 pacientes (39 varones/42 mujeres) con una mediana de edad de 62 años (rango: 17-92). El diagnóstico fue de trombosis venosa profunda (TVP) en 62 pacientes (76,5%), tromboembolismo pulmonar (TEP) en 11 (13,6%) y TVP+TEP en 8 (9,9%). 35 pacientes (43,2%) (21 mujeres/14 varones) presentaron niveles de FVIII superiores al 150%. 10 pacientes presentaron cirugía previa como desencadenante (5 con niveles de FVIII elevados), 5 inmovilización previa (3 con niveles de FVIII elevados) y 3 tuvieron lugar en el puerperio (niveles de FVIII normales). En el grupo de pacientes con niveles elevados de FVIII ningún paciente presentó factores de riesgo de trombofilia congénita, 3 pacientes presentaron obesidad y 1 toma de anticonceptivos orales. Todos excepto 4 pacientes recibieron tratamiento anticoagulante oral; de ellos, 3 (8,6%) recidivaron, presentando uno de los pacientes cirugía como desencadenante previo y en 2 casos con niveles de FVIII normalizados a los 2 y 4 meses de la suspensión del tratamiento anticoagulante. Dentro de este grupo se realizó un nuevo corte: FVIII 150-184% (21 pacientes: 14 mujeres/7 varones) y FVIII 185-200% (14 pacientes: 7 mujeres/7 varones), observándose un predominio de ETEV en mujeres fundamentalmente de edad superior a 60 años en el grupo de FVIII 150-184% (10 mujeres frente a 5 varones).

Conclusiones: Acorde a los datos obtenidos en nuestra serie, parece existir un predominio de niveles de FVIII elevados en mujeres de edad superior a 60 años, aunque dicho predominio desaparece cuando se consideran niveles de FVIII superiores a 185%. Asimismo, la incidencia de recidiva de ETEV en pacientes con niveles de FVIII elevados representa un porcentaje considerable de pacientes en nuestra serie. No obstante, siguen siendo necesarios estudios más amplios que contemplen otros aspectos (p. ej., haplotipo de FVIII) para determinar la actitud profiláctica y/o terapéutica a seguir en estos pacientes.

NIVELES DE ACTIVIDAD PROCOAGULANTE ASOCIADA A FACTOR TISULAR CIRCULANTE EN PATOLOGÍAS DE ELEVADO RIESGO CARDIOVASCULAR **Pb-144**

Hernández MR^[a], Navalón F^[a], López-Vílchez I^[a], Guasch E^[b], Heras M^[b], Reverter JC^[a], Gastó C, Bosch X^[b], Escolar G^[a]
^[a]Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. CDB. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona. ^[b]Servicio de Cardiología. ICT. Hospital Clínic. Barcelona. ^[c]Servicio de Psiquiatría. ICN. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: El factor tisular (FT) está sobreexpresado en las lesiones ateroscleróticas y ha sido implicado en el desarrollo de complicaciones trombóticas. Se ha sugerido que sería necesario un aporte de FT externo a la pared vascular a través de FT circulante (FTc) que facilitarían la propagación y la consolidación del trombo. Hipotéticamente, el FTc estaría elevado en los grupos de pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

Pacientes y métodos: Evaluamos la actividad procoagulante asociada a FTc en muestras de sangre de donantes sanos y grupos de pacientes con riesgo cardiovascular confirmado: a) con depresión mayor; b) con diferentes grados de insuficiencia renal; y c) con diabetes o intolerancia a la glucosa.

Resultados: En los pacientes con depresión mayor los niveles de FTc en el momento del diagnóstico fueron de 118,2 ± 21,3 pg/mL, siendo similares a los niveles en individuos sanos (155,4 ± 20,9 pg/mL). Los niveles de FTc en estos pacientes disminuyeron progresivamente, alcanzando diferencias significativas a los 6 meses de tratamiento (41,5 ± 8,8 pg/mL; p < 0,005). La actividad del FTc en pacientes con insuficiencia renal leve que habían sufrido accidentes isquémicos era de 104,8 ± 21,4 pg/mL en el momento del ingreso, se reducían hasta los 90,5 ± 15,7 pg/mL al alta y llegaban hasta 60,1 ± 46,6 pg/mL a los 3 meses de tratamiento. Los niveles de FTc en pacientes urémicos en diálisis eran de 62,9 ± 13,5 pg/mL. En los pacientes diabéticos, los valores al ingreso alcanzaban los 131 ± 27,5 pg/mL, pasando a 136 ± 34,2 pg/mL en el momento del alta y alcanzando los 115 ± 39,3 pg/mL a los 3 meses. Estos últimos valores estaban significativamente elevados (p < 0,01) con respecto a los pacientes sin diabetes (respectivamente: 49,8 ± 10,5; 60 ± 15,1; y 44 ± 9,5 pg/mL), pero dentro de los márgenes de normalidad en individuos sanos.

Conclusiones: Los niveles de FTc en sangre total en grupos de pacientes con elevado riesgo cardiovascular fueron similares a los detectados en individuos sanos. Los niveles de FTc se redujeron en los pacientes sometidos al control médico-farmacológico de su patología. El FTc está distribuido en diferentes compartimentos (leucocitos, plaquetas, microvesículas y soluble en plasma). Estudios adicionales deberán determinar si la actividad del FTc está más asociada al compartimento celular o al plasmático, y cuál de éstos aumenta riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

<p>SÍNDROME DE SNEDDON: ¿UNA ENFERMEDAD SISTÉMICA DIFERENCIADA?</p> <p>Romero MM^[a], Jiménez R^[a], Garrido R^[b], Bengochea ML^[a], Rodríguez Hernández C^[b], De Cos Höhr C^[a], Rodríguez Martorell FJ^[a]</p> <p>Servicio de ^[a]Hematología e ^[b]Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz</p>	<p>Pb-145</p>
<p>Introducción: El síndrome de Sneddon es un cuadro caracterizado por <i>livedo reticularis</i> fija o racemosa junto a lesiones cerebrovasculares. Asociadas al mismo se han descrito: migraña, fenómenos tromboembólicos extracerebrales, lesiones valvulares cardíacas, lesión renal, pérdidas fetales, trombopenia autoinmune y poliartralgias, con positividad ocasional de anticuerpos antinucleares y/o antifosfolípido. Su incidencia estimada es de 4 casos/millón habitantes/año, pero quizás esté infradiagnosticada. Aunque de origen autoinmune, su etiopatogenia concreta no se conoce, teniendo una historia natural muy característica, que permite proponerla como una entidad clínica diferenciada. Presentamos un caso de larga evolución controlado en nuestro servicio.</p> <p>Caso clínico: Mujer de 41 años remitida a Nefrología en 1993 por hipertensión arterial e insuficiencia renal (IR) leve. Biopsia renal con lesiones mínimas e inmunofluorescencia negativa. Coexistían <i>livedo reticularis</i> en abdomen y MMII, y migrañas; en la RMN, pequeños focos isquémicos a nivel frontal derecho y en la circunvolución poscentral izquierda junto a atrofia cortical, por lo que se inició AAS. <i>A posteriori</i> se añadieron: trombopenia autoinmune (de carácter crónico y buena respuesta a corticoides), anemia leve y afectación cardiológica con pericarditis y doble lesión mitral con aurícula izquierda dilatada (se cambió AAS por acenocumarol). Recientemente ha llegado a IR terminal que requiere hemodiálisis y ha sufrido un cuadro de ileitis de posible origen isquémico. El estudio de autoinmunidad mostró varios autoanticuerpos (anticardiolipina-IgG, antilisosomales, antinucleares a títulos crecientes con especificidad para SSB y, ocasionalmente, para DNADs), pero sin patrón específico. Las diferentes lesiones órgano-específicas aparecieron de forma progresiva durante varios años, pese al tratamiento antitrombótico (AAS, ACO) y esteroideo (diagnóstico diferencial con LES y síndrome antifosfolípido), proponiéndose el uso de ciclofosfamida.</p> <p>Comentario: Esta paciente refleja claramente la evolución natural del cuadro: inicio con <i>livedo reticularis</i> y lesiones cerebrales, posteriores citopenias periféricas que responden bien a corticoides y lesiones órgano-específicas a pesar de dicho tratamiento. Pese a la positividad de ANA y AAF, no cumple criterios ARA de LES, y la lesión progresiva de órganos semeja un SAF catatrófico pero de evolución mucho más lenta y progresiva. Esta evolución peculiar permite sugerir que se trata de un cuadro autoinmune sistémico diferenciado, cuya etiología y posibles marcadores específicos de laboratorio aún no se conocen y que requiere un tratamiento inmunosupresor intenso para evitar lesiones orgánicas irreversibles.</p>	

<p>MODELO DE CONTROL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL, DESCENTRALIZADO, EN CONEXIÓN ON-LINE, ENTRE ESPECIALISTA HOSPITALARIO Y CENTROS DE PRIMARIA, EN EL HOSPITAL COMARCAL DE INCA</p> <p>Romero P^[a], Guanyabens C^[a], Caparrós M^[a], Ribot M^[a], Seguí R^[a], Calderón D^[a], Simó M^[a], González JM^[a], Cañellas R^[a], Sansó FS^[a], Capó FS^[a], Moragues MA^[a]</p> <p>Servicio de ^[a]Hematología y ^[b]Enfermería de Áreas Básicas. Hospital Comarcal de Inca (Mallorca)</p>	<p>Pb-147</p>
<p>Introducción: El incremento en el número de pacientes anticoagulados y la masificación de la atención hospitalaria ha llevado a la descentralización de la consulta de tratamiento anticoagulante oral (TAO) en la mayoría de las regiones del país. En nuestro hospital, de reciente apertura, optamos por un modelo de descentralización de todos los pacientes anticoagulados, con un sistema <i>on-line</i> y de coordinación entre especialistas a nivel hospitalario y enfermería de las áreas básicas.</p> <p>Descripción y métodos: El hospital comarcal de Inca, en Mallorca, se inauguró en febrero de 2007, dando cobertura sanitaria a una población de referencia de unas 135.000 personas, distribuidas en 26 áreas básicas. Las primeras visitas de TAO o pautas de heparina para intervenciones quirúrgicas de pacientes anticoagulados son las únicas que requieren el desplazamiento del paciente al centro hospitalario para valoración por el Servicio de Hematología. El resto de TAO se realiza <i>on-line</i> y en coordinación con la enfermería de las áreas básicas. El control de INR se realiza en el área básica por enfermería mediante punción capilar (coagulómetro Coagucheck XP Plus y XS, Roche). Esta punción capilar se realiza tanto en pacientes ambulatorios, que se desplazan al área básica, como en enfermos que requieran el desplazamiento de la enfermera a su domicilio. La enfermería introduce el resultado del INR, así como si ha existido alguna incidencia, en la ficha del paciente del programa informático (TAOnet, Roche). El sistema informático permite una comunicación <i>on-line</i>, recibiendo de forma inmediata los resultados del INR en el centro hospitalario, así como visualizar si existe algún comentario de enfermería. Una vez revisada la ficha y el INR, desde Hematología del hospital se introduce la pauta del paciente, que –también de forma inmediata– se recibe en el área básica, donde se imprime y se entrega la hoja del TAO al paciente.</p> <p>Actualmente, después de 6 meses de funcionamiento al 100%, es decir, supervisando todas las áreas básicas, controlamos unos 1.300 pacientes de forma rutinaria, de 26 áreas básicas, que realizan el control capilar en horario de mañana, de lunes a viernes, con una media de 4-5 centros de área básica por día.</p> <p>Conclusiones: En nuestra experiencia existe una clara mejoría de la calidad asistencial de los pacientes, no sólo por la proximidad a las áreas básicas, sino también por la inmediatez de la obtención de la pauta. El hecho de que el control se realice desde los especialistas del hospital permite además un seguimiento permanente (ambulatorio o hospitalización) del TAO, así como de sus posibles modificaciones. Queda pendiente por cuantificar, en cuestionarios de satisfacción, la opinión de los pacientes, aunque éstos subjetivamente reconocen el beneficio que representa la proximidad a su domicilio, la no masificación hospitalaria, el control capilar y la inmediatez del resultado.</p>	

<p>TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA TIPO II: A PROPOSITO DE UN CASO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICA</p> <p>Gaona M, De Vicente P, Álvarez R, Casanova F, Santoro T, Ramos-Sánchez N, García-Fernández M</p> <p>UCI Pediátrica. Complejo Asistencial de Burgos</p>	<p>Pb-146</p>
<p>Introducción: La trombocitopenia es un episodio común en el contexto de la Unidad de Cuidados Intensivos, documentándose hasta en el 40%. La evaluación sistemática de la etiología de la trombocitopenia es esencial para una correcta identificación y tratamiento de la causa. Aunque la sepsis y la hemodilución son las etiologías más comunes en cuidados intensivos, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) causada por AC activadores plaquetarios que reconocen complejos de heparina/PF4 debe ser considerada.</p> <p>Paciente y métodos: Niña de 5 años que ingresa en cuidados intensivos por <i>shock</i> séptico que precisa soporte ventilatorio y hemodinámico con aminas y tratamiento antibiótico. Hemograma: leucocitosis con neutrofilia con anemia N-N sin alteraciones morfológicas y trombopenia comprobada moderada 60.000 sin clínica hemorrágica. Estudio de coagulación y dímeros D, normales. Se cataloga la trombopenia como multifactorial (sepsis, hemodilucional y/o farmacológica), no precisando tratamiento. Al sexto día se nos comunica mayor grado de trombopenia y la existencia de datos clínicos y ecográficos de trombosis ileofemoral arterial. Se revisan tratamientos recibidos y se evidencia la presencia del uso de heparina sódica no fraccionada para mantenimiento de catéter femoral. Ante la sospecha de TIH tipo II se solicita test ID antiheparina/PF4 (Gel Card, Diamed), siendo positivo 4+ y confirmándose diagnóstico de sospecha TIH. Se suspende uso de heparina y se inicia tratamiento de inmediato con lepirudina en dosis de 0,15 mg/kg/hora (función renal normal) para mantener ratio TPTA en 1,5-2 con resolución cuadro trombótico y normalización de la cifra plaquetaria > 100.000 en ocho días.</p> <p>Conclusiones: 1) El diagnóstico de trombocitopenia es complejo en el contexto del paciente en cuidados intensivos por su carácter multifactorial. 2) Se precisa un alto índice de sospecha ante pacientes con trombocitopenia que desarrolla trombosis y debe buscarse contacto con heparina sódica no fraccionada incluso en dosis bajas utilizadas para el mantenimiento de catéteres y realizar las pruebas diagnósticas de TIH. 3) Dado su carácter trombótico, la detección temprana de TIH y la rápida sustitución de la heparina por un inhibidor directo de la trombina (lepirudina) reduce los riesgos tromboembólicos y su morbimortalidad.</p>	

