

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 95, Extraordinario n.º 2, Octubre 2010

www.sehh.org • www.seth.es

LII Reunión Nacional de la SEHH XXVI Congreso Nacional de la SETH

Las Palmas de Gran Canaria, 28-30 de octubre de 2010

RESÚMENES DE COMUNICACIONES

LII Reunión Nacional de la SEHH XXVI Congreso Nacional SETH

Las Palmas de Gran Canaria, 28-30 de octubre de 2010

PROGRAMA EDUCACIONAL

IX LECCIÓN CONMEMORATIVA RICARDO CASTILLO

XXIII LECCIÓN CONMEMORATIVA ANTONIO RAICHS

SIMPOSIOS

CASOS CLÍNICO-CITOLÓGICOS

Editores: José García Laraña
Jesús Cesar

Agradecimientos

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

Abbott Científica, AD Diagnósticos, Alexion, Amgen, Astellas, Baxter, Bayer, Healthcare, Becton Dickinson, Binding Site, Boehringer Ingelheim, BQ Biosciences, Bristol Myers Squibb, Celgene, Cephalon, CSL Behring, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Grifols, Grupo Ferrer, Janssen, Leo Pharma, Merck Sharp & Dohme, Miltenyi Biotech, Mundipharma Pharmaceuticals, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pall Médica, Pfizer, Pierre Fabre, Ratiopharm direct, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi-Aventis, Shering Plough, Shire Pharmaceuticals, Siemens, Swedish Orphan International

LII Reunión Nacional de la SEHH XXVI Congreso Nacional SETH

Las Palmas de Gran Canaria, 28-30 de octubre de 2010

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidenta: Teresa Molero Labarta
Vicepresidenta: Juan Manuel Díaz Cremades
Vocales: Ignacia Balda Aguirre
José Miguel Bosch Benítez
M.^a del Mar Caballero Gómez
Conrado Campo Adsuar
Fernando Fernández Fuertes
Rosa Fernández Martín
M.^a Teresa Gómez Casares
José David González San Miguel
Luisa Guerra Domínguez
Silvia de la Iglesia Iñigo
Santiago Jiménez Bravo de Laguna
Angelina Lemes Castellano
M.^a del Carmen Losada Castillo
Hugo Luzardo Henríquez
Jezabel López Brito
Manuel Negrín López
M.^a del Mar Perera Álvarez
Valeria Peri
José Antonio Ruano León
Santiago Soler Martínez
Alexia Suárez Cabrera
Josefa Suárez Hernández
Manuel Tapia Martín

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: José García Laraña
Vicepresidente: Jesús Cesar

Presidente SEHH: José García Laraña
Vocales SEHH: Antonio Asensio Montoro
Emma Castro Izaguirre
Juan C. Cigudosa García
José L. Díez Martín
José A. García Marco
M.^a Teresa Gómez Casares
Javier López Jiménez
Rafael Martínez Martínez
José M.^a Raya Sánchez
Ángel Remacha Sevilla
Ramon Salinas i Argente
Alfonso Santiago Marí
Guillermo Sanz Santillana
Jesús Villarrubia Espinosa
Luis Hernández Nieto (Coordinador por la SEHH del programa educacional)

Presidente SETH: Jesús Cesar
Vocales SETH: Javier Batlle Fonrodona
Javier García Frade
Pascual Marco Vera
Joan Carles Reverter Calatayud
Juana Vallés Giner
Vicente Vicente García (Coordinador por la SETH del programa educacional)

SOCIEDAD 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: Alfonso José Santiago Marí
Secretario adjunto: Ramon Salinas i Argente
Tesorero: Rafael Martínez Martínez
Contador: Rafael de la Cámara de Llanza
Vocales: M.^a Luz Amigo Lozano
Lourdes Florensa Brichs
Fernando A. González Fernández
Ángel León Lara
Felipe Prósper Cardoso
Montserrat Rovira Tarrats
Marta Torrabadella Reynoso
Jesús Villarubia Espinosa
Ex presidentes: Agustín Aznar Gemer
Ricardo Castillo Cofiño
Gonzalo Díaz de Iraola
Pedro Ferreras 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 Hernandez
Juan M. Rodríguez Fernández
Ciril Rozman Borstnar
Miquel Rutllant Bañeres
José Sánchez Fayos
Vicente Vicente García

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

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

haematologica

Haematologica, Spanish Edition

Edición y Publicidad:

ACCIÓN MÉDICA, S.A.

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

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

publicaciones@accionmedica.com • www.accionmedica.com

nviou@accionmedica.com (publicidad)

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

Telf.: 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.

LII Reunión Nacional de la SEHH XXVI Congreso Nacional SETH

Las Palmas de Gran Canaria, 28-30 de octubre de 2010

SUMARIO

| | |
|---|----|
| SESIÓN PLENARIA DE COMUNICACIONES ORALES SELECCIONADAS | 1 |
| <hr/> | |
| COMUNICACIONES ORALES | |
| LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES | 4 |
| TRASPLANTE DE PROGENITORES I | 5 |
| TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO | 7 |
| LINFOMAS I | 9 |
| TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD I | 11 |
| LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN | 13 |
| BANCO DE SANGRE | 15 |
| CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR | 17 |
| COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS I | 19 |
| PLAQUETAS Y ENDOTELIO | 21 |
| LEUCEMIAS AGUDAS LINFOIDES | 23 |
| TRASPLANTE DE PROGENITORES II | 25 |
| GAMMAPATÍAS MONOCLONALES | 27 |
| LINFOMAS II | 29 |
| TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD II | 31 |
| MIELODISPLASIA Y APLASIA MEDULAR | 33 |
| SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS | 35 |
| CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA | 37 |
| COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS II | 39 |
| INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA | 41 |
| SERIE ROJA | 43 |

SESIÓN DE PÓSTERS

| | |
|---|-----|
| SERIE ROJA | 45 |
| CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA | 52 |
| INSUFICIENCIA MEDULAR | 52 |
| COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS | 53 |
| TRASPLANTE DE PROGENITORES | 57 |
| TROMBOSIS | 66 |
| TERAPIA CELULAR Y TRASPLANTE | 78 |
| PLAQUETAS Y ENDOTELIO | 80 |
| LEUCEMIAS AGUDAS | 83 |
| MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES | 86 |
| SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS | 87 |
| TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS | 94 |
| SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS | 98 |
| LINFOMAS | 100 |
| GAMMAPATÍAS MONOCLONALES | 107 |
| SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS | 114 |
| TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE | 120 |
| LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN | 122 |
| CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR | 126 |
| BANCO DE SANGRE | 135 |
| GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN | 141 |
| MISCELÁNEA | 144 |
| CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA | 149 |

ANEXO PUBLICACIÓN

| | |
|---|------------|
| SERIE ROJA | 150 |
| CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA | 151 |
| INSUFICIENCIA MEDULAR | 152 |
| COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS | 153 |
| TRASPLANTE DE PROGENITORES | 156 |
| TROMBOSIS | 161 |
| TERAPIA CELULAR Y TRASPLANTE | 162 |
| PLAQUETAS Y ENDOTELIO | 163 |
| LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES | 163 |
| LEUCEMIAS AGUDAS | 164 |
| SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS | 167 |
| TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTIOS | 171 |
| SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS | 173 |
| LINFOMAS | 175 |
| GAMMAPATÍAS MONOCLONALES | 181 |
| SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS | 187 |
| TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE | 189 |
| LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN | 190 |
| CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR | 191 |
| BANCO DE SANGRE | 195 |
| GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN | 198 |
| MISCELÁNEA | 199 |
| ÍNDICE DE AUTORES | 208 |

LII Reunión Nacional de la SEHH XXVI Congreso Nacional de la SETH

Las Palmas de Gran Canaria, 28-30 de octubre de 2010

Sesión Plenaria

PAPEL DE LOS microRNA SOBRE LA EXPRESIÓN DE VKORC1 Y SU POTENCIAL REPERCUSIÓN EN LA RESPUESTA DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-VITAMINA K

SP-001

V. Pérez-Andreu, R. Teruel, R. González-Conejero, J. Corral, N. García-Barberá, M.J. Gómez-Lechón*, V. Vicente, C. Martínez
Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia.
*Unidad de Patología Experimental. Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

La regulación de VKORC1, molécula clave en la γ -carboxilación de las proteínas vitamina K-dependientes, se ha estudiado restringida a la región 5' del gen, donde se han identificado polimorfismos (SNPs) que se asocian con la dosis de anti-vitaminas K en pacientes anticoagulados. La interacción RNAm/miRNAs muestra el papel relevante del extremo 3' UTR en la regulación de la expresión proteica. La participación del 3' UTR de VKORC1 en la regulación de su expresión es un campo inexplorado.

Objetivo: Evaluar la regulación de la expresión de VKORC1 por miRNAs y la posible repercusión que SNPs localizados en la región 3' UTR de VKORC1 puedan tener en dicha regulación.

Métodos: La expresión de miRNAs (en tejido hepático humano sano) y RNAm de VKORC1 (en células HepG2 transfectadas con precursores de miRNAs -pre-miR-) se determinó mediante RT-PCR. Co-transfectamos células HEK293T con pre-miRs y un vector de expresión de luciferasa con el extremo 3' UTR de VKORC1 silvestre o mutado en el sitio de unión de miRNAs. Similares experimentos se realizaron con un vector de expresión de VKORC1 con la región 3' UTR. La regulación de los miRNA se evaluó mediante luminometría y western blot. Valoramos in silico el efecto funcional del rs7294 (9041G>A), cercano al sitio de interacción RNAm/miRNA.

Resultados: El análisis in silico sugiere una alta probabilidad de interacción entre miR-137, miR-133 y miR-147 con la región 3'UTR de VKORC1, los dos últimos en una posición muy cercana al rs7294. Confirmamos la expresión de estos miRNAs en tejido hepático humano. La transfección de HepG2 con pre-miRs redujo a la mitad los niveles de RNAm endógeno de VKORC1. Los experimentos con luciferasa confirmaron la interacción RNAm/miRNAs y la reducción del 25% en la expresión de luciferasa con miR-133, efecto que se eliminaba cuando se emplearon vectores mutados para el sitio de unión de este miRNA. La transfección de la misma línea celular (HEK293T) con un vector de expresión de VKORC1, confirmó el efecto regulador de este miRNA ya que la expresión proteica se reducía en un 40%. El estudio in silico mostró que rs7294 afecta de manera relevante la interacción RNAm/miRNA. El potencial efecto modulador de este SNP en la dosis requerida de acenocumarol se está evaluando en 4338 pacientes anticoagulados consecutivos.

Conclusiones: Nuestros datos evidencian por primera vez que la expresión de VKORC1 está regulada directa y/o indirectamente, por miRNAs. Este nuevo mecanismo de regulación de la expresión de VKORC1 pone de manifiesto tanto la importancia del extremo 3'UTR de este gen como su enorme interés por posibles implicaciones en la farmacogenética de la terapia anticoagulante oral.

TERAPIA CELULAR INTRAMIOCÁRDICA CON CÉLULAS CD133+ ASOCIADA AL BY-PASS CORONARIO: UN ESTUDIO PROSPECTIVO

SP-002

R. Arrieta, L.J. Larrea, M. Bastos, M. Morado, I. Galindo, A. Marcos, A. de la Rúa
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La terapia celular ha sido evaluada en el campo de la cardiología con resultados claramente contradictorios.

Objetivos: Evaluar el beneficio de la terapia con células CD133+ intramiocárdicas en pacientes candidatos a revascularización, determinar posibles riesgos asociados y beneficios secundarios, así como dosis óptimas.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo no aleatorizado, aprobado por el comité de ética del centro, iniciado en Noviembre de 2006. Protocolo de obtención de células CD 133+: Movilización con G-CSF (filgrastim), dosis media de 10 mcg/Kg/día. Aféresis mediante sistema COBE SPECTRA (Lakewood, CO, USA). El producto inicial obtenido fue posteriormente procesado en la COBE 2991 Blood Cell Processor (Lakewood, CO, USA) previo a la incubación con el anti CD133 y la purificación mediante el dispositivo CliniMac device (Miltenyi Biotec, Auburn, CA, USA). Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con antecedentes de infarto agudo de miocardio con más de un mes de evolución y que presenten una o más zonas aquinéticas o disquinéticas, con miocardio hibernado demostrado mediante SPECT y/o RMN, que serán revascularizados quirúrgicamente (by pass coronario), con fracción de eyección (FE) de ventrículo izquierdo entre 30% y 40%. Las mismas características para casos y controles, sólo que a los primeros se les aplica la terapia celular. Técnica: Implantación de las células CD 133+, mediante inyección intramiocárdica de 0,2 cc. cada una.