Índice de autores

Abad A	PO-201	Alonso D	PO-017, PO-224,	Aranbarri S	PO-102	Balasch J	PO-282
Abad L	CO-150, CO-151		PO-227, Pb-006	Aranda P	CO-101	Balda I	CO-151, PO-272,
Abella E	COS-020, CO-071,	Alonso E	PO-074, PO-144	Arbesú I	SP-008		PO-285, PO-302
	CO-074, CO-087,	Alonso J	COS-018, Pb-026	Arbona C	PO-064	Ballester C	PO-036, PO-062,
	PO-114, Pb-057	Alonso JJ	PO-112, PO-130,	Arce O	PO-102, PO-195, PO-300		PO-149, Pb-128,
Abellán A	COS-014, CO-121		PO-165, Pb-055	Arcos MJ	PO-029, PO-050,		Pb-131
Abizanda G	SP-002	Alonso JM	CO-049, CO-056,		PO-266, PO-271	Ballester S	PO-138
Abradelos M	PO-283		PO-093, PO-186,	Ardanaz M	PO-074	Ballesteros I	PO-121, Pb-031
Abrams K	CO-100		Pb-040	Ardanaz MT	COS-009, Pb-101	Ballesteros M	PO-096, PO-098
Abreu M	PO-213, Pb-110	Alonso N	PO-080B, PO-090,	Arefi M	COS-018	Balsalobre P	PO-042, PO-048,
Abrisqueta P	SP-004, COS-020,		PO-094, Pb-043	Arenillas L	SP-005, CO-082,		PO-052, Pb-016,
	COS-041, CO-007,	Alonso Fernández A	PO-016		PO-074, PO-122		Pb-060
	PO-104, PO-141	Altè A	SP-001	Ares C	Pb-030	Bandrés E	SP-002
Abuín I	Pb-082	Altisent C	PO-246	Arias J	PO-032	Bañas H	PO-003, PO-179,
Acedo A	PO-227	Álvarez A	CO-071, PO-110,	Arias-González L	CO-116		PO-266, PO-271
Aceves Luquero C	CO-116		PO-114	Arilla MJ	PO-095, PO-166	Bañas Llanos MH	PO-029
Achaerandio MA	PO-216,	Álvarez I	COS-017, CO-087	Ariza A	PO-133	Barado J	PO-195
	Pb-115	Álvarez MC	PO-229	Arizt G	CO-101	Barba P	COS-046, CO-107,
Adansa JC	PO-013	Álvarez MT	COS-027, CO-153,	Armellini A	PO-013		PO-036, PO-045,
Afonso Martín JL	Pb-032		CO-154, PO-234,	Aman M	CO-090, CO-095,		PO-056, Pb-018
Agirre X	SP-002		PO-251, PO-261,		PO-063, PO-184,	Barbado MV	CO-099, PO-061,
Aguado B	CO-103, PO-159,		Pb-124, Pb-130		Pb-019, Pb-020		Pb-023, Pb-024
	PO-166	Álvarez R	PO-209, Pb-146	Aroca CV	Pb-108	Barberà A	Pb-080
Aguado C	PO-293, PO-299	Álvarez Larrán A	COS-045,	Arranz E	SP-005	Barbolla L	PO-207
Agudo A	PO-249		CO-074, CO-081,	Arranz R	CO-076, PO-113	Barbón M	PO-074
Aguilar C	PO-166, PO-250,		CO-082, CO-083,	Arriaga P	CO-089	Barbosa I	PO-059, Pb-010
	PO-254		Pb-057	Arriba F	COS-040, CO-070,	Barbosa N	PO-146, PO-150
Aguilar Guisado M	PO-055	Álvarez-Fernández S	PO-147		CO-124	Bárcena P	COS-010
Aguirre A	Pb-101	Álvarez-Montero A	Pb-135	Arribas M	PO-060	Barcenilla J	Pb-116
Aguirre C	PO-112, PO-130,	Álvarez-Montero L	Pb-112	Arrizabalaga B	PO-006, Pb-038	Barchín MJ	PO-242
	Pb-055	Álvarez Nuño R	Pb-093	Arroyo JL	Pb-022	Bardan D	COS-023
Akin C	COS-017	Álvarez-Rivas MA	CO-102	Arroyo-Pardo E	PO-014	Bárez A	CO-049, CO-056,
Aláez C	PO-113	Álvarez Twose I	CO-088, SP-006	Artells R	PO-104		PO-186, PO-227
Alba J	PO-110	Alves Pereira A	PO-007	Artola MT	PO-044	Bargay J	SP-003, CO-057,
Alba García P	PO-14	Amat P	PO-054, PO-082	Asensio A	PO-166		CO-062, CO-127,
Alberca I	COS-015	Amela Bernat J	PO-103	Asinari M	CO-049, CO-056,		PO-028, PO-068,
Albero MP	PO-085	Amela J	PO-089, PO-199,		CO-064, PO-186		PO-075, PO-125
Albízua E	COS-032, PO-066,		PO-278, Pb-098	Askari E	PO-022, PO-276,	Baró C	CO-114
	PO-088, PO-091,	Amian A	COS-012, PO-163,		Pb-117	Baro J	CO-097, PO-047, PO-053
	PO-092		Pb-050	Atadja P	CO-053	Baró T	PO-122
Albizua Q	CO-079	Amigo ML	COS-040, CO-056,	Atutxa K	Pb-063	Barrachina B	Pb-101
Albo C	Pb-030		CO-070, CO-124,	Aulés A	PO-200, Pb-072	Barragán E	CO-112, PO-183,
Albors M	PO-025, PO-031,		PO-067, PO-071,	Aulés Gavín O	PO-291		PO-192, PO-193
	PO-142, Pb-008		PO-186, PO-222, Pb-028	Ausina V	PO-223	Barranco C	PO-127
Alcalá A	PO-162, PO-215	Amigo V	CO-110, PO-192,	Avello AG	PO-292	Barreira R	PO-175
Alcalá Muñoz A	COS-034,		PO-193	Aventún A	CO-080, PO-144,	Barreiro E	PO-079, Pb-055
	CO-126, PO-270,	Amor MA	PO-142, Pb-008		Pb-046, Pb-083	Barreiro G	PO-112, PO-130,
	Pb-009, Pb-039,	Amunárriz C	Pb-022	Ávila A	PO-059, Pb-010		PO-165
	Pb-047	Amutio E	PO-037, PO-229	Ayala F	COS-014, CO-121	Barreiro Miranda E	PO-153
Alcañiz M	COS-033	Andía E	Pb-020	Ayala R	COS-032, PO-066,	Barrenetxea C	CO-092
Alcoceba M	CO-049, CO-056,	Andrade A	PO-173		PO-079, PO-088,	Barrio S	COS-032
	CO-064, PO-028,	Andrés C	PO-301		PO-091, PO-283	Barrios M	COS-023, PO-027,
	PO-186	Andreu EJ	PO-085	Ayats J	PO-184		PO-213, Pb-110
Aldaz R	Pb-111	Andreu R	PO-132, PO-169	Ayats R	PO-095, PO-144	Bastida P	CO-091, PO-230,
Alegre A	COS-033, CO-064,	Anguita E	CO-115, PO-009	Aymerich M	CO-111, SP-004		Pb-025
	CO-103, PO-012,	Anguita J	PO-048	Azevedo J	PO-136, PO-140,	Bastos M	PO-217
	PO-159, PO-166	Anguita Arance M	PO-270,		Pb-044	Battle FJ	PO-142, Pb-008
	PO-225, PO-226		Pb-009,	Aznar E	PO-174	Battle J	CO-151, PO-025,
Alfonso P	PO-086		Pb-039, Pb-047	Aznar JA	CO-150, CO-151,		PO-031, PO-243, PO-260
Algara P	Pb-108	Ansó V	PO-166		PO-246, PO-252,	Battle M	PO-023, PO-069,
Algarra AL	CO-058, PO-041,	Antigüedad R	PO-044		PO-257		PO-218, Pb-056
Algarra L	Pb-069, Pb-109,	Antolino MJ	PO-008	Aznar-Salatti J	PO-208, PO-258	Bautista AM	PO-036, PO-062
	Pb-119	Antón AI	COS-028, COS-036,	Azqueta C	Pb-080		PO-149, Pb-128,
Alkorta A	PO-044		CO-135, CO-136, CO-146,	Bach V	SP-001		Pb-131
Almagro M	PO-162		CO-156, CO-158, PO-137	Baeza Richer C	PO-014	Bautista G	COS-048, CO-096,
Almasy L	CO-141	Antón MP	CO-101, PO-001	Baiget M	SP-001		PO-057, PO-058, Pb-021
Almeida C	Pb-122	Aragonés-Manzanares R	Pb-112,	Bailén A	COS-023	Bayés-Genís A	PO-001
Almeida H	Pb-044		Pb-135	Bajo R	PO-080B, PO-090, Pb-043	Beà S	COS-009
Almeida J	COS-010, CO-060,	Aragues P	PO-006, Pb-038	Bal F	PO-110	Belilty M	PO-301
	CO-088	Arambarri S	PO-037	Balagué O	COS-009	Bellas C	CO-088, PO-194
Almenar L	COS-038, PO-240	Aranaz P	PO-188, PO-189,	Balanzategui A	CO-049, CO-056,	Bello JL	PO-012, PO-093,
Alonso A	PO-287		PO-190, PO-191		CO-064, PO-186		PO-094, PO-125, Pb-082

Bello T	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255, PO-259, PO-263, PO-264	Blanquer M	PO-178	Caballero Gómez M	Pb-032, Pb-059	Cánovas A	PO-112, PO-130, PO-165, PO-166, Pb-055
Bellosillo B	COS-045, CO-081, CO-082, CO-083, CO-084, CO-087, CO-117, PO-074, PO-122	Blásquez B	PO-195	Caballero Losada MC	Pb-032	Cantalapiedra A	PO-170, PO-219, PO-220
Belmonte M	PO-149	Blázquez C	Pb-036	Caballero-Velázquez T	CO-104, PO-167	Canteras M	PO-154, PO-155
Beltrame L	PO-285, PO-302, Pb-045	Blesa A	PO-080B, PO-090, Pb-043	Cabanas A	Pb-007	Canut A	PO-216, Pb-115
Beltrán A	Pb-106	Boixadera J	CO-062	Cabanas B	Pb-007, Pb-030	Cañellas R	Pb-147
Beltrán S	PO-204, -081, Pb-104	Bolufer P	CO-050, CO-112, PO-183, PO-192, PO-193	Cabañas V	PO-178, PO-210	Cañete N	CO-075, PO-126
Beltrán de Heredia JM	PO-037, PO-095, PO-102, PO-195, PO-300	Bonafonte E	PO-200, PO-291, Pb-072	Cabello A	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255	Cañigral Ferrando G	PO-103
Benavente C	CO-120, PO-009	Boqué C	PO-080	Cabello P	Pb-085, Pb-087	Cañigral G	PO-089, PO-119, PO-199, PO-278, Pb-098
Benavente Y	CO-073	Bordeje L	PO-218, PO-223	Cabezón M	PO-065, PO-76, PO-184	Cañizo C	PO-050
Bendandi M	PO-131	Borrego D	PO-170	Cabezudo E	CO-090	Cañizo MC	CO-101
Bendaña A	PO-093, PO-094	Borrego Dorado I	CO-072	Cabrera A	Pb-075, Pb-112	Caparrós I	PO-160, Pb-070, Pb-086
Benedit P	Pb-056	Borrell M	PO-274, PO-288, Pb-125	Cabrera C	PO-029, PO-271	Caparros M	Pb-147
Beneitez D	Pb-005	Bosch Benítez JM	Pb-059	Cabrera I	PO-152	Capelo R	PO-004, PO-007
Benet C	CO-110	Bosch F	SP-004, COS-020, PO-116, PO-139, PO-141, Pb-061	Cabrera JR	COS-048, CO-096, PO-057, PO-058	Capó FS	Pb-147
Benet I	CO-090, PO-064, PO-082, PO-138	Bosch J	PO-106, PO-107, PO-182	Cabrera R	PO-046, Pb-021	Carbonell D	PO-148, Pb-081
Bengochea ML	PO-295, PO-307, PB-003, PB-145	Bosch JM	Pb-032	Cabrera MC	PO-154, PO-155	Carbonell F	COS-020, CO-65
Bengoetxea E	CO-062, PO-044	Bosch M	CO-128	Cabrera V	Pb-140	Cardesa R	PO-017
Benito JM	Pb-120	Bosch R	CO-073	Caetano G	Pb-132, Pb-143	Cardoso MJ	PO-011
Benito L	PO-101	Bosch X	Pb-144	Calabuig M	COS-043, PO-054, PO-064	Carmona F	PO-029, PO-266, PO-271, PO-282
Benito R	COS-019, COS-039, CO-113, PO-123, PO-187	Botelho-Moniz E	PO-011	Calabuig S	PO-089	Carmona M	PO-038
Benlloch A	PO-204, Pb-104	Boto N	PO-088	Calasanz MJ	SP-002, SP-005, COS-009, CO-112, PO-188, PO-189, PO-190, PO-191, Pb-082	Carpio C	COS-011, Pb-029
Bentahar A	PO-202	Bourgeois M	Pb-133	Calavia J	Pb-127	Carpio N	CO-089
Bento C	PO-004, PO-006, PO-007, PO-010, PO-092, Pb-006, Pb-044	Branca R	PO-059	Calbacho M	Pb-040, Pb-073	Carrancio S	CO-099, PO-061, Pb-023
Bento MJ	Pb-010	Branco A	PO-010	Calderón D	Pb-147	Carrasco M	PO-205
Berenguer J	PO-048	Breña BS	Pb-108	Calero M	PO-164, Pb-035 Pb-053, Pb-118	Carrascosa C	Pb-136, Pb-137
Berenguer M	PO-008, PO-033, PO-034, PO-178, PO-210, PO-256	Breña J	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255	Callao V	PO-198, Pb-089	Carrascosa T	Pb-063
Berenguer T	PO-76	Briñón JG	CO-099, PO-061, Pb-023	Calle C	CO-079, CO-127	Carrera D	CO-061, CO-063
Bergón E	PO-176	Briones J	COS-046, CO-080, PO-024, PO-045, PO-056, Pb-017, Pb-018, Pb-062	Calle M	PO-173	Carrera MD	CO-110
Bergua JM	CO-051, PO-003, PO-029, PO-266, PO-271	Brito ML	PO-290	Callejas C	PO-280	Carreras E	SP-004, COS-029, COS-041, COS-042, CO-092, CO-094, CO-138, PO-040
Berlanga JJ	SP-003, CO-057	Briz A	COS-018	Callejas M	PO-022, Pb-117	Carrero A	Pb-009
Bermejo B	PO-039	Brosa M	Pb-068	Callejas-Valera JL	CO-116	Carretero F	Pb-034
Bermejo N	PO-029, PO-266, PO-271	Bruguera J	CO-074	Callis M	PO-227	Carrillo A	PO-211, PO-212, PO-221, PO-222, Pb-012
Bermúdez A	CO-092, CO-097, PO-019, PO-047, PO-053, Pb-022	Brugués R	Pb-079	Calumtía MJ	PO-156	Carrió A	COS-009, CO-055, CO-093, CO-111
Bernal T	CO-049, CO-056, CO-127, PO-186	Brunet S	SP-003, COS-029, COS-046, CO-050, CO-054, CO-057, CO-080, CO-093, CO-094, PO-024, PO-045, PO-056, PO-068, PO-075, Pb-017, Pb-018	Calvo JM	PO-166, PO-182	Carrión R	PO-048
Bernardo A	PO-206	Brunso L	PO-268	Camacho MC	Pb-059	Cartier J	COS-048, PO-046, Pb-021
Bernaudo D	PO-238	Buelga JA	Pb-096	Cámara C	CO-103	Carvalhois A	PO-059, Pb-010
Bertina RM	COS-016	Bueno J	SP-003, COS-011, CO-054, CO-057, PO-068, Pb-029	Cámara R	CO-092	Carvalho C	PO-173, Pb-143
Besalduch J	CO-054, CO-057, CO-061, PO-036, PO-062, PO-068, PO-075, PO-149, Pb-128, Pb-131, SP-003	Bui A	SP-008, CO-141, PO-288	Camós M	CO-055, CO-093, PO-141, PO-144, Pb-061, Pb-062	Casablanca O	PO-148
Besses C	COS-045, CO-071, CO-074, CO-081, CO-082, CO-083, CO-084, CO-087, CO-117, PO-095, PO-114, Pb-057	Buño I	PO-042, PO-048, PO-052, PO-096, PO-098, Pb-016, Pb-041, Pb-060	Campilho F	PO-059	Casado F	CO-061
Bibiloni L	PO-062	Bureo E	SP-005, PO-053	Campistol JM	CO-119	Casado LF	CO-079
Bladé J	COS-041, COS-042, CO-061, CO-062, CO-063	Burgaleta C	CO-079, PO-070, PO-095, PO-164, PO-172, PO-179, Pb-035, Pb-053, Pb-118	Campo E	COS-009, CO-055, CO-077, CO-093, CO-111, CO-114, PO-116, PO-141, Pb-061	Casado MS	PO-080B, PO-090, Pb-043
Blanchard MJ	Pb-040, Pb-073	Burón D	PO-206	Campo JT	PO-017, PO-072	Casals FJ	PO-238
Blanco B	CO-101, CO-104, Pb-024	Bustamante E	Pb-100	Campos A	PO-059, PO-160, Pb-010, Pb-086	Casanova B	CO-098
Blanco J	PO-219, PO-220	Bustamante-Aragonés A	CO-149	Campos R	PO-257, Pb-036	Casanova F	PO-209, Pb-146
Blanco JF	CO-099, Pb-023	Bustelos R	PO-091, PO-283	Campregher HG	Pb-134	Casanova M	PO-166, Pb-037
Blanco-Vaca F	CO-141	Bustins A	Pb-033	Canales M	CO-078, PO-111, PO-125, Pb-051	Casaño J	COS-030
Blangero J	CO-141	Caballero D	COS-029, CO-076, CO-078, PO-125, Pb-011	Canales MA	CO-076, PO-135, PO-161, PO-217, Pb-052, Pb-058, Pb-071	Cascales A	COS-014, CO-121, PO-049, Pb-097
		Caballero F	Pb-056	Canals C	COS-013, CO-061, Pb-136, Pb-137	Castañeda M	PO-060
		Caballero MD	CO-069, PO-050, PO-111, PO-123,	Canaro M	PO-036, PO-246, Pb-128, Pb-131	Castaño V	Pb-048, Pb-090
		Caballero T	COS-018, Pb-019, Pb-026	Candela MJ	COS-014, Pb-097	Castañón S	PO-022, PO-078
				Canet MC	PO-028	Castellà D	COS-021
				Cannata-Ortiz J	PO-113	Castellanos M	Pb-129
				Cano H	CO-084, CO-143, PO-137, Pb-065	Castelló R	PO-231
				Cano ML	Pb-109	Castellón MI	Pb-075
				Cano T	PO-089	Castilla C	COS-024, COS-040, CO-108
						Castilla-Llorente C	CO-100, PO-051
						Castillo E	Pb-117
						Castillo J	CO-129, CO-130, PO-267, Pb-109
						Castillo N	Pb-029
						Castillo R	Pb-075
						Castro M	Pb-007