Resultados: Se incluyen hasta la fecha 14 pacientes y 14 controles. La media de seguimiento ha sido de 21 meses. Ambos grupos resultaron balanceados respecto a edad, comorbilidad, enfermedad coronaria y función ventricular de base. En la tabla adjunta (TABLA 1) se observan dosis celular utilizada, datos de pureza y rendimiento. Los pacientes tratados con células madre mostraron una menor respuesta inflamatoria postoperatoria valorada por la PCR. Se observó mejoría de la función renal (creatinina plasmática) en el postoperatorio inmediato, y al alta menores en los pacientes tratados con la terapia celular. La terapia celular no se vio relacionada con un incremento en el daño miocárdico valorado mediante el seriado de troponina, incluso con valores inferiores en los casos. Hallamos diferencias en FEVI valorada con ECO, no así en la valorada por SPEC, valorándose un incremento en un 8 % de esta en relación con los valores preoperatorios, mientras que en el grupo control disminuyó un 1,3%. A los 6 meses se valoraron mejorías de la contractilidad en los segmentos tratados con células CD133+ en comparación con el grupo control (p <0,006). No se presentaron complicaciones relacionadas con el trasplante de células CD133+ durante el procedimiento ni durante el post-operatorio, en una media de 14 meses de seguimiento.

Conclusiones: La terapia celular intramiocárdica es un procedimiento seguro, que parece conllevar mejoras en la función cardíaca y en otros órdenes como en la función renal. Mayor seguimiento y mayor número de pacientes son necesarios para confirmar estos datos y determinar las dosis óptimas.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NIÑO CON ANEMIA DE FANCONI

I. Elorza, T. Olivé, P. Bastida, J.L. Dapena, J. Sánchez de Toledo, C. Díaz de Heredia

Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

SP-003

El único tratamiento curativo actualmente de la insuficiencia medular en la Anemia de Fanconi (AF) es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se trasplantaron en nuestro centro, desde marzo de 1988 a octubre de 2009, 37 pacientes, 21 niños y 16 niñas, afectados de AF. Un 10,8% procedían de las Islas Canarias. El principal motivo del diagnóstico fue pancitopenia (70,3%), a una mediana de edad de 7 años (1-13). Presentaban manchas café con leche y alteraciones esqueléticas un 37,8% y 27% también alteraciones renales. Previamente al TPH, 14 pacientes (37,8%) habían recibido más de 20 transfusiones de hematies, aunque sólo un 14% de éstos recibió tratamiento quelante del hierro. El 64,9% habían recibido tratamiento con andrógenos y/o corticoides. La mediana de edad al TPH fue de 8 años (2-17). El intervalo medio entre el diagnóstico y TPH fue de 33 meses: superior en el TPH de DNE: 47 meses vs 26. Recibieron un trasplante de hermano idéntico (HI) 14 pacientes, 9 de un familiar alternativo, no idéntico (FA) y 14 de un donante no emparentado (DNE). La principal fuente utilizada fue médula ósea (70,3%). La celularidad (CN) media infundida fue 3,8 x 10E8/kg. A lo largo de los años el tratamiento de acondicionamiento varió. La profilaxis de la EICH consistió mayoritariamente en CyA y MTX. Un paciente presentó fallo de injerto primario. La mediana de recuperación de neutrófilos (> 0,5 x10⁹/L) fue de 15 días y de plaquetas (> 20 x10⁹/L) 16 días. Ocho pacientes (21,1%), todos sometidos a TPH de DNE, presentaron fallo de injerto secundario. El EICH agudo se presentó en un 78,4%, siendo en un 19% de grado III-IV. Fallecieron 17 pacientes. En el grupo de trasplantes de HI fallecieron 4 pacientes: una muerte precoz y 3 tardías por segundas neoplasias: carcinoma laríngeo, leucemia y carcinoma de lengua a los 15, 15 y 20 años del TPH respectivamente. En el grupo de trasplantes de donante alternativo, 13 pacientes fallecieron por MRT en el primer año post-TPH: fallo del injerto, infecciones y EICH. Con una mediana de seguimiento de 13 años, la supervivencia de todo el grupo fue del 62% a los 10 años. Los pacientes sometidos a TPH de HI presentan una supervivencia del 92% a los 10 años. A los 20 años es del 50%, debido a la aparición de segundas neoplasias. La supervivencia de los pacientes que recibieron un trasplante de DA es del 37% a los 10 años. Los resultados del TPH HI son muy buenos, pero a largo plazo se ven ensombrecidos por la aparición neoplasia de difícil tratamiento. Las complicaciones precoces del TPH de donante alternativo son frecuentes, con una alta mortalidad. Los nuevos regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH quizá permitan una mejoría de la supervivencia en este grupo.

IDENTIFICACIÓN DE UN PRINCIPIO CON CAPACIDAD POTENCIADORA DE LA ACTIVACIÓN DE LA ANTITROMBINA EN PRESENCIA DE HEPARINA

J. Navarro Fernández¹, I. Martínez Martínez¹, H. Pérez Sánchez², I. Meliciani³, W. Wenzel³, M.E. de la Morena Barrio¹, V. Vicente¹, J. Corral¹
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ²Institut für Nanotechnologie. Karlsruhe Institute of Technology. Karlsruhe (Alemania)

SP-005

La búsqueda de nuevos principios con actividad anticoagulante no ha cesado a lo largo de la historia. Las estrategias se han basado en la síntesis o modificación química de fármacos existentes o en la aplicación de compuestos naturales con propiedades similares a compuestos actualmente utilizados. Sin embargo, el avance es pequeño y los compuestos resultantes no responden a las necesidades requeridas en ciertas patologías, como la deficiencia de antitrombina (AT) tipo II. **Objetivo:** Descubrimiento de nuevos fármacos capaces de activar a la AT utilizando una nueva estrategia: docking estructural.

Materiales y métodos: Mediante docking estructural in silico, se cribó una quimioteca con más de 13 millones de compuestos, buscando aquellos capaces de unirse a AT e inducir un cambio conformacional activador, similar al que ejerce la heparina. Con los ligandos seleccionados, se realizó su posterior validación experimental mediante el análisis de la actividad anti-FXa y anti-FIIa de la AT y de su afinidad por heparina, con el análisis de la fluorescencia intrínseca en estado estacionario.