Castro P	PO-181	Cordón L	CO-089	De Lisa E	CO-050	Díez-Martín JL	PO-042, PO-048, PO-052, PO-096, PO-098, PO-279, PO-303, PO-304, Pb-016, Pb-021, Pb-034, Pb-041, Pb-060
Cavazzini F	CO-067	Corella D	Pb-123, Pb-138	De Miguel D	PO-070, PO-164, PO-179, Pb-035, Pb-053, Pb-118	Digón J	PO-247
Cebeira MJ	Pb-095	Cornudella R	PO-291	De Oña R	PO-108	Doggen CJM	COS-016
Cebollero A	COS-047, CO-125	Corral J	SP-007, COS-015, COS-028, COS-036, CO-084, CO-136, CO-140, CO-142, CO-143, CO-144, CO-146, CO-147, CO-158, PO-279	De Pablos JM	Pb-074	Domingo A	COS-009, PO-074, PO-144, PO-171, PO-233, Pb-077
Cedeño R	Pb-083	Correa MA	Pb-036	De Paz F	CO-062, CO-079, CO-080, PO-095, PO-135, PO-157, PO-161, PO-217, Pb-048, Pb-051, Pb-071, Pb-090	Domingo E	PO-063
Cejalvo MJ	PO-132, PO-169	Corte JR	PO-248	De Sanjosé S	CO-073	Domingo M	PO-001
Cela E	PO-005	Cortés C	Pb-063	De Santis Scoccia C	Pb-009	Domingo-Domenech E	CO-073, PO-129, Pb-058, Pb-066
Centellés M	CO-139	Cortés JR	Pb-078	De Vicente P	PO-209, Pb-146	Domínguez B	PO-162, Pb-129
Cerezueta P	PO-072, Pb-027	Cortés MA	PO-074	De Vico G	CO-051, PO-018, PO-031, PO-110, PO-142, Pb-008	Domínguez D	PO-76, PO-184
Cervantes F	PO-081	Cortina VR	CO-150, CO-151, PO-246, Pb-131	Debén G	CO-051, PO-018, PO-031, PO-110, PO-142, Pb-008	Domínguez I	PO-106, PO-107
Cervera J	SP-005, CO-112, PO-074, PO-077, PO-183, PO-192, PO-193	Cosín R	CO-157, PO-231	Deguchi H	COS-026	Domínguez ML	PO-080B
Cervera M	COS-011	Costa D	COS-009, CO-111	Del Águila-Fernández I	PO-245	Domínguez del Castillo I	Pb-129
Cervera R	PO-281, PO-282	Costa Pinto J	PO-243	Del Barco E	PO-013	Donato E	PO-089, PO-103, PO-119, PO-199, PO-278, Pb-098
Cervero C	Pb-038	Costa T	PO-173, PO-202	Del Campo R	PO-028	Dos Santos MJ	PO-216, Pb-115
Cerveró J	CO-063	Coucelo M	PO-092, PO-136, PO-140, Pb-044	Del Cabo E	COS-018	Duarte J	CO-103
Cesar J	PO-292	Crespo MD	Pb-114	Del Cañizo MC	CO-099, CO-104, PO-061, PO-081, Pb-023, Pb-024	Duarte M	PO-092, PO-136, PO-140, PO-175
Cevadilha G	PO-010	Cruz G	CO-099, Pb-023	Del Castillo S	PO-081, PO-160, Pb-086	Duarte R	CO-054, CO-092, CO-094, PO-068
Chacón A	COS-012, PO-163, Pb-050	Cruz Hernández JJ	PO-013	Del Corral M	Pb-134	Duarte RF	CO-090, CO-095, PO-184, Pb-019, Pb-020
Chamorro C	Pb-096	Cuadrado MÁ	CO-097	Del Cura JL	PO-102	Dueñas A	PO-170
Chen X	PO-147	Cuadrón MD	PO-286	Del Moreno Castillo P	PO-016	Dueñas AB	PO-219, PO-220
Chica E	PO-101	Cuartero M	PO-148	Del Rey A	Pb-081	Dueñas M	PO-037, PO-229
Chillón M.ªC	CO-064	Cuello R	PO-170, Pb-095, Pb-133	Del Rey M	COS-039, PO-187	Durack L	CO-100
	CO-049, CO-056, CO-118, PO-186, Pb-024	Cuenca J	CO-123, Pb-002, Pb-103, Pb-107	Del Río J	PO-018	Durán JM	PO-084
China A	Pb-040, Pb-073	Cuesta MA	COS-023, PO-162	Delgado E	PO-080B, PO-090, Pb-043	Durán M	PO-162
Chirivella M	CO-157, PO-231	Cuevas Ruiz B	Pb-093	Delgado F	Pb-036, Pb-088	Durán MA	PO-036, PO-074, PO-149
Cibeira MT	COS-041, COS-042	Cuneo A	CO-067	Delgado I	PO-292, Pb-040, Pb-073	Durán Nieto MS	Pb-009, Pb-039, Pb-047
Cid AR	PO-252	Curriel G	Pb-120	Delgado J	COS-020, COS-046, CO-080, PO-024, PO-045, PO-056, Pb-017, Pb-018, Pb-068	Durán Suárez JR	Pb-005
Cigudosa JC	SP-005	Cushway T	Pb-011	Delgado M	CO-118, Pb-112	Durão J	PO-173
Cisneros A	PO-065	Cusidó L	PO-148	Díaz Beyá M	CO-077	Echevarría ML	PO-300
Cisneros Herreros JM	PO-055	Dapena JL	CO-091, PO-230, Pb-025	Díaz Cremades JM	Pb-032, Pb-059	Echeverría P	PO-243
Civeira I	PO-226	Davies FE	CO-059	Díaz de Heredia C	CO-091, PO-230, Pb-025	Echeverría V	PO-096, PO-098
Cladera A	PO-028	De Andrés A	PO-032	Díaz J	PO-093, PO-094, Pb-082	Eduardo J	PO-004
Clapés V	PO-063	De Arriba F	COS-024, CO-061, CO-062, PO-049, PO-154, PO-155, PO-211, PO-212, PO-221, PO-222	Díaz JA	CO-078	Egurbide I	PO-044
Clari MA	PO-054	De Blas Orlando JM	PO-002	Díaz M	PO-036	Elduayen R	PO-080B, PO-090, Pb-043
Clavel JM	PO-089	De Cos C	CO-143, PO-295, PO-307, Pb-003, Pb-145	Díaz ME	PO-080B, PO-090, Pb-043	Elez C	PO-022
	PO-199, PO-278, Pb-098	De la Banda E	PO-063, PO-144	Díaz T	PO-104	Elicegui L	CO-075, PO-139, Pb-033
Clavero C	Pb-129	De la Cámara R	COS-029	Díaz Varela N	PO-032	Elknaichi F	PO-016
Clemente C	PO-172	De la Cruz F	Pb-027, Pb-126, PO-038, PO-055	Díaz-Beyà M	CO-055, CO-093, Pb-061	Elorza I	CO-091, PO-230, Pb-025
Climent F	PO-129	De la Cruz-Morcillo MA	CO-116	Díaz-Mediavilla J	CO-056, PO-186	Elosegi A	PO-074
Clopés A	CO-095	De la Fuente A	PO-039, PO-108	Díaz-Pinés E	PO-039	Encinas C	PO-050
Colado E	CO-053, PO-050, Pb-026	De la Haza D	Pb-020	Díaz-Ricart M	CO-119, CO-137, CO-138, COS-037, PO-268, Pb-079	Encuentra M	Pb-066
	PO-274, PO-275	De la Iglesia A	COS-048, PO-046	Díaz T	PO-104	Enguix A	Pb-070
Coll I	PO-274, PO-275	De la Iglesia S	CO-109, PO-073, PO-177	Díaz Varela N	PO-032	Entrena L	PO-152, Pb-074
Coll R	PO-105, PO-143, Pb-033	De la Puente M	PO-197	Díaz-Beyà M	CO-055, CO-093, Pb-061	Ereño C	PO-102
Collado M	PO-082	De la Rúa A	PO-207	Díaz de Heredia C	CO-091, PO-230, Pb-025	Eroles P	PO-138
Collado R	SP-005, COS-009, PO-192, PO-193, Pb-081	De la Rubia J	COS-029, CO-060, CO-064, CO-058, CO-061, CO-063, CO-089, CO-098, CO-106, PO-018, Pb-015	Díaz J	PO-093, PO-094, Pb-082	Erquiaga I	PO-188, PO-191
	PO-042	De la Serna J	COS-020, CO-050, CO-051, PO-111, PO-166	Díaz JA	CO-078	Erquiaga S	PO-006, Pb-038
Collantes L	PO-042	De la Torre S	PO-160, Pb-086	Díaz M	PO-036	Escoda L	COS-009, COS-020, COS-041, CO-061, Pb-062
Colomer D	CO-111, PO-141, Pb-061	De la Torre S	PO-160, Pb-086	Díaz ME	PO-080B, PO-090, Pb-043	Escolá A	PO-103, PO-119, PO-199, PO-278, Pb-098
Colomina M	CO-125	De la Vega E	Pb-120	Díaz T	PO-104	Escolar G	COS-037, CO-119, CO-134, CO-137, CO-138, PO-238, PO-268, Pb-079, Pb-144
Colomo LI	CO-114, Pb-062	De la Vega E	Pb-120	Díaz Varela N	PO-032	Escorihuela S	PO-148
Colorado M	CO-097, PO-047, PO-053	De Laiglesia A	CO-65, CO-068, Pb-021	Díaz-Beyà M	CO-055, CO-093, Pb-061	Escribano L	SP-006, COS-017, CO-088
	PO-053	De las Heras N	PO-187	Díaz-Mediavilla J	CO-056, PO-186		
Colunga C	Pb-096	De las Nieves MA	Pb-037	Díaz-Pinés E	PO-039		
Comadran L	PO-148	De las Rivas J	COS-019	Díaz-Ricart M	CO-119, CO-137, CO-138, COS-037, PO-268, Pb-079		
Comín J	CO-074, Pb-057			Díaz T	PO-104		
Conde E	CO-062, CO-076, PO-047, PO-115			Díaz Varela N	PO-032		
	PO-170			Díaz-Beyà M	CO-055, CO-093, Pb-061		
Conde J	PO-170			Díaz-Mediavilla J	CO-056, PO-186		
Conesa V	Pb-042			Díaz-Pinés E	PO-039		
Constans M	CO-128			Díaz-Ricart M	CO-119, CO-137, CO-138, COS-037, PO-268, Pb-079		
Constantino M	PO-095			Díaz T	PO-104		
Contesti JF	PO-097			Díaz Varela N	PO-032		
Contreras E	COS-021, PO-198, Pb-089			Díaz-Beyà M	CO-055, CO-093, Pb-061		
	PO-289, PO-294, PO-299			Díaz-Mediavilla J	CO-056, PO-186		
Contreras MT	COS-038, PO-289, PO-293, PO-294, PO-299			Díaz-Pinés E	PO-039		
	SP-002			Díaz-Ricart M	CO-119, CO-137, CO-138, COS-037, PO-268, Pb-079		
Cordeu L	SP-002			Díaz T	PO-104		
Córdoba IF	CO-069			Díaz Varela N	PO-032		