Resultados: De los 8 ligandos seleccionados con potencial efecto activador de la AT in silico, sólo 6 pudieron ser validados experimentalmente, debido a que los 2 restantes eran insolubles o se hidrolizaban espontáneamente. De los 6 ligandos testados, ninguno provocó una aceleración de la actividad anti-FXa y anti-FIIa de la AT, ni ejercieron un cambio conformacional activador similar al provocado por la heparina. Sin embargo, en presencia de heparina, uno de los compuestos testados aumentaba la afinidad por heparina de la AT en 2,3 veces, disminuyendo su Kd a 45,35 nM. Este incremento en la afinidad por heparina se correlacionaba con la mayor actividad anti-FXa y anti-FIIa de la AT en presencia de este compuesto. Además, la presencia del compuesto seleccionado junto con heparina, en plasma de pacientes con deficiencia de AT tipo II en homocigosis (L99F) con afectación del sitio de unión a heparina, permitió una activación de la AT 1,7 veces mayor que la presencia de heparina sola. Este efecto no fue apreciable en plasma de pacientes con deficiencia tipo II con afectación del sitio de unión a heparina con una mutación distinta (R47C).

Conclusión: Nuestros resultados ponen de manifiesto que el docking estructural puede ser una aproximación útil para la búsqueda de nuevos principios con actividad anticoagulante, pues ha permitido la identificación de un nuevo compuesto con capacidad potenciadora de la activación de la AT en presencia de heparina, con potencial aplicación en el tratamiento de determinadas deficiencias de AT.

SAF2009-08993; Fundación Mutua Madrileña, RD06/0014/0039; 04515/GERM/06, FP7-IEF-INS-LICODRUGDISCOVER.

LA CAPACIDAD REPOBLADORA HEMATOPOYÉTICA Y LA ALORREACTIVIDAD ESTÁN CONTROLADAS POR LA KINASA INDUCTORA DE NF-κB (NIK)

L. Casanova¹, C. Sánchez-Valdepeñas¹, I. Colmenero¹, Á. González¹, M. Arriero¹, N. Lozano¹, M. González-Vicent¹, M.Á. Díaz¹, L. Madero¹, M. Fresno², M. Ramírez²

¹Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. ²Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Madrid

SP-004

Objetivos: Durante el trasplante alogénico, las células madre hematopoyéticas (CMH) son responsables del injerto, mientras que los linfocitos T (LT) tienen un papel fundamental en los fenómenos de alorreactividad. Hemos analizado el papel de la Kinasa Inductora de NF-κB (NIK) en estos dos aspectos del trasplante alogénico. NIK activa a los factores de transcripción NF-κB a través de la vía alternativa, y tiene un papel en la proliferación, supervivencia y apoptosis.

Métodos: Para estudiar la alorreactividad de los LT, utilizamos un modelo murino de trasplante con disparidad mayor, donadores H2Db son trasplantados en receptores H2Dd. Los ratones donantes son aly/aly (deficientes en NIK) o C57/BL6 (controles), y los receptores Balb/c. El trasplante se realiza con células de médula ósea (MO) y linfocitos T de bazo de los ratones donadores. Para estudiar la capacidad de las CMH, empleamos un modelo de repoblación competitiva: se trasplantan CMH de donante (de ratón NIK^{-/-} o NIK^{+/+}) junto a un número conocido de CMH competidoras, a ratones singénicos receptores. Se distinguen las células de donante de las competidoras por la expresión del antígeno CD45. El trasplante se realiza con células de MO de ratones donadores, enriquecidas en CMH por métodos inmunomagnéticos.

Resultados: Los receptores de LT de ratones control murieron todos por enfermedad injerto contra huésped (EICH), mientras que los que recibieron LT de ratones NIK^{-/-} no desarrollaron EICH, ni clínica ni en el análisis histológico de los órganos diana. La deficiencia de NIK no afectó a la capacidad de asentamiento de los LT en los órganos diana, ni a la capacidad de proliferación de los LT. La ausencia de NIK resultó en una mayor apoptosis de los LT durante los primeros días posttrasplante.

La cantidad de células con fenotipo CMH (Linaje⁻ ckit⁺ Sca1⁺, LSK) y la cantidad de progenitores clonogénicos (CFU-GM) de la MO de ratones aly/aly fueron similares a las de ratones control. Sin embargo, la capacidad de las CMH para regenerar la hematopoyesis tras el trasplante fue deficiente en ausencia de NIK. El análisis mensual del injerto hematopoyético en la sangre periférica de los receptores mostró que este defecto se incrementó con el tiempo. Además, la cantidad de células LSK recuperadas de la MO de ratones receptores de CMH NIK^{-/-} fue significativamente menor que en el grupo control.

Conclusión: Estos resultados indican que NIK es necesaria para la viabilidad de los LT activados en el ambiente alorreactivo, y que NIK es necesaria para la función repobladora y la autorrenovación de las CMH tras el trasplante hematopoyético.

ERITROCITOSIS FAMILIAR CONGÉNITA: ESTUDIO MOLECULAR EN 40 FAMILIAS. IDENTIFICACIÓN DE TRES NUEVAS MUTACIONES EN LOS GENES EPOR Y VHL

H. Almeida¹, L. Relvas¹, U. Rebelo¹, A. Oliveira¹, C. Lago², A. Herrera Díaz-Aguado³, R. Ornelas⁴, R. Costa⁴, C. Bento⁴, M.L. Ribeiro¹

¹Unidade de Anemias Congénitas, Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra (Portugal). ²Hospital Teresa Herrera. A Coruña.

³Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Hospital Distrital Faro. ⁵Unidade Oncológica, Hospital Barreiro

SP-006

Introducción: La eritrocitosis familiar congénita se caracteriza por un aumento de la hemoglobina y del hematocrito sin aumento proliferativo de las series mieloides y megacariocítica. Se considera eritrocitosis primaria si asociada a defectos hereditarios intrínsecos a los precursores eritroides, como en la respuesta aumentada a la eritropoyetina (EPO) debida a mutaciones en el gen receptor de EPO (EPOR). La eritrocitosis secundaria congénita tiene varias etiologías: 1) alteraciones en la vía de los sensores del oxígeno debido a mutaciones en los genes Von Hippel-Lindau (VHL), Prolil Hidroxilase Domain 2 (PHD2) y Hipoxia Inducible Factor (HIF2A); 2) variantes de hemoglobina (Hb) de alta afinidad por el oxígeno; 3) déficit de la enzima difosfogliceratomutase (DPGM). La transmisión es autosómica dominante si debida a Hb de alta afinidad o a mutaciones en el gen EPOR, y recesiva si debida a mutaciones en los genes VHL, HIF2A, PHD2 y DPGM. A pesar de los recientes progresos en la elucidación etiológica de la eritrocitosis congénita y familiar, hay un gran porcentaje de casos no afiliados.

Con el objetivo de caracterizar las bases moleculares de la eritrocitosis fue estudiado un grupo de 61 individuos, de 40 familias no relacionadas, seguidos en nuestra consulta o referidos de otros hospitales de Portugal y España. El estudio fue orientado de acuerdo con la historia clínica y familiar, los niveles de EPO y los estudios de la Hb por HPLC, después de excluidas mutaciones en el gen JAK2.

Metodología: Pesquisa de las mutaciones JAK2 V617F y otras en el exón 12 por ASO-PCR y SSCP. Estudio molecular por secuenciación de los genes de las cadenas globínicas (HBB y HBA), EPOR (exones 7-8), VHL, DPGM, HIF2A y PHD2.

Resultados: Fueron identificados en heterocigotía: 8 variantes de Hb de alta afinidad en 15 individuos/11 familias; 3 mutaciones en el gen EPOR en 10 sujetos/4 familias: mutación EPOR CD487 (AAC-AGC), ya descrita, y dos nuevas mutaciones, una mutación *nonsense*, del 2 pares de bases (-CT), en una familia española y la mutación *missense* CD437 (CGT-CAT) en 2 familias portuguesas; En homocigotía 1 mutación en el gen VHL, CD196 (AAA-GAA), en una mujer española, hija de padres consanguíneos.

Conclusión: En un grupo de 40 familias no relacionadas con eritrocitosis congénita identificamos la etiología en 16 (26/61 sujetos). Las variantes de Hb de alta afinidad fueron la causa más frecuente (11 familias). Fueron identificadas 2 nuevas mutaciones en el gen EPOR y una en el gen VHL. Ninguno de los sujetos estudiados presentaba mutaciones en los genes DPGM, HIF2A o PHD2. En los restantes 35 individuos (24 familias) el defecto genético subyacente sigue no filiado.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN B MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO EN MUESTRAS OBTENIDAS POR PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA
SP-007

S. Barrensá, J. Almeida¹, M. C. García-Macias², A. López², A. Rasillo², J.M. Sayagues³, R.A. Rivas¹, M.L. Gutiérrez¹, J. Ciudad¹, T. Flores¹, A. Balanzategui¹, A. Orfao¹

¹Servicio General de Citometría, Departamento de Medicina y Centro de Investigación del Cáncer (BMCC-CSIC/USAL), Universidad de Salamanca. ²Departamento de Anatomía Patológica, ³Unidad de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

Fundamentos y objetivos: Actualmente no existe consenso sobre la utilidad de la citometría de flujo (CMF) en muestras de PAAF (punción-aspiración con aguja fina), para el diagnóstico y clasificación de los linfomas. El objetivo del presente estudio ha sido establecer la utilidad de la CMF vs la morfología convencional (citología e histología) como método de screening diagnóstico y de clasificación de los linfomas no Hodgkin B (LNH-B) en muestras de PAAF.

Metodología: Para el screening inmunofenotípico se incluyeron 448 muestras obtenidas por PAAF (n=370 de ganglio linfático y n=78 de otros tejidos); las células se marcaron en un único tubo con una combinación de ocho anticuerpos. Posteriormente, se estudiaron un total de 82 muestras –que en el primer estudio se diagnosticaron como LNH-B– con un panel más amplio de anticuerpos monoclonales, orientado a cada categoría OMS de LNH-B, para su subclasificación diagnóstica.

Resultados: Se observó una concordancia elevada (372/399: 93%) entre el estudio inmunofenotípico mediante CMF y el análisis por citología en el diagnóstico primario de la enfermedad, si bien la sensibilidad de la CMF era más alta para el diagnóstico de procesos reactivos (PR, 100% vs 94%), LNH-B (96% vs 94%) y LNH-T (92% vs 64%). Merece asimismo resaltar la ausencia de falsos positivos de la CMF en los casos de LNH; por el contrario, la combinación de anticuerpos empleada no permitía hacer el diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) por CMF. Del mismo modo, se encontró una concordancia alta (61/82:74%) entre la CMF y la histología aplicadas sobre las muestras de PAAF, en la clasificación de los LNH-B en categorías diagnósticas de la OMS; este grado de acuerdo llegó al 100% en los casos de linfoma de células del manto y de leucemia linfática crónica. A su vez, la CMF presentó mayor sensibilidad y especificidad vs la histología en la clasificación del linfoma folicular (LF) y los linfomas B de célula grande (94% vs 87% y 100% vs 98%, respectivamente), siendo mayor la sensibilidad mediante la histología en los casos de los linfomas de la zona marginal y los linfomas linfoplasmocíticos (71% vs 93%).

Conclusión: La CMF aumenta la capacidad diagnóstica del análisis citológico de la PAAF, de forma que se complementan mutuamente, siendo fundamental el papel de la CMF en el diagnóstico diferencial rápido y preciso entre PR, LNH-B y LNH-T y el de la citología en el del LH. Además, la información integrada obtenida a partir de la combinación de la CMF y la histopatología (además de los datos genéticos y moleculares) contribuye a una clasificación más precisa de los LNH-B a partir de muestras de PAAF.

RESULTADOS DEL PROTOCOLO PETHEMA LAL-BR-01 PARA TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA INFANTIL DE BAJO RIESGO
SP-008

J.M. Ribera, A. Oriol, M. Morgades, P. Bastida, A. Lasaletta, J.L. Fuster, M.E. González-Valentín, I. Soto, A. Carbone, J. Molinés, I. Egurbide, A. Llorente, E. Benítez, L. Madero, J. Sánchez de Toledo
ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona) y Grupo PETHEMA

Fundamentos y objetivos: Los niños con LAL con características de bajo riesgo gozan de una supervivencia del 80%. El estudio de la enfermedad residual (ER) ayuda a definir mejor el riesgo y seleccionar el tratamiento post-remisión. Se presentan los resultados del protocolo PETHEMA LAL-BR-01 para niños con LAL de bajo riesgo.