Escudero A	Pb-034	Fernández-Avilés F	COS-042, CO-094, PO-040	Flores A	PO-023, PO-065, PO-069	García B	PO-148
Escudero Piedra ML	Pb-009, Pb-047	Fernández Calvo J	PO-170	Flores I	PO-213, Pb-110	García E	COS-019, CO-113
Escudero Soto A	PO-096, PO-098	Fernández Canal C	PO-097	Floristán F	PO-229	García EM	PO-185
España F	COS-015, COS-016, COS-026, CO-148, CO-157, PO-225, PO-231	Fernández Cisneros V	CO-072	Follana J	Pb-042	García F	PO-206, PO-207, PO-256, PO-257, Pb-041
Español I	Pb-097	Fernández de Larrea C	PO-116	Fonatsch C	SP-005	García G	PO-027
Español JI	Pb-121	Fernández de Larrinoa A	PO-102	Fonseca E	PO-013	García I	PO-237
Espigado I	COS-029, CO-092, PO-017, PO-055, Pb-014	Fernández de Sevilla A	CO-073, PO-012, PO-063, PO-111, PO-129, PO-184, Pb-020, Pb-066	Font C	PO-281	García J	PO-125
Espinet B	COS-009, CO-082, CO-114, PO-122, PO-127, PO-144, PO-281, SP-005	Fernández Domínguez LM	Pb-139, Pb-141	Font Ll	COS-009, Pb-064	García JL	COS-009, CO-066, CO-113, PO-187
Espinosa G	PO-282	Fernández Fernández R	CO-105, PO-124	Fontanillo C	COS-019	García JM	PO-181, Pb-096
Espinosa Í	Pb-062	Fernández Fontecha E	PO-170, PO-219, PO-220	Fontcuberta J	CO-141, PO-265, PO-274, PO-275, PO-286, PO-288, Pb-125, Pb-136, Pb-137, SP-008	García L	PO-025, PO-074, PO-080
Espinosa J	PO-213, Pb-110	Fernández Fontecha E	PO-170, PO-219, PO-220	Forés R	COS-048, CO-068, CO-079, CO-096	García M	PO-080B, PO-090, PO-095, PO-122, PO-244, PO-245, Pb-043, Pb-120
Espinosa Pineda J	PO-213	Fernández Fuerte F	Pb-032, Pb-059	Forteza A	PO-058, Pb-021	García MC	Pb-121
Estany C	Pb-058, Pb-062	Fernández Galán MA	PO-227	Fortuna M	COS-021, PO-036	García MJ	COS-027, CO-154, PO-029, PO-251, PO-261
Esteban I	Pb-127	Fernández González A	PO-097	Fraille G	PO-136, PO-140	García MO	PO-121
Esteban P	Pb-063	Fernández Guijarro M	PO-079, PO-153	Franch L	Pb-058	García N	CO-128, PO-129, PO-223, Pb-066
Esteban Muñoz S	PO-270, Pb-047	Fernández Jiménez D	Pb-014	Francisco L	PO-085	García O	PO-023, PO-126, PO-143, PO-223
Estellés A	COS-015, COS-016, COS-026, CO-148, CO-157, PO-231	Fernández Jurado A	COS-012, PO-163, Pb-050	Franco R	PO-084, PO-227	García R	PO-013, PO-044, Pb-079
Ester A	PO-026, Pb-080	Fernández Martín R	Pb-032, Pb-059	Franco-García E	Pb-113	García S	Pb-100
Esteso M	PO-015, Pb-114, Pb-119	Fernández Martínez A	PO-097	Franquet C	Pb-091	García T	Pb-054, Pb-116
Esteve A	SP-001	Fernández Mosteirín N	Pb-142	Fuentes I	PO-080B, PO-090, Pb-043	García V	PO-086, Pb-040, Pb-073
Esteve J	SP-003, SP-004, COS-042, CO-051, CO-054, CO-055, CO-057, CO-093, CO-094, PO-068, PO-075, PO-141	Fernández Navarro P	COS-010	Fuentes L	PO-228, Pb-030	García Alonso L	PO-101, PO-176
Estévez M	PO-039, PO-108	Fernández Palacín A	Pb-122	Fuertes FJ	PO-102	García Álvarez-Coque S	PO-204, Pb-104, Pb-106
Estevinho A	PO-092, Pb-044	Fernández Ramos AM	Pb-070	Fuertes MA	PO-166	García-Arroba J	Pb-089
Estrach T	PO-127	Fernández Redondo E	PO-088	Fumero S	Pb-072	García-Ballesteros C	CO-110
Etxebeste MA	PO-044, PO-095	Fernández Roche JA	PO-307	Funes C	CO-109, PO-073	García-Barberá M	CO-084
Fabra S	Pb-099	Fernández Teijeiro A	PO-006	Furió S	PO-256	García-Barberá N	COS-036
Facchini L	PO-045, PO-056, Pb-017, Pb-018	Fernández Valle MC	Pb-003	Fuster O	PO-054	García-Berciano M	PO-058
Faciola M	PO-028	Fernández Villalta MJ	CO-103	G. ^a -Hernández AM	CO-112, PO-192	García Blanco MJ	PO-003
Falantes JF	PO-072	Fernández Villamor A	PO-227	Galán AM	CO-134, CO-137	García Boyero R	CO-063, CO-106, PO-089, PO-103, PO-119, PO-199, PO-278, Pb-098
Farssac E	PO-203	Fernández Zamora MD	Pb-112, Pb-135	Galán MC	Pb-102	García-Camba E	COS-033
Febrer L	Pb-068	Ferrá C	CO-092, CO-023, PO-065, PO-069, PO-218, PO-223	Galán Moya M	CO-116	García-Candel F	PO-033, PO-034
Federio	Pb-063	Ferrán N	PO-105	Galende J	COS-018, COS-039, CO-063, CO-066, CO-067	García-Castellano JM	CO-102
Felez J	SP-001	Ferrando F	COS-015, CO-148, PO-289, PO-293, PO-294, PO-299, Pb-138	González-Serna A	CO-067	García-Cerecedo T	PO-117, PO-118
Felices R	Pb-125	Ferré E	PO-153	Galende J	PO-187	García Cortés X	PO-214
Feliu E	PO-023, PO-026, PO-065, PO-069, PO-133, PO-144, PO-184, PO-196, PO-218, PO-223, PO-76	Ferreira S	PO-059, Pb-010	Galera P	PO-121	García-Cosío M	CO-088
Feliú J	Pb-127	Ferreiro JJ	CO-078, PO-044	Gallardo AI	PO-160, Pb-070, Pb-086	García-Dabrio C	PO-265
Fernández A	COS-040, CO-070, CO-124, CO-127, PO-049, PO-067, PO-071, PO-093, PO-094, PO-137, PO-248, Pb-028, Pb-067	Ferreras A	COS-009, CO-114, PO-122	Gallardo D	SP-003, COS-029, CO-057, CO-075, CO-127, PO-023, PO-068, PO-105, PO-126, PO-139, PO-143, PO-184, Pb-033	García de Coca A	COS-039, CO-049, CO-063, CO-066, CO-067, CO-113, PO-186, Pb-095
Fernández C	PO-065, PO-139, PO-144, Pb-033, Pb-096	Ferrer F	CO-084, PO-100, Pb-092, Pb-097	Gallardo F	PO-127	García-Delgado M	PO-188, PO-189, PO-190, PO-191
Fernández E	PO-087	Ferrer R	PO-095, PO-201	Gallardo G	PO-068	García Delgado R	Pb-086
Fernández F	CO-138	Ferrer S	COS-020, CO-065, CO-068, CO-078, PO-125, PO-132, PO-169	Gallardo M	COS-032	García Erce JA	COS-022, COS-044, CO-123, Pb-002, Pb-103, Pb-107
Fernández I	PO-261	Ferro MT	Pb-085, Pb-087	Gallart M	PO-144	García-Escribano FL	CO-103, PO-159, PO-166
Fernández JA	PO-244	Fidalgo T	PO-262, PO-277, Pb-132, Pb-143	Gallego C	PO-040	García-Fernández M	Pb-146
Fernández L	Pb-119	Figueiredo AC	PO-202	Galmés A	PO-036, PO-062	García-Fernández S	PO-016
Fernández M	PO-046	Figuera A	COS-033	Galmés B	PO-036, PO-246, Pb-128, Pb-131	García Frade LJ	CO-064, PO-080, PO-220
Fernández MC	COS-030	Fisac R	CO-066, CO-067	Gálvez M	PO-200	García Gala JM	PO-206
Fernández MN	COS-048, CO-096, PO-057, PO-058, Pb-021	Fisac-Martín MP	PO-156	Gámez J	PO-028	García Garay MC	PO-120
Fernández R	PO-148, Pb-040	Fisac-Herrero RM	PO-156	Gaona M	PO-209, Pb-146	García García-Lescun C	PO-016
Fernández-Abellán P	CO-056, PO-186	Flechoso F	PO-153	Gárate L	SP-002	García-Hernández A	PO-033, PO-034, PO-178
Fernández Álvarez C	PO-097, PO-134	Fleitas T	PO-241	Garulet M	COS-037	García-Hernández AM	PO-210
Fernández-Avilés F	COS-041	Florensa L	CO-081, CO-082, CO-087, CO-114, COS-009, COS-045, PO-074, PO-122, PO-127, PO-144, SP-005	Garayoa M	CO-053, PO-147	García Iglesias L	PO-031, PO-142, PO-243, Pb-008
				Garcés B	PO-199		
				Garcés C	PO-276		
				Garcés M	PO-213, Pb-110		
				Garcés S	CO-101		
				García A	CO-054, CO-061, PO-068, PO-117, PO-118, Pb-054, Pb-116		

García Laraña J	CO-061, CO-062, PO-159, Pb-073	Gastó C	Pb-144	Gómez-Encinas M	CO-079	González Redondo N	PO-216, Pb-115
García Lozano JR	PO-002	Gavín O	PO-200	Gómez-Lechón MJ	CO-157	González Rodríguez AP	PO-097, PO-134
García Marcilla A	PO-079	Gaya A	CO-077, CO-086, PO-040, PO-104	Gómez-Lozano N	CO-65, PO-194	González Rodríguez S	PO-134
García Marco JA	COS-009, COS-020, CO-065, CO-068, CO-076, CO-078, CO-096, PO-046, PO-057, PO-058, Pb-021	Gayoso J	PO-042, PO-048	Gómez-Pineda A	PO-042, PO-048, PO-052, PO-279, Pb-016, Pb-041, Pb-060	Glez. San Miguel JD	COS-031, Pb-032, Pb-059
García Marquín MV	PO-300	Geí B	CO-086, PO-104	Gómez Rodríguez MJ	PO-079	González Serna A	PO-137, Pb-065, Pb-067
García Mata JR	PO-107, PO-109	Germing U	SP-005	Gómez-Simón A	Pb-092	González Sierra P	COS-034, CO-126, PO-215, PO-270, Pb-009, Pb-039, Pb-047
García Menoyo MV	PO-102, PO-195	Gestal P	PO-243	Gomis R	COS-037	Gonzalez Valentín ME	Pb-031
García-Miguel P	Pb-087	Ghita G	CO-077, PO-040, Pb-061, Pb-091	Gonçalves E	PO-262, PO-277, Pb-132	Gonzalo R	PO-022, PO-078
García-Moll X	Pb-136, Pb-137	Gich I	PO-001	Gonzalves P	PO-175	Gonzalo-Daganzo R	PO-057, PO-058, Pb-021
García-Montero A	SP-006, CO-088	Gil C	PO-181	González A	PO-198	Goñi Imícoz M	Pb-093
García-Montero AC	COS-017	Gil E	PO-038, PO-088, Pb-027	González AF	Pb-038	Goterri R	PO-018, PO-064
García-Montero MO	PO-162	Gil JJ	PO-070	González AP	PO-166	Govantes JV	Pb-049, Pb-094
García-Mouriz A	COS-035	Gil O	PO-204, Pb-104	González BJ	PO-030	Gozalbo T	PO-089, PO-103, PO-119, PO-199, PO-278, Pb-098
García-Muñoz R	CO-152, PO-021, PO-106, PO-107, PO-109, PO-131, PO-284	Gil R	Pb-122	González C	PO-178	Gracia A	PO-162, Pb-129
García-Muret MP	PO-127	Gil S	COS-048, CO-096, PO-057, PO-058, Pb-021	González D	CO-059	Gracia M	PO-203
García Navarro I	CO-064, PO-089, PO-103, PO-119, PO-199, PO-278, Pb-098	Gil-Fernández JJ	PO-164, PO-179, Pb-035, Pb-053, Pb-118	González E	PO-022, PO-028, PO-049, PO-242	Graciani IF	CO-099, PO-167
García-Noblejas A	CO-076, CO-092, PO-113	Gilbert J	CO-157, PO-231	González FA	CO-120, PO-005, PO-009, PO-014	Granada I	SP-005, PO-065, PO-76, PO-184
García Oria A	PO-097	Gilbert-Estellés J	CO-1, PO-231	González I	Pb-120	Grancha S	PO-235, PO-236
García-Pallarols F	CO-071	Gilsanz F	PO-066	González J	PO-072	Grande C	CO-076, CO-106, PO-125
García Perela B	Pb-084	Giménez F	PO-246, Pb-129	González JM	Pb-147	Grande S	COS-032, PO-066, PO-088, PO-091, PO-092, PO-283
García Pérez MJ	Pb-129	Giménez M	PO-069	González N	PO-300	Grao MP	PO-148
García-Raso A	PO-242, PO-276, PO-280	Gimenez MT	Pb-057	González R	PO-025, PO-031, Pb-101	Grau J	PO-065, PO-184, PO-196, PO-296
García-Rivero A	PO-110, PO-260	Giménez T	PO-114	González S	COS-019, Pb-011	Graus F	CO-077
García Rodríguez MJ	CO-153, PO-135, PO-217, PO-234, Pb-124	Gimeno C	PO-054	González T	COS-009, PO-093, PO-094, Pb-082	Griffin JH	COS-026
García Ruiz JC	PO-037, PO-229	Gimeno E	COS-045, CO-071, CO-074, CO-087, PO-114, Pb-057	González V	PO-172	Grífols JR	COS-021, PO-026, Pb-080
García San Vicente B	PO-216, Pb-115	Gine E	SP-004, COS-020, CO-077, CO-094, PO-116, PO-141, Pb-061	González VG	PO-292	Groiss J	PO-080B, PO-090, Pb-043
García Sánchez PJ	CO-106	Giraldo P	CO-049, CO-056, CO-079, CO-127, PO-151, PO-166, PO-186, PO-187, PO-225, PO-226, PO-227, Pb-056, Pb-113	González Y	COS-020, CO-075, PO-105, PO-139, PO-143, Pb-033	Grosso S	Pb-134
García Sánchez R	PO-160, PO-162, Pb-086	Giralt M	COS-022, COS-044, CO-123, PO-253, Pb-002, Pb-064, Pb-103, Pb-107, Pb-142	González-Barca E	COS-009, COS-020, CO-073, CO-078, PO-063, PO-125, PO-129, Pb-066	Grzegorzcyk A	PO-127
García-Sanz R	COS-041, CO-049, CO-056, CO-061, CO-064, CO-069, CO-118, PO-186	Gitart R	CO-128	González-Boullosa R	PO-246	Guanyabens C	Pb-147
García Suárez J	PO-070, PO-164, PO-179, Pb-035, Pb-053, Pb-118	Glenny R	CO-100	González-Brito G	PO-030	Guardi R	CO-075
García-Talavera J	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255, PO-259, PO-263, PO-264	Glez. Menchen A	PO-124	González Campos J	Pb-014	Guardia J	PO-075
García Vela JA	CO-065, CO-068, PO-101	Godoy A	Pb-042, Pb-142	González-Conejero R	SP-007, COS-028, COS-036, CO-136, CO-140, CO-142, CO-143, CO-146, CO-147, CO-156, CO-158	Guardia R	CO-054, CO-057, PO-018, PO-023, PO-065, PO-184, SP-003, Pb-033
García-Velloso MJ	PO-106, PO-107, PO-109	Gómez Bernal A	PO-013	González de Villambrosia A	PO-047	Guasch E	Pb-144
Gardella S	CO-075, PO-105, PO-125, PO-126, PO-139, PO-143, Pb-033	Gómez BS	Pb-108	González de Villambrosia S	PO-053, PO-115	Gudiol C	Pb-020
Garrido P	PO-185	Gómez C	CO-111	González del Castillo LM	PO-290	Güell J	PO-040
Garrido R	Pb-145	Gómez CD	Pb-108	González García E	PO-134	Gueraola DN	Pb-133
Garrido S	PO-215	Gómez D	PO-028	González García ME	PO-097	Guerra JM	PO-028
Garrido T	Pb-056	Gómez GJ	Pb-108	González Huerta AJ	PO-097, PO-134	Guerra L	PO-170, PO-177
Garrido Jiménez S	COS-034, CO-126	Gómez I	Pb-138	González López M	PO-110	Gurrero JM	CO-122
Garrido Ruiz R	PO-295, PO-307, Pb-003	Gómez JC	CO-116, PO-015, PO-041, PO-181, Pb-069, Pb-109, Pb-111, Pb-114, Pb-119	González López TJ	Pb-026	Guerrero R	CO-074
Garzón S	Pb-036	Gómez K	COS-012, PO-163, Pb-050	González-Manchón C	CO-135	Guillén M	COS-022, COS-044, CO-123, Pb-002, Pb-103, Pb-107, Pb-142
Gascón P	PO-281	Gómez L	Pb-029	González Mesones B	PO-297, PO-298	Guillén Gómez M	PO-253
Gasquet JA	PO-012, Pb-011	Gómez M	CO-074	González Montes Y	CO-062	Guimarães JT	PO-011
Gastelurrutia P	PO-001	Gómez MJ	PO-018	González Ponsjoan S	PO-030	Guindal B	PO-179
		Gómez MT	Pb-045	González Ponte ML	PO-074	Guinea J	PO-037
		Gómez P	COS-030, COS-037, CO-105	González Porras JR	COS-015	Guinea JM	Pb-101
		Gómez T	PO-285			Guinot M	PO-119, PO-199
		Gómez-Arbonés X	PO-117, PO-118			Guinot Martínez M	PO-103
		Gómez Casares MT	COS-031, PO-182, PO-272			Guiu J	COS-047
		Gómez del Cañizo M	Pb-023			Gumà J	CO-073
		Gómez García JC	PO-301, Pb-139, Pb-141			Gutiérrez A	PO-036, PO-062
						Gutiérrez G	PO-074, PO-116, PO-171, PO-233, Pb-077
						Gutiérrez MJ	CO-143