Pacientes y método: Se incluyeron los niños de 1-9 años, con LAL de línea B, leucocitos $<50 \times 10^9/L$, sin infiltración del SNC y sin hipodiploidia, t(9;22) (BCR-ABL) o reordenamientos 11q23 (MLL). El tratamiento de inducción consistió en VCR, DNR, PDN, ASP y CFM (4 semanas), seguido de reinducción-consolidación (R-C), consolidación con intensificación (C-I), mantenimiento con reinducciones (M-R) durante el primer año y mantenimiento sin refuerzo (M) durante el segundo. Los pacientes con respuesta lenta al día 14, con ER $>0,1\%$ tras la inducción o ER $>0,01\%$ tras la R-C, o al final del primer año o a los 1,5 años del tratamiento pasaron a protocolo de alto riesgo (AR).

Resultados: En el momento del análisis (abril 2010) se evaluaron 176 pacientes (edad media 4 (DE 2) años, 96 varones). Características de la LAL: leucocitos 8 (DE 6) $\times 10^9/L$, fenotipo común 144 (35%), y pre-B 30 (17%), hiperdiploidia >50 cromosomas 32 (19%), TEL/AML1 40/140 (29%) y cariotipo normal 41(24%). Respuesta al tratamiento (172 pacientes): muerte en inducción 2, abandono 2, mala respuesta precoz 2 y RC 166 (97%). Cinco pacientes pasaron a protocolo de AR por mala respuesta precoz (n=4) o ER $>0,1\%$ al final de la inducción (n=1). Durante la consolidación y mantenimiento 4 pacientes recayeron y 4 pasaron a protocolo de AR por ER $>0,01\%$. De los 104 que han completado el tratamiento, 4 han recaído. De los 9 pacientes que pasaron a protocolo de alto riesgo 7 se hallan en primera RC y dos recayeron, aunque los 5 que cambiaron de protocolo por ER elevada se hallan en primera RC. Las probabilidades de duración de la RC, supervivencia global y supervivencia libre de evento a 6 años fueron de 92 \pm 5%, 97 \pm 3% y 87 \pm 5%, respectivamente. La toxicidad más frecuente fue la infecciosa, que se observó en todas las fases del tratamiento, especialmente en la inducción. Se tuvo que modificar o retrasar la dosis de citostáticos en el 6% de ciclos de inducción, 15% de R-C, 18% de C-I, 27% de M-R y 25% en M).

Conclusiones: Los resultados del protocolo PETHEMA LAL-BR-01 son buenos. La detección de ER en pacientes en RC motivó el paso a protocolo de AR en pocos casos, y todos siguen en primera RC. La toxicidad del protocolo fue aceptable, aunque la frecuencia de retrasos o modificación de dosis fue elevada. Subvencionado en parte con las becas P-EF09 de la FJC y RDO6/0020/1056 de RTICC.

Comunicaciones orales

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES

ANÁLISIS MUTACIONAL DE *WT1* EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO

CO-001

I. Luna¹, E. Such¹, E. Barragán², M. Ibáñez¹, A. Valencia¹, S. Oltra², Ó. Fuster², P. Bolufer², I. Gómez¹, B. Costan¹, A. Gascón¹, M. López¹, L. Senent¹, J. Martínez¹, G. Martín¹, P. Montesinos¹, F. Moscardó¹, J. Cervera¹, M.A. Sanz¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos. ³Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Fundamentos: Las mutaciones de *WT1* se han descrito en un 5-13% de los pacientes de leucemia mieloblástica aguda (LMA). Sin embargo, su valor pronóstico aún es controvertido. Además, se ha descrito un polimorfismo en el exón 7 (SNP *rs16754*) con una frecuencia del 25-44% al que se le ha atribuido un pronóstico favorable en pacientes con cariotipo normal (LMA-CN).

Objetivos: a) Estudiar la frecuencia de las mutaciones en los exones 7 y 9 y del SNP *rs16754* en pacientes con LMA de novo (no-LPA) por High Resolution Melt (HRM) y secuenciación directa; b) Estudiar el valor pronóstico de los resultados en una serie de pacientes homogéneamente tratados.

Material y métodos: Se estudiaron 175 pacientes al diagnóstico [(99H/76M; mediana de edad: 62 años, extremos: 16 - 88)]. El DNA fue amplificado con cebadores para los exones 7 y 9 por HRM en un equipo LightCycler[®] 480. El producto de PCR fue purificado y secuenciado usando un ABI PRISM 310 DNA Analyzer. El análisis de la secuencia se correlacionó con el GeneBank Accession number NM_024426.

Resultados: No se encontraron discrepancias en los resultados de HRM y la secuenciación directa, demostrando la capacidad de cribado de la técnica de HRM. Se hallaron mutaciones en el exón 7 en el 3% (5/175) de la serie global y en el 4,5% (3/67) del subgrupo de pacientes con LMA-CN, que incluían inserciones, deleciones o duplicaciones capaces de alterar la pauta de lectura y dar lugar a una proteína truncada. No se encontró ninguna mutación en el exón 9. Debido a la baja incidencia de las mutaciones no fue posible encontrar diferencias en las características clínico-biológicas o la supervivencia entre estos pacientes y los que no presentaban mutaciones. Además, el SNP *rs16754* presente en el exón 7 se detectó de forma heterocigota en el 28% (49/175) de los casos (frecuencia similar a la esperable en la población normal europea). No se encontraron diferencias significativas en supervivencia global o supervivencia libre de recaída ($p=0,089$ y $p=0,288$, respectivamente) entre los pacientes homocigotos para el alelo mayor (*WT1^{AA}*) y los heterocigotos para el alelo menor (*WT1^{AG}*) tanto en la serie global como en los pacientes con LMA-CN.

Conclusiones: La técnica de HRM es una técnica eficaz y específica para el cribado de mutaciones del gen *WT1*. La incidencia de mutaciones del gen *WT1* en nuestra serie fue menor a la reportada por otros grupos. No hemos podido corroborar en nuestra serie que el SNP *rs16754* (*WT1^{AG}*) tenga un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con LMA-CN.

Estudio financiado por la Fundación Gent per Gent 38/09 y las ayudas CM09/00038, CA08/00144, R06/0020/0034, RD09/0076/00024, PI06/0657 y BES2008-008053.