Gutiérrez N	COS-018, CO-063	Hernández-Mijares A	Pb-123	Janeiro C	PO-004	Larrayoz MJ	CO-112
Gutiérrez NC	COS-019, COS-039, CO-113, CO-118, PO-186	Hernández Navarro F	COS-027, CO-153, CO-154, PO-135, PO-157, PO-161, PO-217, PO-234, PO-251,	Jara Acevedo M	SP-006, COS-017, CO-088	Larrea L	COS-043
Gutiérrez O	PO-170, PO-219, PO-220			Jaramillo A	Pb-029	Lasa R	PO-044
Gutiérrez Y	PO-058	Hernández-Nieto L	PO-030, PO-074, PO-095, PO-290	Jares P	CO-093	Latorre A	CO-131, CO-133, PO-306
Gutiérrez-Cosío S	CO-101, CO-104, Pb-024			Jarque I	Pb-015	Latorre JC	PO-054
Gutiérrez-García G	CO-077, Pb-061	Hernández-Rivas JM	PO-123	Jayo A	CO-135	Latre P	PO-226, PO-227
Gutiérrez Pimentel MJ	PO-246	Hernández-Ruano M	CO-049, CO-056, PO-186	Jean Paul E	Pb-036	Lavilla E	PO-032
Gutiérrez-Tous MR	Pb-122	Hernández-Santamaría T	PO-074	Jenner MW	CO-059	Lazzari MA	Pb-134
Guzmán JI	PO-166, Pb-036	Hernández Vizán EA	PO-260	Jerez A	COS-040, CO-124, PO-137, Pb-065, Pb-067	Leal H	PO-059, Pb-010
Haase D	SP-005	Hernando A	PO-040	Jiménez A	CO-112, PO-290	Leal S	PO-148
Hanzu F	COS-037	Hernando C	PO-148	Jiménez B	PO-066	Lecumberri R	COS-035, CO-143, CO-152, PO-021, PO-131, PO-237, PO-284
Haya S	PO-252	Hernanz N	PO-158, PO-035, PO-099, PO-255	Jiménez C	PO-154, PO-155	Lemes A	CO-109, PO-073, PO-074, PO-177, PO-182, PO-214
Hdo. de Larramendi C	PO-146, PO-150	Herrera A	Pb-107	Jiménez D	PO-245	Lendínez A	Pb-086
Hedner U	CO-134	Herrera C	COS-030, CO-052, CO-102, PO-124	Jiménez E	PO-185	León A	CO-050, CO-051, CO-052, PO-035, PO-099, PO-158, PO-255, PO-259, PO-263, PO-264, Pb-036
Heiniger AI	SP-002, COS-023, PO-027, PO-121, PO-162, PO-244, CO-245, Pb-031, Pb-112, Pb-135	Herrera M	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255, PO-259, PO-263, PO-264	Jiménez F	PO-177	León J	PO-211, PO-212
Henriques A	COS-010	Herrera MP	Pb-127	Jiménez G	CO-045	León-Justel A	CO-122
Heras I	SP-003, COS-024, COS-040, CO-057, CO-070, CO-092, CO-108, CO-124, PO-049, PO-067, PO-071, PO-221, PO-222, Pb-012, Pb-013, Pb-028	Herrero S	Pb-069	Jiménez H	PO-261, Pb-130	Leone PE	CO-059
Heras M	Pb-144	Hildebrandt B	SP-005	Jiménez I	PO-295, PO-307, Pb-003	Lerma JL	PO-167
Heras N	CO-063	Holowiecka A	CO-050	Jiménez J	PO-146, PO-150	Letamendi G	PO-074, Pb-063
Hermida J	COS-025, CO-139, CO-140, PO-237, PO-287	Hoyos M	SP-003, CO-054, CO-057, PO-068	Jiménez K	PO-150	Lewellen B	CO-100
Hermosilla M	PO-095, Pb-033	Huerta AR	PO-279	Jiménez L	PO-148	Lillo R	PO-108
Hermosín L	COS-018, CO-052, CO-115, Pb-036	Huertas G	CO-153, PO-234, Pb-124	Jiménez M	Pb-040	Linares M	Pb-081
Hernández A	PO-005, PO-009	Hueso J	Pb-081	Jiménez N	CO-127	Lis MJ	PO-201
Hernández C	PO-095	Hurtado C	PO-188, PO-189, PO-190, PO-191	Jiménez O	Pb-145	Liz Paciello M	Pb-084
Hernández D	PO-157, Pb-052	Hurtado J	CO-155	Jiménez P	PO-185	Lizuain M	PO-044
Hernández F	CO-151, PO-261, Pb-130	Hurtado JA	CO-132	Jiménez Q	PO-177	Llamas P	PO-022, PO-078, PO-242, PO-276, PO-280, Pb-117
Hernández G	PO-301	Hwang B	CO-100	Jiménez R	CO-127	Llanos M	PO-207
Hernández I	PO-229	Ibáñez A	PO-041, PO-166, Pb-069, Pb-111	Jiménez S	CO-127	Llobet D	PO-274, Pb-125
Hernández J	CO-063, PO-148	Ibáñez F	Pb-081	Jiménez T	CO-045	Llopi M	PO-211, PO-212
Hernández JÁ	COS-019, CO-066, CO-067	Ibáñez J	Pb-121	Jiménez U	PO-251, Pb-130	Llorete A	COS-048, CO-054, CO-057, CO-078, SP-003, PO-075
Hernández JC	Pb-036, Pb-088	Ibáñez M	PO-203	Jiménez V	PO-261, Pb-130	Llorete J	PO-068
Hernández JJ	PO-095	Ibáñez García J	PO-120	Jiménez W	PO-295, PO-307, Pb-003	Llort A	PO-230, Pb-025
Hernández JM	SP-005, COS-009, COS-018, COS-019, COS-039, CO-062, CO-066, CO-067, CO-113, CO-118, PO-156, PO-187, Pb-082	Iglesias D	Pb-107	Jiménez X	PO-251, Pb-130	Llort MR	Pb-064
Hernández L	PO-006, PO-037, PO-273, Pb-140	Iglesias R	PO-039, PO-108	Jiménez Y	PO-251, Pb-130	Lloveras N	PO-76, PO-184, PO-196, PO-296
Hernández M	PO-027, Pb-111	Iglesias T	PO-243	Joch Ch	PO-258	Lobato N	Pb-105
Hernández MA	CO-113	Imaz M	PO-195	Johnson DC	CO-059	Lobo F	PO-022, Pb-117
Hernández MR	Pb-144	Infante M	Pb-034	Jorquera JI	PO-235, PO-236	Longarón R	CO-083, CO-117
Hernández MT	CO-060, CO-061, CO-064, PO-030	Inogés S	PO-021	Jou JM	CO-119, PO-171, PO-233, PO-238, Pb-077, Pb-079	Lopes S	PO-059, Pb-010
Hernández R	Pb-101	Insunza A	CO-097, PO-047, PO-053, PO-115, Pb-022	Jover A	PO-235, PO-236	López A	COS-010, CO-128, PO-125, PO-166, Pb-056
Hernández Boluda JC	PO-054, PO-064, PO-081, PO-082, PO-095, PO-192, PO-193	Íñigo B	CO-103	Jover R	PO-108	López E	CO-108, PO-049, PO-067, PO-071, PO-094, PO-221, PO-222, Pb-012, Pb-013, Pb-028, Pb-048
Hernández-Campo P	CO-104, PO-061, Pb-023	Iraqueta S	COS-011, Pb-029	Jover S	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255, PO-259, PO-263, PO-264	López J	CO-109, PO-073, PO-113, PO-177, PO-214, Pb-045
Hernández Maraver D	Pb-051, Pb-071	Iriarte JA	PO-239	Juan ML	PO-132, PO-169	López JA	PO-162
		Iriarte MF	CO-101	Juliá A	PO-080, PO-083	López L	COS-018, PO-023, PO-026, PO-065, PO-069, PO-129, PO-167, PO-196, Pb-026, Pb-080
		Iriondo A	COS-029, CO-092, CO-097, PO-019, PO-047, PO-053, PO-060, PO-115, PO-297, PO-298, Pb-019, Pb-022	Juncà J	PO-023, PO-026, PO-196, PO-296, Pb-080	López M	PO-053, PO-205
		Iruín G	PO-257, PO-273, Pb-140	Jurado M	PO-152, PO-162, PO-185, Pb-074, Pb-075	López M. ^a D	Pb-056, Pb-121
		Irún P	PO-226	Kalko S	CO-093	López MF	PO-246
		Isidro IM	CO-118	Keech J	CO-100	López MJ	PO-305
		Isusi P	PO-195	Kerguelen A	COS-027, CO-153, CO-154, PO-234, PO-251, PO-261, Pb-124	López MV	Pb-043
		Iturbe T	Pb-121	Klamburg J	PO-223	López N	Pb-024
		Ivars P	PO-293, PO-299	Knoue C	PO-156	López R	COS-014, CO-121, CO-128, PO-018
		Ivorra C	PO-085	Krisnk I	COS-048, CO-050, CO-096, PO-057, PO-058, Pb-021	López RM	CO-067
		Izquierdo I	PO-200, PO-291, Pb-072	Kwon M	PO-048, PO-096, PO-098, PO-279, PO-304, Pb-034, Pb-041, Pb-060	López S	SP-008, CO-090
		Izuel M	CO-123, Pb-002, Pb-103	Lafuente	Pb-063	López T	CO-101
		Jaén A	PO-083	Labora A	PO-216, Pb-115	López Abadía E	Pb-090
				Lacoma A	PO-223		
				Lafita M	PO-239		
				Laglera S	Pb-100		
				Lahuerta JJ	COS-041, CO-061, CO-062, CO-063, CO-064, CO-106, PO-079, PO-153, PO-159, PO-168		
				Laiglesia A	CO-096		
				Lamas P	CO-127		
				Lamm W	CO-100		
				Lao JI	PO-087		
				Lara R	PO-062		
				Laraña JG	PO-292		

López-Aldeguez J	PO-252	Madrigal I	CO-111	Martín I	Pb-117	Martínez Avilés L	COS-045,
López-Berges C	CO-063	Maestro B	CO-079	Martín J	CO-141, PO-050, Pb-026		CO-081, CO-083,
López Brito J	COS-031	Maffiotte E	PO-149	Martín M	PO-241, PO-261		CO-087, CO-117
López Chuliá F	CO-110	Magalhães C	PO-011	Martín MA	PO-283	Martínez Bilbao	Pb-063
López-Corral L	CO-060	Magro E	PO-164, PO-172,	Martín ML	SP-005	Martínez Carrascal A	PO-180
López Castro R	PO-013		PO-179, Pb-035,	Martín P	CO-109, PO-073,	Martínez-Climent JA	PO-021
Lopez de la Guía A	PO-161,		Pb-053, Pb-118		PO-194, Pb-045	Martínez Estefano E	PO-227
	PO-157, PO-217,	Magro MH	PO-070	Martín PJ	PO-051	Martínez Francés A	PO-120
	Pb-051, Pb-052, Pb-071	Maicas M	PO-301, Pb-111,	Martín S	PO-142	Martínez González MA	PO-079
López del Castillo E	PO-300		Pb-139, Pb-141	Martín T	PO-013, PO-074,	Martínez López J	COS-032,
López Duarte M	CO-106,	Maiques JM	CO-071		PO-290		PO-066, PO-088,
	PO-019, PO-047	Maiquez J	PO-174	Martín Y	PO-070, PO-164,		PO-091, PO-092,
López Fernández F	PO-243	Maiso P	CO-053, PO-147		Pb-035, Pb-053, Pb-118		PO-111, PO-168,
López García-Carreño MD	PO-120	Majado M	PO-008	Martín Aguilera C	PO-269,		PO-283, Pb-084
López-Guillermo A	COS-009,	Majado MJ	PO-033, PO-034,		Pb-027	Martínez López R	Pb-139, Pb-141
	CO-075,		PO-178, PO-210, PO-256	Martín Antorán JM	PO-170,	Martínez-Martínez I	CO-140,
	CO-077, PO-104,	Malcorra JJ	PO-246, PO-302		PO-219, PO-220		CO-142, CO-143,
	PO-116, PO-141,	Mallo M	SP-005, PO-192,	Martín Cabrera P	COS-031		CO-144, CO-146,
	Pb-061, Pb-062		PO-193	Martín-Cerezo A	Pb-112, Pb-135		PO-279, SP-007
López-Holgado N	PO-061	Manco L	PO-003	Martín-Cerezo A	Pb-112, Pb-135	Martínez-Muñoz C	CO-094
López-Jiménez J	CO-090, Pb-073	Manso F	PO-041, Pb-069, Pb-111	Martín de Segovia JM	PO-012	Martínez-Peñuela JM	PO-128
López Jorge CE	COS-031	Manzano C	PO-052, Pb-016	Martín-Donaire T	PO-057, PO-058	Martínez Pons P	PO-089,
López López JA	COS-034,	Manzano S	CO-155, PO-305	Martín García-Sancho A	CO-056,		PO-199, PO-278,
	CO-126, PO-215,	Marcé S	PO-76, PO-184		CO-062,		Pb-098
	PO-270, Pb-009,	Marcelo Arellano E	CO-119	Martín-Henao GA	PO-024,	Martínez-Pozo A	Pb-061
	Pb-039, Pb-047	Marchante I	PO-084		Pb-080	Martínez Puentes ML	Pb-126
López-Martínez A	CO-110	Marco A	PO-024, Pb-083	Martín Hernández MP	Pb-120	Martínez Redondo C	PO-211,
López Pérez E	PO-211, PO-212	Marco E	PO-192, PO-193	Martín-Jiménez P	CO-118		PO-212
López Rubio M	CO-65, PO-070,	Marco F	PO-102, PO-300	Martín Mateos ML	CO-062,	Martínez-Sales V	COS-015,
	PO-172, PO-179	Marco J	PO-089, PO-119,		PO-003,		COS-038, CO-145,
			PO-199, PO-278, Pb-098		PO-029, PO-271		PO-240, PO-241, Pb-123
López-Sagaseta J	COS-025	Marco P	CO-150, Pb-090	Martín Noya A	Pb-006	Martínez-Sánchez E	PO-275
López-Santamaría C	PO-080B,	Marco V	PO-117, PO-118,	Martín-Núñez G	CO-066, PO-187	Martínez-Sánchez P	PO-111,
	PO-090, Pb-043		Pb-054, Pb-116	Martín-Palanco V	COS-030,		PO-168, Pb-084
López-Simón L	PO-276	Marco Buades J	PO-103		CO-052	Martínez-Triguero ML	Pb-123
López-Vílchez I	CO-134,	Marco de Lucas F	PO-195	Martín Ramos ML	PO-079,	Martinho P	PO-262, PO-277
	CO-137, Pb-144	Marcos P	PO-218, PO-223		PO-153	Martino R	COS-046, CO-080,
López-Villar I	PO-088	Marcos P	PO-218, PO-223	Martín-Rubio I	PO-176		CO-107, PO-024,
López-Villar O	Pb-023	Marcos-Gragera R	CO-075,	Martín S.-Guijo F	Pb-024		PO-045, PO-056,
Lorente P	PO-174		PO-126, PO-139	Martín Salces M	COS-027,		Pb-017, Pb-018, Pb-062
Lorenzo I	CO-058, CO-089,	Margall N	CO-107		CO-153,	Martins N	PO-262, PO-277,
	CO-098, PO-012, Pb-015	Marín A	CO-116, PO-015,		CO-154, PO-157,		Pb-132, Pb-143
Losada R	PO-110		PO-181, Pb-069,		PO-161, PO-217,	Martos J	PO-148
Lourés E	PO-260		Pb-108, Pb-109,		PO-234, PO-251,	Marugán I	COS-009, CO-090,
Lozada MC	Pb-059		Pb-111, Pb-114, Pb-119		Pb-051, Pb-124		PO-138
Lozano JJ	CO-082	Marín F	CO-132, CO-155,	Martín-Salces M	Pb-071	Marugán M	PO-064, PO-082
Lozano M	CO-108, PO-194,		PO-095	Martín-Sánchez J	COS-041	Mas Esteve M	PO-089, PO-103,
	Pb-097	Marín F	CO-156, Pb-042	Martín-Santos T	PO-030		PO-119, PO-199,
Lozano ML	SP-007, COS-024,	Marín J	PO-044	Martín-Subero I	SP-002		PO-278, Pb-098
	COS-028, CO-084,	Marín K	PO-168	Martínez A	CO-111, PO-041,	Mas Ochoa MC	PO-089, PO-103,
	CO-129, CO-130,	Marín L	CO-064		PO-104, PO-116,		PO-119, PO-199,
	CO-132, CO-135,	Marín P	COS-042, CO-094		PO-141, PO-265,		PO-278, Pb-098
	CO-136, CO-158, PO-100,	Marín Niebla A	CO-072		Pb-081, Pb-121	Mascaró M	PO-028
	PO-267, Pb-092	Marina N	Pb-140	Martínez C	SP-004, SP-007,	Massagué I	CO-079, PO-083
Lozano N	PO-238	Marques A	PO-175		COS-028, COS-042,	Massuet L	COS-021
Lozano P	PO-062	Marques C	PO-011		CO-084, CO-129,	Mata M	Pb-037
Luaña A	PO-117, PO-118,	Marques D	PO-262, PO-277,		CO-130, CO-132, CO-135,	Mata R	PO-242, PO-280,
	Pb-054, Pb-116		Pb-132, Pb-143		CO-146, CO-142, CO-143,		Pb-117
Lucía JF	PO-250, PO-253,	Marqués M	COS-035		CO-134, CO-146, PO-040,	Mate JL	COS-009, PO-133
	PO-254, Pb-002, Pb-142	Márquez J	COS-024		PO-049, PO-067, PO-071,	Mateo G	CO-063
Lucía-Cuesta JF	Pb-100	Márquez JA	PO-102, PO-195,		PO-100, PO-221, PO-222,	Mateo J	COS-046, PO-274,
Luján K	Pb-054		PO-300		PO-267, Pb-012		PO-286
Lumbbert M	SP-005	Marrero C	PO-035, PO-099,	Martínez D	CO-058, PO-044,	Mateo M	CO-120, PO-074
Lumbreras E	COS-019, COS-039,		PO-158, PO-255,		PO-141	Mateo MS	PO-086
	CO-113, PO-123,		PO-259, PO-263, PO-264		Pb-096	Mateos J	PO-037
	PO-187	Martí E	COS-013, PO-275,	Martínez E	CO-030, CO-105	Mateos MV	CO-060, CO-062,
			PO-286, Pb-083	Martínez F	Pb-091		CO-063, PO-159,
Luna I	CO-089, PO-192,			Martínez I	CO-058, CO-062,		PO-167, Pb-026
	PO-193, Pb-015	Martí J	PO-075		PO-062, PO-166, Pb-015	Matilla A	Pb-001,
Luño E	SP-005, COS-009,	Martí JM	PO-068	Martínez JA	PO-080	Mayans JM	PO-012
	CO-114, PO-074, PO-095,	Martí-Fabregas J	Pb-136, Pb-137	Martínez M	PO-156, Pb-030	Mayans JR	CO-110, PO-080
	PO-192, PO-193, Pb-082	Martí-Tutusaus JM	SP-003,	Martínez MA	PO-282	Mayayo M	PO-096, PO-098
Luzardo H	COS-031, Pb-045		CO-057	Martínez P	PO-066	Mayayo P	Pb-002
Machado P	PO-290	Martín A	COS-039, CO-063,	Martínez R	CO-061, CO-062,	Maza Montero E	PO-270
Macher H	CO-122		PO-167, PO-227		CO-063, CO-65, PO-111	McDonald GB	PO-051
Macia J	PO-117, PO-118,	Martín C	COS-030, CO-105	Martínez S	Pb-015, Pb-062	Medina A	Pb-037
	Pb-054, Pb-116	Martín E	COS-012, PO-163,	Martínez V	PO-289	Medina J	Pb-096
Macizo MI	PO-033, PO-034		Pb-040, Pb-050, Pb-073	Martínez Y	PO-042	Medina L	Pb-133
Madoz P	COS-021, PO-024,	Martín G	CO-058, CO-098,				
	PO-198		Pb-015				