EFFECTO DE LA 5-AZACITIDINA (5-AZAC) SOBRE LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE PRAME EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

CO-002

S. Gutiérrez-Cosío, C. Santamaría, E. Ballester, L.I. Sánchez-Abarca, T. Caballero-Velázquez, C. Rodríguez-Serrano, C. Herrero-Sánchez, C. del Cañizo, J.F. San Miguel, J.A. Pérez-Simón
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca y Centro de Investigación del Cáncer (CIC/CISIC). Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León. Chromatin and Disease Group. Cancer Epigenetics and Biology Programme (PEBC). Bellville Biomedical Research Institute (IDIBELL)

Fundamentos u objetivos: PRAME es un antígeno asociado a tumor (AAT) que se sobreexpresa en células tumorales de melanoma y en algunas hemopatías malignas generando una respuesta inmune específica CD8+. En leucemias agudas es un marcador de buen pronóstico especialmente en aquellos pacientes que tienen traslocaciones citogenéticas favorables. La baja expresión de PRAME en tejidos sanos permitiría utilizar este antígeno como diana terapéutica en inmunoterapia frente a diversos tumores y también podría servir como marcador de enfermedad mínima residual. La 5-azaC es un agente demetilante que incrementa la expresión de numerosos genes; en diversos tumores sólidos incrementa la expresión de PRAME *in vitro*.

Métodos y/o pacientes: Analizamos la expresión de PRAME mediante RQ-PCR en blastos tumorales de pacientes de LMA y en células CD34+ procedentes de aféresis de donantes sanos, en situación basal o tras incubación con 5-azaC durante 4 días. Se analizó además el grado de metilación del promotor de PRAME y su correlación con la expresión del gen.

Resultados: Las células CD34+ tienen una expresión de PRAME significativamente inferior que los blastos de pacientes con LMA, aunque estos presentan un mayor grado de variabilidad; además, el cultivo en presencia de 5-azaC incrementa la expresión de PRAME y esto es especialmente evidente en el grupo de LMA que presenta una menor expresión basal, mientras que las CD34+ normales son más resistentes a este efecto del fármaco. Existe una buena correlación entre expresión de PRAME y nivel de metilación del gen tanto pre como post-exposición al fármaco.

Conclusiones: La expresión de PRAME es significativamente más alta en blastos de pacientes con LMA que en células CD34+ de donantes sanos, lo que se correlaciona con el grado de metilación del promotor. Tras exposición a 5-azaC aquellos casos con menor expresión de PRAME se demetilan y sobre-expresan PRAME mientras que las células CD34+ de sujetos sanos son más resistentes a este efecto. Estos datos sugieren que PRAME se puede emplear como diana terapéutica y que la administración de 5-azaC puede favorecer la expresión de dicha diana en células tumorales.

LA ACTIVACIÓN CONSTITUTIVA DE LA VÍA PI3K/AKT EN LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS AUMENTA LA EXPRESIÓN DE SURVIVINA WILD TYPE CITOPLÁSMICA INDEPENDIENTE DE MTOR Y CONFIERE PRONÓSTICO FAVORABLE

CO-003

J. Serrano-López, J. Serrano, J. Sánchez-García, N. Fernández-Escalada, L. Quintana, C. Cerrato, C. Herrera-Arroyo, A. Torres-Gómez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: La activación constitutiva PI3K tras señalización autocrina IGF-1/IGF-1R es frecuente en LAM, con fosforilación Akt Ser473/Thr308. La vía PI3K/Akt/Survivina se implica en patogenia y pronóstico de neoplasias sólidas. Sin embargo los mecanismos de señalización de dicha vía e impacto pronóstico en LAM no han sido dilucidados.

Pacientes y método: Estudiamos líneas K562, HL-60 y MV4-11 y 82 pacientes con LAM. Mediana edad: 62 años (12-85). Citogenética Favorable 16%, Intermedia 57% y Desfavorable 27%; Mediana seguimiento 31 meses. Analizamos expresión AktSer473 (Akt) y Survivina (Surv) en extractos citoplasmáticos de blastos LAM por Western Blot y cuantificación quimioluminiscencia. La proliferación celular se analizó con Hst33342/PyroninY y la apoptosis mediante DiOC6 en citómetro FACScan. Se emplearon inhibidores Ly294002, Wortmanina, Rapamicina y Bortezomib para experimentos *in vitro* +/- Flt-3 L y Stem-cell factor (SCF).

Resultados: Las líneas celulares expresaron Surv-2B y Akt; y 63% de pacientes Akt (30,5% niveles altos: Akt^{high}), 45% y 43,4% Surv-WT y 2B. Hubo correlación estadística entre expresión Akt^{high} y de Surv-WT y 2B ($p=0,023$, $p=0,022$). El porcentaje células G0 fue menor en grupo Akt^{high} ($p=0,028$) y Surv-WT ($p=0,05$). En HL-60, MV4-11 y blastos de pacientes, el bloque PI3K con Wortmanina/Ly294002, produce drástica disminución de Surv en 24h, incluso en presencia de Flt3-L y SCF; con disminución proliferación y aumento apoptosis. Sin embargo, la inhibición mTOR con Rapamicina, mantiene expresión de Surv, sugiriendo un mecanismo activación independiente, que se activaría inhibiendo NF- κ B. Los pacientes Akt^{high} y Surv son más jóvenes y Citog. Favorable ($p=0,01$ y $0,004$), con mayor tasa RC ($p=0,05$), menos recaída y mortalidad ($p=0,01$ y $<0,001$). No encontramos diferencias significativas en resto variables. En el análisis univariable, los factores con significado adverso para SG fueron: edad avanzada ($p=0,001$); ausencia Citog. Favorable (83% vs 35% y 23%, $p=0,02$), SMD previo (41% vs 5%, $p=0,008$), ausencia Akt^{high} (73% vs 24%, $p=0,001$) y no expresión Surv (66% vs 21%, $p=0,006$). Para SLR, los factores pronósticos fueron similares. El análisis multivariable, confirmó Citogenética y Surv como factores independientes.

Conclusiones: La activación de la Vía PI3K/Akt/Surv es frecuente en LAM y se asocia con incremento del estatus proliferativo, disminuyendo quiescencia celular. La regulación de expresión Surv se lleva a cabo a través de la vía PI3K/Akt independiente de PI3K/mTOR en LAM. La presencia de Akt^{high} y Surv en pacientes LAM, se asocia con variables clínicas de buen pronóstico y mayor supervivencia.