Medina P	COS-015, COS-016, COS-026, CO-148, PO-225	Molinés A	PO-180	Moreno V	PO-76, PO-242, PO-276	Navarro-Núñez L	COS-028, CO-129, CO-130, CO-132, CO-135, CO-136, PO-267, Pb-092
Medina-Arteaga A	Pb-112, Pb-135	Mompel A	Pb-042	Moreno VP	PO-280	Navas V	PO-095
Medrano P	CO-122	Monge Gil M	PO-145	Moreno de Gusmao B	Pb-127	Nebro MM	Pb-105
Meireles M	PO-173	Monill J	COS-013	Moreno Gimeno I	CO-116	Nicolás C	PO-113
Melero J	Pb-043	Monreal L	PO-268	Morer I	PO-087	Nicolás J	Pb-079
Mellado A	Pb-129	Monserrat J	PO-008, PO-033, PO-034	Moret A	PO-246	Nicolás JN	PO-166
Menárguez J	PO-096, PO-098, Pb-060	Montalbán C	CO-073, PO-111, Pb-058	Moret A	PO-019, PO-047, PO-053	Nieto A	CO-069
Menchaca C	PO-095, PO-166, Pb-101	Montalbán MA	CO-063, PO-153	Morey M	PO-036	Nieto J	COS-024, CO-108, PO-049, Pb-012, Pb-013, Pb-028
Menchón P	PO-178	Montañés MA	PO-250	Morgades M	CO-092, PO-023, PO-026, PO-133, PO-184, Pb-080	Nieto JB	COS-029
Méndez I	PO-060	Montañés Gracia MA	PO-254	Morgan GJ	CO-059	Nieto S	SP-007
Méndez P	CO-120, PO-76	Montava A	CO-058, Pb-015	Moscardó A	CO-131, PO-306	Nieto W	COS-010
Mendizabal A	Pb-101	Monteagudo D	PO-111	Moscardó F	CO-089, CO-112, PO-018, PO-183, Pb-015	Nieto Hernández MM	PO-270, Pb-009
Mendoza Campos CA	PO-145	Monteagudo J	PO-281, PO-282	Moscardó Martínez F	CO-133	Nieves D	Pb-068
Meneu JC	PO-091, PO-283	Montejano L	CO-063, PO-153	Moya A	Pb-111	Nieves Pla I	PO-182, Pb-059, Pb-032
Menezes C	PO-092, PO-136, PO-140	Montero A	Pb-001	Mulligan M	CO-100	Nistal S	PO-101
Menor MD	PO-101	Montero I	Pb-027	Muniz-Díaz E	PO-203	Noesslinger T	SP-005
Mercadal S	Pb-061, Pb-062	Montero JC	PO-147	Muntañola A	COS-020, PO-141	Noguero LP	CO-122
Mérida de la Torre FJ	Pb-105	Montero MI	PO-269	Munton S	CO-099, PO-061, Pb-023	Noguero M	PO-001
Merino A	PO-171, PO-233, Pb-077	Montero Cuadrado MI	Pb-014	Muñiz E	Pb-088	Nogué N	PO-203
Merino V	PO-172	Montes C	Pb-019	Muñiz S	PO-142	Nomdedéu B	CO-086, CO-111, CO-127, PO-075
Meriño E	PO-226	Montes R	COS-025, CO-139, CO-140, PO-287	Muñoz A	PO-180	Nomdedéu J	SP-003, COS-013, CO-054, CO-057, CO-080, CO-093, Pb-083
Mesa C	PO-035, PO-158	Montes S	PO-194	Muñoz C	CO-095, CO-103, PO-042, PO-096, PO-098, PO-148, Pb-034, Pb-041, Pb-096	Noriega V	PO-025, PO-031, PO-142, Pb-008
Mesa MC	PO-099, PO-263, PO-264	Montes Gaisán C	CO-097, PO-019	Muñoz I	PO-157, PO-161, PO-261, Pb-071	Novelli S	Pb-017
Meschengieser SS	Pb-134	Monteserín MC	PO-101	Muñoz J	CO-127, Pb-112	Novo A	PO-036
Mestre M	CO-090	Montesinos P	CO-050, CO-051, CO-058, CO-089, CO-112, CO-127, Pb-015	Muñoz JA	Pb-038	Novo FJ	PO-188, PO-189, PO-190, PO-191
Metcalfe D	COS-017, COS-028, CO-136, CO-142, CO-146, CO-158	Montori L	PO-232	Muñoz L	COS-047, CO-125	Noya M	PO-142, Pb-008
Miguel A	Pb-081	Montoriol C	PO-087	Muñoz M	COS-022, COS-044, CO-123, Pb-002, Pb-103, Pb-107	Nunes A	Pb-044
Miguez C	CO-153, PO-234, Pb-124	Montserrat E	SP-004, COS-020, COS-042, CO-055, CO-077, CO-086, CO-093, CO-094, CO-111, PO-040, PO-104, PO-116, PO-141, Pb-061, Pb-062	Muñoz Novas C	PO-279, PO-304, PO-303, Pb-060	Núñez J	PO-019, PO-297, PO-298
Millà F	COS-009, PO-023, PO-026, PO-065, PO-069, PO-074, PO-76, PO-144, PO-184, PO-196, PO-296	Montserrat I	PO-288	Muro M	Pb-097	Núñez R	SP-006, CO-088, PO-247, PO-249, PO-269
Millán A	CO-075, PO-139, PO-198	Monzo E	COS-020, CO-064, CO-110	Muruzabal MJ	PO-019, PO-074, PO-095, PO-297, PO-298	Núñez Céspedes J	CO-097, PO-115
Millán I	COS-048, PO-057, PO-058	Monzo M	CO-086, PO-104	Nájera MJ	Pb-127	Obiols J	COS-047
Mills K	COS-039	Monzó S	COS-009	Nantes O	PO-287	Ocampo R	PO-228, Pb-030
Milone G	CO-050, CO-051	Morabito L	PO-030, PO-074, PO-290	Nardi A	PO-235, PO-236	Ocio EM	CO-053, PO-147
Mingot ME	PO-244, PO-245, PO-257, Pb-112, Pb-135	Morado M	PO-135, PO-217	Narváez JA	PO-129	Odrizola J	CO-090, Pb-011, Pb-040, Pb-085
Mínguez D	PO-242	Morales MA	Pb-147	Nash RA	CO-100, PO-051	Oiarzabal I	Pb-101
Mínoshima S	CO-100	Moral Y	PO-028	Navalón F	CO-119, CO-137, Pb-079, Pb-144	Ojanguren JM	Pb-063
Miñano A	SP-007, CO-140, CO-142, CO-143, CO-144, CO-146, CO-147, CO-158	Moraleda JM	CO-076, PO-008, PO-033, PO-034, PO-256, Pb-011	Navarrete M	PO-083, Pb-005	Ojeda E	COS-048, CO-096, PO-057, PO-058, Pb-021
Mira Y	COS-015, CO-148, PO-289, PO-293, PO-294, PO-299, Pb-138	Morales A	PO-008, PO-033, PO-034, PO-178, PO-210, PO-256	Navarro A	CO-086, PO-104	Ojinaga MJ	PO-229, PO-273, Pb-140
Miralles P	PO-048	Morales J	PO-224	Navarro B	COS-048, CO-65, CO-068, CO-096, PO-046, PO-057, PO-058, PO-064, PO-082, PO-138, Pb-021, Pb-120	Olabarria I	PO-102, PO-195
Miranda I	PO-121, Pb-031	Morante C	PO-206	Navarro D	PO-054	Olalla I	PO-019
Mirás F	PO-025, PO-031, PO-142, Pb-008	Moratalla A	PO-185, PO-091, PO-283	Navarro I	CO-062	Olalla JI	PO-074, PO-166
Misis M	PO-218	Moreno B	PO-023, PO-026, PO-069, PO-218	Navarro JT	PO-065, PO-074, PO-133	Olazábal I	PO-037, PO-050, PO-123, PO-229, PO-273, Pb-026
Molero T	COS-031, CO-109, PO-073, PO-074, PO-177, PO-182, PO-214, PO-272, PO-285, PO-302, Pb-045	Moreno C	PO-040	Navarro L	PO-015, Pb-114, Pb-119	Oliva A	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255, PO-259, PO-264
Molina JA	Pb-042	Moreno D	PO-129	Navarro N	COS-028, CO-084, CO-108, CO-109, CO-146, CO-147, PO-073, PO-100, Pb-013, Pb-045	Olivé T	CO-091, PO-230, Pb-025
Molina JR	COS-030	Moreno E	PO-091, PO-283, Pb-018	Navarro P	CO-127	Oliveira A	PO-063, PO-175, Pb-066
Molina L	CO-074	Moreno J	SP-004	Navarro S	COS-015, COS-016, COS-026, CO-148, PO-225	Oliver I	COS-009, Pb-081
Molina P	CO-138	Moreno JA	PO-200, Pb-072	Navarro T	PO-76, PO-144	Oltra S	PO-193
Molinero E	PO-239	Moreno M	PO-023, PO-026, PO-065, PO-069, PO-143, PO-196, PO-213, PO-256, Pb-110			Olvier C	PO-156
Molinero R	PO-088, PO-092, PO-111	Moreno ME	CO-103			Omeñaca F	CO-154
		Moreno MJ	COS-018, CO-084, PO-100, PO-154, PO-155, PO-160, Pb-086			Ontañón A	Pb-022
		Moreno MV	COS-012, COS-018, PO-163, Pb-050			Ontañón J	PO-015, PO-301
						Oña F	PO-101
						Oña R	PO-039
						Oñate RE	PO-154, PO-155

Orantes V	PO-274, Pb-125	Paño JR	PO-217	Pérez LM	PO-290	Plumé G	Pb-138
Orbe J	PO-232	Parada A	PO-241	Pérez M	Pb-078	Poblet E	PO-181
Ordóñez A	SP-007, COS-015, CO-140, CO-142, CO-143, CO-144, CO-146, PO-279	Páramo JA	COS-035, CO-152, PO-106, PO-107, PO-109, PO-232, PO-237, PO-284	Pérez N	PO-058	Poch E	PO-085
Ordóñez S	PO-094	Pardal de la Mano E	PO-029	Pérez P	PO-174	Pocoví M	PO-224, PO-225, PO-226, PO-227
Ordóñez Fernández B	PO-097	Pardal E	PO-271	Pérez PL	Pb-081	Poderós C	PO-228, Pb-030
Orero M	Pb-081	Pardilla V	PO-172	Pérez R	CO-151, PO-166, PO-257, PO-269	Polo N	COS-009
Orfao A	SP-006, COS-010, COS-017, CO-060, CO-063, CO-088	Pardo J	PO-128	Pérez SR	PO-290	Ponce L	PO-027
Oriol A	CO-062, PO-069, PO-125, PO-166, PO-184, PO-76	Parente A	CO-080, Pb-046	Pérez Alexandre JM	PO-020	Pons A	CO-086, PO-104, Pb-109
Orkolaga K	PO-300	Parody R	CO-050, CO-051, CO-072, CO-095, PO-038, PO-055, PO-072, Pb-020	Pérez Andrés M	CO-060	Pons V	Pb-029
Ormazábal C	PO-188, PO-189, PO-190, PO-191	Parra R	CO-151, PO-246, PO-257	Pérez Andreu V	COS-036, CO-070, CO-155, CO-156, PO-305	Portero M	Pb-139, Pb-141
Orna E	PO-065, PO-196, PO-296	Parrado R	PO-121	Pérez Calvo J	CO-076, CO-152, PO-107	Povedano J	PO-249
Ortega E	Pb-105	Partida C	PO-214	Pérez Ceballos E	CO-070, Pb-065	Poyatos D	PO-087
Ortega N	PO-008	Pascual A	CO-120	Pérez Clausell C	Pb-101	Pozas Mañas MA	PO-016
Ortega S	PO-129	Pascual C	PO-079, PO-279, PO-304,	Pérez de Mendiguren B	Pb-038	Pozo M	CO-066
Ortí G	CO-058	Pascual T	PO-070, PO-164, PO-179, Pb-035, Pb-053, Pb-118	Pérez de Soto C	PO-038, Pb-004	Pragst I	PO-208
Ortín X	Pb-064	Pastor F	COS-014, CO-121, CO-132, CO-155, PO-305	Pérez de Soto I	PO-002, PO-020, PO-224, PO-269, Pb-126	Prat C	PO-072
Ortiz A	PO-236	Patiño B	CO-095, PO-184, Pb-019, Pb-020	Pérez Encinas M	PO-093, PO-094, PO-095	Preciado C	PO-148
Ortiz B	PO-174	Paúl R	PO-009	Pérez García A	CO-057, CO-090	Prieto E	PO-022, PO-111, PO-276, Pb-056, Pb-117
Ortiz MC	PO-079	Paz J	PO-111	Pérez Garrido R	PO-246, PO-247, PO-249	Prieto J	PO-029, PO-266, PO-271, Pb-078,
Ortiz P	COS-021	Paz Coll A	PO-145	Pérez Hurtado de Mendoza JM	PO-020, PO-038, Pb-004, Pb-126	Prieto M	PO-246
Ortiz R	CO-075, PO-126	Paz Carreira J	PO-110	Pérez Izarbe M	CO-101	Prieto T	CO-118, PO-187
Ortiz de Zárate I	PO-300	Pazos N	PO-228	Pérez Montesa R	PO-297, PO-298	Prósper F	SP-002, CO-101, PO-085, PO-109
Orts M	PO-138	Pecos P	PO-035, PO-099, PO-158	Pérez Rodríguez A	PO-260	Provencio M	PO-194
Ortuño F	CO-066	Pedreño M	PO-132, PO-169	Pérez Rodríguez G	PO-150	Puente M	PO-037, PO-229, PO-273, Pb-140
Ortuño FJ	COS-040, CO-124, Pb-028, PO-071, PO-137, Pb-065, Pb-067	Pedro C	CO-054, CO-057, CO-071, CO-074, PO-075, PO-114, PO-122, Pb-057, Pb-058, Pb-062, SP-003, SP-005,	Pérez Roger I	PO-085	Puente S	Pb-120
Osma MM	COS-040, CO-124, PO-137, Pb-028, Pb-065, Pb-067	Pedrosa L	PO-080B, PO-090, Pb-043	Pérez Romero E	PO-265	Puerta Roig A	Pb-004
Osorio S	PO-092, PO-096, PO-098, PO-166, Pb-034, Pb-041	Pegenaute C	CO-152, PO-106, PO-131, PO-284 CO-120, PO-014	Pérez Romero P	PO-055	Puig de Canet E	CO-082
Oterino E	CO-099, PO-061, Pb-024	Peña A	PO-018	Pérez Rus G	PO-279, PO-303, PO-304	Pujana MI	PO-216, Pb-115
Outeiriño J	PO-078, PO-242, Pb-117	Peña F	PO-060	Pérez Salazar M	PO-128	Pujol M	COS-021, PO-018
Paciello M	CO-058, Pb-015	Peña M	PO-060	Pérez Sánchez I	PO-096, PO-098	Pujol N	PO-148
Pacios A	PO-201	Peñalver J	CO-65, PO-111	Pérez Seoane C	PO-124	Pujol Moix N	PO-265, PO-288
Padilla I	PO-153	Peñalver MA	PO-146, PO-150	Pérez Simón JA	CO-099, CO-101, CO-104, PO-050, PO-061, Pb-024	Pulgar A	PO-215
Padrón N	Pb-142	Peñarrubia MJ	CO-049, CO-056, CO-078, PO-111, PO-170, PO-186, PO-219, PO-220	Pérez Vila ME	PO-144	Pulgar Buendía A	COS-034, CO-126
Paffen E	COS-016	Peralta T	CO-090, CO-095, Pb-020	Pérez Sirvent ML	PO-074, Pb-015	Purroy N	COS-011, PO-083, Pb-029
Paiva B	CO-060, CO-063	Perea G	COS-047, CO-125, PO-144	Pérez Vila ME	PO-144	Puy C	COS-025, CO-140
Palacín A	COS-009	Pereda A	PO-216, Pb-115	Peri V	PO-182, Pb-032	Queipo de Llano MP	CO-054, CO-057, PO-068, PO-160, Pb-086, SP-003
Palacio C	CO-091	Pereira A	COS-021, COS-022, COS-044, Pb-091	Peria VL	Pb-059	Queizán JA	COS-018, CO-049, CO-056, PO-156, PO-186
Palacios S	CO-084, CO-108, CO-124, Pb-013	Pereira F	PO-202	Peris J	PO-076	Queralto JM	Pb-136, Pb-137
Palau J	CO-058, CO-089, CO-098, Pb-015	Pereira I	PO-173	Petit J	PO-063, PO-129, PO-166, Pb-066	Querol F	PO-252
Palicio MA	PO-206	Pereira J	CO-142, PO-180	Pfeilst M	SP-005	Querol L	PO-056
Pallarés P	COS-021	Perella M	Pb-113	Picón I	PO-174	Quesada JA	COS-012, PO-163, Pb-050
Paloma MJ	PO-246	Perera C	Pb-127	Pilar G	COS-048	Quesada MD	PO-069
Palomera L	CO-061, CO-062, CO-063, CO-078, CO-079, Pb-072, Pb-113	Perera M	PO-272, PO-285, PO-302	Pimenta R	Pb-143	Quintana L	PO-124
Palomo M	COS-037, CO-138	Perera MM	PO-095	Pimentel P	PO-059	Quintana M	COS-027, CO-153, CO-154, PO-234, PO-246, PO-251, PO-261, Pb-099, Pb-124, Pb-130
Palomo P	COS-048, PO-046, Pb-021	Pérez A	PO-171, PO-233	Pina CP	PO-140, PO-136	Quintana R	PO-273, Pb-140
Pampín S	PO-225	Pérez B	Pb-072	Pinacho A	PO-198	Quintana París L	CO-105
Panadero N	PO-058	Pérez C	CO-056, CO-120, PO-014, PO-186	Pineda C	PO-197	Quinteiro C	PO-093, PO-094, Pb-082
Panades M	PO-118, PO-198	Pérez E	PO-067, PO-071, PO-221, PO-222, Pb-012	Piña MA	PO-074, PO-229	Quiroga T	COS-028, CO-136, CO-158
Pandiella A	CO-053, PO-147	Pérez FJ	Pb-075	Pla A	PO-169	Quiroz K	CO-109, PO-073
Paniagua C	PO-022, PO-276	Pérez G	PO-035, PO-158	Plaza E	COS-032	Rabasa MP	Pb-127
Panizo A	PO-128	Pérez I	PO-160, Pb-086	Plaza JP	PO-169	Rabella N	CO-107
Panizo C	CO-152, PO-021, PO-106, PO-107, PO-109, PO-128, PO-131, PO-284	Pérez J	CO-063	Pleguezuelos M	PO-148	Rabuñal MJ	PO-093, PO-094
Panizo E	COS-035, CO-152, PO-021, PO-106, PO-107, PO-109, PO-237, PO-284	Pérez JA	Pb-121	Pliego E	COS-033	Rada R	PO-015
						Rafecas J	PO-132, PO-169
						Rajendran J	CO-100
						Rámila E	CO-062

Ramírez C	PO-025, PO-031	Ribera J	PO-075, PO-76	Rodríguez de Alba M	CO-149	Rosón C	Pb-096
Ramírez DA	PO-249	Ribera JM	COS-020, COS-029,	Rodríguez García C	PO-300	Ross FM	CO-059
Ramírez G	PO-095, PO-160,		CO-050, CO-054, CO-057,	Rodríguez Gutiérrez JJ	PO-30,	Rothman N	CO-073
	PO-162, PO-166,		CO-061, CO-092, CO-095,		PO-102, PO-195	Rovira J	CO-119
	Pb-070, Pb-086, Pb-120		PO-023, PO-026, PO-065,	Rodríguez Hernández C	Pb-145	Rovira M	SP-004, COS-041,
Ramírez MJ	PO-095, Pb-036		PO-068, PO-069, PO-126,	Rodríguez Huerta A	PO-30,		COS-042, CO-092,
Ramírez-Castillejo C	PO-181		PO-133, PO-143, PO-184,		PO-303		CO-094, CO-138, PO-040
Ramírez Duque DA	PO-072,		PO-196, PO-218, PO-223,	Rodríguez López MA	Pb-007,	Royo MT	PO-001, Pb-136,
	PO-224, PO-269		Pb-011, Pb-062, SP-003		Pb-030		Pb-137
Ramírez Huerta JM	Pb-009	Ribot M	Pb-147	Rodríguez-Luaces M	Pb-064	Rozman M	CO-055, CO-093,
Ramírez Mendoza E	PO-016	Rico M	PO-057	Rodríguez-Macias G	PO-048		CO-111, PO-074, PO-144
Ramiro L	PO-198, Pb-089	Rico-Daza MA	PO-058, Pb-021	Rodríguez-Martín JM	PO-290	Ruano J	Pb-032
Ramón C	CO-128	Rifón J	CO-152, PO-106,	Rodríguez-Martorell FJ	PO-295,	Ruano M	PO-306
Ramón LA	CO-157, PO-231		PO-131, SP-002		PO-307,	Ruano León JA	Pb-059
Ramos C	CO-149, PO-152	Rigola MA	PO-148		Pb-003, Pb-145	Ruano Marco M	CO-133
Ramos F	COS-039, CO-049,	Rincón R	PO-080B, PO-090,	Rodríguez-Otero P	COS-035,	Rubio A	PO-041
	CO-056, PO-186		Pb-043		CO-152, PO-021,	Rubio M	PO-041, Pb-069, Pb-111
Ramos L	Pb-085	Ríos E	PO-017, PO-166		PO-106, PO-284, SP-002	Rubio S	Pb-049, Pb-094
Ramos MA	PO-187	Ríos Herranz E	CO-072	Rodríguez Piñero A	PO-307	Rubio V	Pb-036
Ramos R	PO-080B	Ríos M	PO-035, PO-099,	Rodríguez Recio MC	PO-002,	Rubio Escuin R	PO-151, PO-250,
Ramos Fernández de Soria	Pb-038		PO-158, PO-255,		PO-020,		PO-253, PO-254
Ramos-Oliva P	CO-090		PO-259, PO-263		Pb-006	Rubio Martínez A	PO-151,
Ramos-Sánchez N	Pb-146	Ríos P	PO-035, PO-099,	Rodríguez-Rey JC	PO-225		PO-250,
Rangel I	PO-080B		PO-158, PO-166	Rodríguez Ruiz M	PO-228,		PO-253, PO-254
Rapado I	PO-066, PO-088,	Ríos R	SP-005, Pb-074, Pb-075		Pb-030	Rueda A	Pb-037
	PO-092, PO-111	Riquelme E	Pb-114	Rodríguez-Salazar MJ	PO-030	Rueda J	COS-016
Rasillo A	COS-010	Rivas C	CO-050, CO-051	Rodríguez-Serrano C	CO-104	Ruiz A	SP-001
Raya JM	PO-074, PO-182, PO-290	Rivas I	COS-027, CO-154,	Rodríguez Trillo A	PO-260	Ruiz C	CO-128
Rayón C	CO-050, CO-051		PO-157, PO-161,	Rodríguez-Vicente P	PO-206,	Ruiz E	CO-068, PO-046
Rodríguez García G	PO-124		PO-251, PO-261,		Pb-096	Ruiz F	PO-015, PO-041,
Real E	PO-012		Pb-052, Pb-071	Roig MC	CO-107		Pb-108, Pb-109, Pb-119
Rebelo U	PO-004, PO-007,	Rivas MD	Pb-078	Roig R	COS-043	Ruiz FJ	Pb-069
	PO-010	Rivas P	Pb-120	Rojas E	PO-265	Ruiz M	PO-019, PO-101,
Recaséns V	PO-151, PO-250,	Rivera A	PO-228	Rojas R	CO-105		PO-297, PO-298
	PO-254, Pb-100	Rivera GV	Pb-108	Roldán V	COS-015, COS-036,	Ruiz T	PO-133
Recio I	COS-039, CO-066,	Rivera J	COS-024, COS-028,		COS-043, CO-132,	Ruiz Arredondo JJ	Pb-102
	CO-067, CO-113		COS-043, CO-084,		CO-135, CO-155, CO-156,	Ruiz-Cabello F	PO-185
Recuerda MJ	Pb-105		CO-129, CO-130, CO-132,		CO-158, PO-305, Pb-013,	Ruiz Nodar JM	CO-155, CO-156
Redín ME	Pb-076		CO-135, CO-136, PO-267,	Romagosá V	COS-009, PO-127	Ruiz-Xivillé N	CO-009, PO-065
Redondo C	PO-246		PO-100, Pb-092, Pb-097	Román A	PO-022, PO-078,	Saavedra S	CO-089, Pb-015
Redondo S	PO-123	Rivero A	PO-111		PO-280, Pb-117	Sabater-Lleal M	SP-008, CO-141
Regadera A	Pb-081	Rivero P	PO-021	Román J	COS-029	Sáez de Lafuente JP	PO-239
Réganon E	COS-038, CO-145,	Robledo C	CO-113, PO-123	Román-Gómez J	SP-002,	Sáez M	PO-198
	PO-240, PO-241,	Robles L	Pb-114		COS-030,	Sáez Y	PO-239
	PO-289, Pb-123, Pb-127	Robles Marinas V	PO-097		CO-102, PO-183	Sagastagoitia JD	PO-239
Regidor C	COS-048, CO-096,	Roca M	PO-226	Romero A	COS-010, PO-185,	Sainz I	Pb-122
	PO-046, PO-057,	Rocha S	Pb-092		Pb-048, Pb-090	Salamero O	COS-020, CO-077,
	PO-058, Pb-021	Rodil I	Pb-030	Romero E	PO-012, PO-161,		PO-196, PO-296
Reinoso F	PO-161, PO-261	Rodrigo E	COS-027, CO-153,		PO-217	Salar A	COS-009, COS-045,
Reis C	PO-011		CO-154, PO-157,	Romero JA	Pb-130		CO-071, CO-074,
Relvas L	PO-004, PO-007, PO-010		PO-161, PO-234, PO-251,	Romero JR	PO-041, Pb-069,		CO-076, CO-078, CO-081,
Remacha A	SP-001, COS-013,		PO-261, Pb-052,		Pb-111, Pb-114, Pb-119		CO-114, CO-117, PO-114,
	PO-001, PO-171,	Rodríguez A	Pb-071, Pb-124	Romero M	CO-058, CO-066,		PO-122, PO-125, Pb-056,
	PO-233, Pb-038,		COS-030, CO-066,		CO-067, Pb-015		Pb-057, Pb-058
	Pb-136, Pb-137		CO-105, PO-214	Romero MJ	COS-012, PO-163,	Salar J	PO-111
Remigia MJ	PO-054, PO-064	Rodríguez AE	COS-009,		Pb-050	Salas C	PO-194
Requena M	PO-028		COS-019, CO-113	Romero MM	Pb-145	Salaverría I	COS-009
Requena MJ	CO-127, PO-080	Rodríguez AI	PO-121, Pb-031	Romero MS	PO-200, Pb-072	Saldaña R	PO-160
Reverter JC	PO-171, PO-233,	Rodríguez C	CO-109, PO-073,	Romero P	PO-144, Pb-147	Salgado M	Pb-088
	PO-281, PO-282,		PO-177, PO-182,	Romero R	Pb-036	Salgado R	PO-127
	Pb-077, Pb-144		PO-248, PO-272,	Romero González MM	PO-295,	Salgado W	Pb-129
Rey D	Pb-085, Pb-087		PO-285, PO-302, Pb-045		PO-307	Salgado-Cecilia G	PO-178
Reyes del Paso G	COS-034,	Rodríguez E	PO-148	Romeu A	PO-231	Salido E	PO-008, PO-033,
	CO-126	Rodríguez G	PO-042, PO-052,	Romeu M	Pb-064		PO-034, PO-210
Reyes G	CO-103, PO-215		Pb-016	Romón I	CO-097, PO-047,	Salido M	SP-005, COS-009,
Reynés G	PO-241	Rodríguez I	PO-023, PO-026,		PO-053, PO-115, Pb-022		CO-114, PO-122
Rezende T	Pb-143		PO-065, PO-069,	Roncalés FJ	PO-065, PO-296	Salinas R	COS-009, COS-021,
Rib L	SP-008		PO-123, PO-143, PO-196	Roncero JM	Pb-033		PO-122, Pb-132, Pb-143
Ribas N	PO-001	Rodríguez JA	PO-232	Roncon S	PO-059, Pb-010	Salvado R	PO-175, PO-262,
Ribas P	PO-132, PO-169	Rodríguez JM	COS-037	Ropero P	PO-005, PO-009,		PO-277
Ribeiro L	PO-003, PO-092	Rodríguez JN	COS-012, PO-095,		PO-014	Salvador-Osuna C	Pb-103, Pb-142
Ribeiro ML	PO-262, PO-004,		PO-163, Pb-050	Rosales M	PO-059, Pb-010	Salvatierra G	COS-027, CO-153,
	PO-007, PO-010,	Rodríguez M	PO-207		Pb-086		CO-154, PO-157,
	PO-136, PO-140,	Rodríguez MC	PO-224	Rosell A	COS-016		PO-234, PO-251,
	PO-175, PO-180,	Rodríguez P	PO-018	Rosendaal FR	CO-042, CO-064,		PO-261, Pb-052,
	PO-277, Pb-044,	Rodríguez R	CO-120	Rosiño L	CO-077, CO-094		Pb-071, Pb-124
	Pb-132, Pb-143	Rodríguez RF	PO-030	Rosique P	CO-106	Sampol A	PO-036, PO-062
Ribera C	PO-091, PO-283	Rodríguez T	PO-151			San José-Enériz E	SP-002

San Miguel JF	CO-049, CO-053, CO-056, CO-060, CO-061, CO-062, CO-063, CO-064, CO-069, CO-099, CO-104, CO-101, CO-118, PO-050, PO-061, PO-147, PO-159, PO-167, PO-186, Pb-023, Pb-024, Pb-026	Sancho JM	CO-078, CO-094, CO-095, PO-023, PO-026, PO-065, PO-069, PO-126, PO-143, PO-196, PO-218	Serena J	Pb-113	Subirá D	PO-022, PO-078
San Román C	Pb-087	Sancho-Tello R	CO-110	Serrano A	PO-023, PO-026, PO-069, PO-196, Pb-086	Subirà M	CO-128
San Román F	Pb-096	Sandoval V	CO-066, CO-067	Serrano C	PO-022, PO-078, PO-280	Subirats M	Pb-120
Sánchez A	PO-035, PO-158, PO-162, PO-210	Sanjuán I	COS-048, CO-096, PO-046, PO-057, PO-058, Pb-021	Serrano D	COS-029, CO-092, CO-106, PO-042, PO-048, PO-052, Pb-016, Pb-021	Such E	SP-005, PO-077, PO-183, PO-192, PO-193
Sánchez B	PO-114, Pb-057	Sanjurjo MJ	PO-157, Pb-051, Pb-052, Pb-071	Serrano J	COS-030, CO-052, CO-102, CO-105	Suhakar P	CO-100
Sánchez C	PO-083, PO-144	Sansó FS	Pb-147	Serrano R	PO-232	Sumoy L	CO-082
Sánchez E	COS-011, Pb-029	Sant F	COS-009, PO-122	Serrano S	COS-009, COS-045, CO-081, CO-082, CO-083, CO-087, CO-114, CO-117, PO-122, PO-127	Sureda A	COS-046, CO-061, CO-062, CO-063, CO-080, PO-024, PO-045, PO-056, PO-080, Pb-017, Pb-018, Pb-046, Pb-083
Sánchez G	PO-105	Santafé E	PO-065	Serrano SE	Pb-108	Tabera S	CO-101, CO-104, Pb-024
Sánchez H	PO-005	Santamaría A	COS-046, PO-286, Pb-125	Serrano López J	COS-030, CO-052, CO-102	Taberna MA	Pb-099
Sánchez H	PO-009	Santamaría C	CO-049, CO-056, CO-064, CO-099, PO-186, Pb-023	Servitge O	PO-127, Pb-058	Tabernero JM	PO-167
Sánchez I	Pb-036	Santana G	COS-031, CO-109	Sevil F	Pb-142	Taboada F	PO-206
Sánchez J	Pb-083	Santiago J	CO-116, PO-015, PO-041, PO-181, Pb-069, Pb-108, Pb-109, Pb-111, Pb-114, Pb-119	Sevilla J	Pb-087	Talavera E	PO-117
Sánchez JJ	CO-078, CO-078, CO-124, PO-221, Pb-012	Santoro T	Pb-093, Pb-146, PO-209	Sevilla R	PO-102, PO-195	Talavera M	Pb-085, Pb-087
Sánchez JM	COS-021, PO-096, PO-098, Pb-034, Pb-041	Santos AB	PO-276	Siebert R	SP-002	Tallón I	CO-122, Pb-014
Sánchez L	COS-017	Santos M	PO-239	Sierra J	SP-003, COS-046, CO-054, CO-057, CO-080, CO-092, CO-094, CO-107, PO-024, PO-045, PO-056, PO-068, PO-075, Pb-017, Pb-018, Pb-046	Tapia C	PO-133
Sánchez M	PO-174, Pb-081	Santos MT	CO-131, PO-306	Silva F	PO-050	Tapia M	Pb-032, Pb-059, Pb-049, Pb-094
Sánchez R	PO-058	Santos S	PO-136, PO-140	Silva L	COS-041	Tassies D	PO-171, PO-233, PO-281, PO-282
Sánchez S	Pb-048, Pb-090	Santos SA	PO-175	Silva S	PO-011	Tejedor A	Pb-121
Sánchez Abarca LI	CO-099, CO-101, CO-104, PO-061, Pb-024	Santos Díaz MT	CO-133	Silva Pinto C	PO-262, PO-277	Tellaetxe G	PO-300
Sánchez Blanco JJ	CO-070 Pb-065, Pb-067	Sanz C	Pb-091	Silvestre LA	PO-170 PO-219, PO-220	Tello-Montoliu A	CO-156
Sánchez Campos MH	PO-204, Pb-104, Pb-106	Sanz E	PO-210, Pb-097 CO-058, CO-089, CO-092, CO-098, Pb-015	Simarro E	PO-015, Pb-114, Pb-119, Pb-139	Teno C	PO-101
Sánchez Casado M	Pb-099	Sanz GF	SP-005, PO-192, PO-193	Simó M	Pb-147	Teodosio C	COS-010, COS-017, CO-088, SP-006
Sánchez Crespo A	Pb-129	Sanz J	CO-058, CO-089, CO-092, Pb-015	Simões AT	PO-175	Terol MJ	COS-020, CO-061, CO-062, CO-076, PO-064, PO-138
Sánchez de Toledo J	CO-091, PO-230, Pb-025	Sanz M	CO-089, PO-095	Simón A	COS-018	Teruel A	PO-054, PO-064, PO-138
Sánchez García J	COS-030, CO-052, CO-102, CO-105, PO-124	Sanz MA	SP-005, CO-050, CO-051, CO-058, CO-092, CO-098, CO-112, PO-077, PO-183, PO-192, PO-193, Pb-015	Simón M	PO-265	Teruel R	CO-142
Sánchez Godoy P	CO-068, CO-065, PO-111	Sanz S	CO-153, PO-234, Pb-124	Sobas M	PO-093, PO-094, Pb-082	Teruel R	SP-007, CO-084, CO-121, CO-143, CO-144, CO-146
Sánchez-González B	CO-071, CO-074, CO-117	Sanz Santillana GF	PO-077	Sobe M	PO-205	Thimme M	PO-258
Sánchez-Guijo F	CO-099, CO-104, PO-050, PO-061, PO-080, Pb-023	Sanzo C	COS-009, PO-074	Solá E	Pb-123	Tirado I	PO-274, PO-275
Sánchez-Ibáñez MV	PO-178	Sarasqueta C	PO-044	Solà J	COS-021	Toledo MC	PO-086
Sánchez-Lázaro I	COS-038, PO-240	Sarasquete ME	CO-049, CO-056, CO-064, CO-118, PO-186, Pb-024	Solano A	CO-071	Toledo T	PO-283
Sánchez Luceros A	Pb-134	Sardà MP	SP-001, PO-001, Pb-136, Pb-137	Solano C	COS-029, CO-090, CO-092, PO-064, PO-082, PO-138, Pb-011	Tolosa A	PO-132, PO-169, PO-288
Sánchez Manso JC	CO-098	Sardá P	COS-013	Solano VM	COS-044	Tomás JF	PO-039, PO-108, PO-111
Sánchez-Martos V	Pb-064	Sarrá J	PO-063, PO-075, PO-129, Pb-011, Pb-066	Solé F	SP-005, COS-009, CO-082, CO-114, PO-087, PO-122, PO-127, PO-192, PO-193	Tomás Martínez J	COS-024
Sánchez Muñoz L	CO-088, SP-006	Saumell S	CO-087, PO-114	Solano C	CO-077, Pb-061	Tomasa T	PO-223
Sánchez-Ortega I	PO-203, Pb-083	Sayas MJ	PO-132, PO-169	Solá E	CO-071	Tonda R	CO-137
Sánchez-Paya J	CO-155	Scaff M	CO-058, Pb-015	Solano C	COS-029, CO-090, CO-092, PO-064, PO-082, PO-138, Pb-011	Tormo M	CO-054, CO-057, CO-094, PO-064, PO-068, PO-082, SP-003
Sánchez Prieto R	CO-116	Schanz J	SP-005	Solano VM	COS-044	Tormo N	PO-054
Sánchez-Ramírez J	PO-279, PO-303, PO-304, Pb-060	Schwenkglens M	Pb-011	Solé F	SP-005, COS-009, CO-082, CO-114, PO-087, PO-122, PO-127, PO-192, PO-193	Torra M	COS-047
Sánchez-Serrano I	CO-084	Sebastián E	COS-018, PO-167, Pb-026	Soler Martínez S	Pb-059	Torreadell M	CO-055, CO-093, CO-094
Sánchez-Vega A	COS-036	Sebrango A	COS-048, CO-068, CO-096, CO-065, PO-046, Pb-021	Soler S	Pb-032	Torres A	COS-030, CO-102, PO-124
Sánchez-Vega B	COS-014, COS-028, CO-084, CO-121, CO-136, CO-144, CO-146, CO-147, PO-100, PO-137	Sedano C	PO-246, PO-297, PO-298	Solís C	PO-205	Torres A	SP-002
Sancho E	PO-023, PO-026, PO-065, PO-184, PO-196, PO-296	Segovia MJ	Pb-070	Solórzano S	CO-077, Pb-061	Torres E	CO-081
		Seguí R	Pb-147	Somolinos N	CO-127, PO-101	Torres Gómez A	CO-052, CO-105
		Segura D	PO-268	Soria B	COS-022, COS-044, CO-123, Pb-002, Pb-103, Pb-142	Torres JP	Pb-008
		Segura S	PO-040	Soria JM	SP-008, CO-141, PO-275	Torres M	Pb-142
		Sempere A	CO-089, Pb-015	Soria P	CO-069	Torres N	Pb-129
		Senent L	PO-183, PO-192, PO-193, Pb-015	Soto C	PO-242, Pb-117	Torres P	SP-003, CO-054, CO-057
		Seoane A	CO-117	Soto I	PO-246, PO-248	Tortoledo MA	PO-079
				Soutar D	PO-194	Trampal C	CO-071
				Souto J	SP-008, CO-141, PO-265, PO-275, PO-286, PO-288, Pb-136, Pb-137	Trasserras M	PO-044
				Stauder R	SP-005	Trelles O	PO-245
				Steezman JL	CO-079, PO-080, PO-081	Trujillo M	PO-035, PO-099, PO-158, PO-255, PO-259, PO-263, PO-264
				Steidl S	SP-005	Trujillo Pérez M	Pb-009
						Trullas M	CO-128
						Turrión E	PO-172

Tusell J	CO-134	Vall-Llovera F	PO-023, PO-026,	Vicente V	COS-014, COS-015,	Villena C	PO-065
Tuset E	PO-144		PO-196		COS-024, COS-028,	Villuendas R	COS-032
Uranga MT	PO-006	Vallvé C	PO-274,		COS-036, COS-040, COS-043,	Viloria MM	Pb-122
Urbano A	CO-072, CO-122,		PO-288, Pb-125		CO-129, CO-130, CO-142,	Vinyets I	PO-203
	PO-002, PO-017,	Valverde M	PO-040		CO-070, CO-084, CO-084,	Visa L	PO-281
	PO-020, PO-038, PO-055,	Valvert F	Pb-029		CO-108, CO-121, CO-124,	Vivancos P	SP-003
	PO-104, Pb-004, Pb-006,	Van Wijngaarden A	COS-016		CO-132, CO-135, CO-136,	Vives S	PO -218, PO-023
	Pb-014, Pb-126, Pb-027	Vaquer JM	PO-085		CO-140, CO-143, CO-144,	Vives-Corróns JL	CO-119
Uresandi A	PO-037, PO-273,	Varea S	PO-021,		CO-146, CO-147, CO-155,	Vizcarra E	PO-276
	Pb-101, Pb-140		PO-109, PO-131		CO-156, CO-158, PO-049,	Vizmanos JL	PO-188, PO-189,
Uresandi F	Pb-140	Varela M	PO-032, PO-110		PO-067, PO-071, PO-080,		PO-190, PO-191
Uresandi N	PO-044	Varela MR	Pb-008		PO-095, PO-100, PO-137,	Vollmer I	CO-071
Urgellés M	PO-248	Vargas M	Pb-096		PO-154, PO-221, PO-222,	Walias D	CO-097, PO-115,
Uriz MJ	PO-095	Varo MJ	PO-041		PO-267, PO-305, Pb-012,		Pb-022
Vaca R	Pb-043, PO-080B,	Vasconcelos E	PO-202		Pb-013, Pb-028, Pb-065, Pb-067,	Walker BA	CO-059
	PO-090	Vayá A	COS-015, CO-148,		Pb-092, Pb-097, SP-007	Wang S	CO-073
Vacas M	PO-171, PO-233,		PO-293, PO-299,	Vicente Y	PO-086	Woessner S	PO-074, PO-144
	PO-239		Pb-123, Pb-138	Vicuña I	COS-048, CO-096,	Wolf P	CO-100
Vaccaro A	Pb-013	Vaz CP	PO-059		PO-046, Pb-021	Wood WG	CO-115
Vagace JM	PO-080B, PO-090,	Vázquez J	Pb-030	Vidal E, Benlloch A	Pb-106	Woods AI	Pb-134
	Pb-043	Vázquez L	PO-050, Pb-019	Vidal L	Pb-091	Xandri M	PO-065, PO-76,
Valcárcel D	COS-046, CO-080,	Vázquez S	PO-206	Vidal MJ	PO-044, PO-125		Pb-082
	CO-092, CO-107,	Vázquez Sánchez A	PO-204,	Vidal R	CO-079, CO-103	Xicoy B	PO-023, PO-065,
	PO-024, PO-045,		Pb-104	Vidriales MB	CO-060, CO-063		PO-069, PO-133,
	PO-056,	Vega M	COS-046,	Viejo A	PO-207		PO-218, Pb-062
	Pb-017, Pb-018		PO-045, PO-056,	Vila M	PO-199	Xicoy B	PO-080
Valdés M	CO-132, CO-155,	Vega R	Pb-018	Vila V	COS-038, CO-145,	Yagüe N	PO-132, PO-169,
	PO-015, Pb-114,		Pb-076		PO-240, PO-241,		PO-286
	Pb-119	Vega T	COS-010		PO-289, Pb-123, Pb-127	Yáñez L	CO-097, PO-019,
Valdivielso A	Pb-122	Vela D	PO-76	Vilanova N	PO-198		PO-047, PO-053,
Valencia A	SP-005, PO-077,	Vela M	Pb-100	Vilas-Zornoza A	SP-002		PO-060, PO-074, Pb-019
	PO-183, PO-192, PO-193	Velasco A	CO-103	Vílchez JR	PO-185	Zabala R	PO-102
Valencia SL	PO-156	Velasco D	Pb-040	Villa J	Pb-019	Zabalza N	PO-237
Valent P	SP-005	Velázquez L	COS-036	Villaescusa T	PO-123	Zafra A	PO-106,
Valera A	CO-055, CO-093,	Velilla J	Pb-100	Villafuerte P	Pb-040, Pb-073		PO-109, PO-131
	CO-111	Vellenga E	CO-050, CO-051	Villalón L	CO-127, PO-078,	Zamora C	PO-018
Valera S	CO-086	Ventura H	PO-173		PO-166	Zamora L	PO-065, PO-76,
Vallansot R	CO-077	Vera HJ	Pb-108	Villamor N	SP-004, COS-020,		PO-184, PO-184
Vallejo C	COS-029	Vercher J	PO-166		PO-141, Pb-061	Zamora M	Pb-093
Vallés A	Pb-040, Pb-073	Verdú JJ	Pb-090	Villar I	CO-123, Pb-103	Zamorano J	Pb-078
Vallés Giner J	CO-133	Vicente A	PO-192, PO-193	Villarón EM	CO-099, Pb-024	Zorio E	COS-016
Vallés J	CO-131, PO-306	Vicente Al	PO-095	Villegas A	CO-115, CO-120,	Zozaya E	PO-128
Vallespí T	PO-074, PO-083,	Vicente JM	PO-248		PO-005, PO-009,	Zozaya J	PO-287
	PO-144	Vicente L	Pb-141		PO-014, PO-074	Zurbano MJ	PO-242