LA ACTIVIDAD ANTI-LEUCÉMICA DE ZALYPSIS® EN BLASTOS Y EN PRECURSORES DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA ESTÁ MEDIADA POR LA INDUCCIÓN DE DAÑO AL ADN

CO-004

E. Colado^{1,2}, T. Páino¹, P. Maiso¹, E.M. Ocio^{1,2}, X. Chen¹, L. González¹, S. Álvarez-Fernández¹, N.C. Gutiérrez^{1,2}, J. Martín-Sánchez^{1,2}, J. Flores Montero¹, M. Martín¹, M. Garayoa¹, D. Fernández-Lázaro¹, M.B. Vidriales¹, C.M. Galmirán¹, P. Avilés¹, C. Cuevas¹, A. Pandiella¹, J.F. San Miguel^{1,2}
¹Centro de Investigación del Cáncer. IBMCOCSIC. Universidad de Salamanca. ²PharmaMar. Madrid

Introducción: Zalypsis (Pharmamar, España) es un nuevo alcaloide sintético de origen marino que ha demostrado actividad antitumoral *in vitro* y está siendo evaluado en ensayos clínicos en tumores sólidos y en mieloma múltiple.
Objetivos: Estudiar la eficacia antileucémica de Zalypsis y su mecanismo de acción.

Métodos: Se utilizaron cuatro líneas celulares, incluyendo líneas resistentes a fármacos habitualmente usados en el tratamiento de las LAM, y muestras de médula ósea de 10 pacientes con LAM. Mediante una técnica de citometría de flujo fue posible analizar de forma separada, el efecto de Zalypsis en la población blástica y en las poblaciones blásticas más inmaduras (CD34+CD38-). Con la misma técnica, se estudió un grupo de 4 pacientes sin patología mieloide y sin tratamiento previo para evaluar la eventual toxicidad de Zalypsis en los precursores hematopoyéticos normales, no tumorales. En el estudio del mecanismo de acción se utilizaron técnicas de western-blot, citometría de flujo y análisis de expresión génica.

Resultados: Zalypsis presentó un potente efecto antileucémico *in vitro*, con una concentración inhibitoria 50 en el rango nanomolar bajo para todas las líneas celulares estudiadas, e indujo apoptosis *ex vivo* a una concentración de 10nM, en todas las muestras de pacientes estudiadas. Además, Zalypsis fue también eficaz frente a las poblaciones blásticas más inmaduras. Por el contrario, no se observó toxicidad significativa en las poblaciones normales. Zalypsis presentó efecto sinérgico con fármacos convencionales como la daunorubicina y la citarabina. El mecanismo de acción de Zalypsis es multifactorial e incluye una importante respuesta apoptótica por vías caspasa-dependientes e independientes. El daño al ADN es un importante mecanismo de la apoptosis inducida por Zalypsis, de regulando la expresión de varios genes implicados en reconocimiento de roturas de la doble hebra como genes del complejo de anemia de Fanconi y BRCA1 y genes implicados en la reparación de esas roturas como RAD51, RAD54 y BRCA2. Los estudios por western blot confirmaron este mecanismo al detectar un aumento de fosforilación de la histona H2AX y de CHK2, así como un aumento de los niveles de GADD45B. Secundariamente, un gran número de genes implicados en procesos como la transcripción y replicación del ADN se encontraban también deregulados.

Conclusión: Zalypsis presenta un potente y selectivo efecto antileucémico, incluso frente a las poblaciones blásticas más inmaduras, donde se encuentran las células madre leucémicas. Este efecto, que es mediado principalmente por daño al ADN, favorece el estudio de este fármaco sólo o en combinación con otros agentes en pacientes con LAM.

VALOR PRONÓSTICO Y PATRÓN DE MICRORNA ASOCIADO A LA DISPLASIA MULTILÍNEA EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE RIESGO CITOGENÉTICO INTERMEDIO

CO-006

M. Díaz¹, A. Navarro², M. Rozman³, M. Pratscorona¹, J.L. Aguilar¹, T. Díaz², X. Calvo¹, N. Tovar¹, J. Esteve¹
¹Servicio de Hematología; ²Unidad de Anatomía Humana. Laboratorio de Oncología y Embriología Molecular. ³Unidad de Hematopatología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona

Fundamento y objetivo: El reconocimiento de un subgrupo de leucemia mieloide aguda (LMA) en la clasificación de la OMS definido por la presencia de displasia multilinea (DM) implica la existencia de características biológicas y clínicas propias. Si bien ello parece confirmarse en pacientes con LMA y DM asociada a anomalías citogenéticas de alto riesgo, existe un grupo importante de LMA y DM con cariotipo de riesgo intermedio en los que el significado biológico y pronóstico de la DM se desconoce. El objetivo del presente estudio es analizar la incidencia y evaluar el valor pronóstico de la DM en la LMA con citogenética de riesgo intermedio (LMA-RI); asimismo, se ha analizado el perfil de expresión de microRNA (miRNA) en este subgrupo de enfermos con LMA-RI.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 128 pacientes (63V/65M; edad: 53, 18-74) diagnosticados de LMA-RI *de novo* que recibieron tratamiento intensivo en un solo centro entre 1994 y 2010. Se analizaron las principales variables clínico-biológicas y evolutivas. La categorización de DM se realizó según la definición de la WHO (Harris *et al.*, WHO 2008). Asimismo, se estudiaron 670 miRNAs mediante TaqMan Human MicroRNA Arrays, se analizó la expresión de miRNA mediante el método 2-00Ct y se comparó el patrón de expresión diferencial según presencia o no de DM mediante el programas BRB Array Tools.

Resultados: Treinta y dos pacientes (25%) con LMA-RI presentaron DM, que se asoció a una menor cifra de leucocitos, hemoglobina e infiltración blástica de médula ósea al diagnóstico (32 x 10⁹ vs 64 x 10⁹, 78 gr/L vs 90 gr/L, 51% vs 70%, respectivamente), así como mayor proporción de citogenética normal (87% vs 61%; p=0.012). Globalmente no se objetivaron diferencias pronósticas en función de la presencia o no de DM. Asimismo, se analizó el valor pronóstico de la DM según el estado mutacional de NPM. En el grupo de pacientes con LMA-RI y NPM mutada (n=67), 18 (26%) presentaban DM, sin que ésta tuviera impacto pronóstico. Sin embargo, la presencia de DM (n=11, 20%) en el grupo de pacientes con NPM germinal (n=54) se asoció a menor tasa de respuesta (54% vs 86%, p=0.03) y supervivencia acortada (5 años: 46% vs. 0%, p=0.007). Por otra parte, el análisis del patrón de miRNA mostró una mayor expresión de miR-486-5p (p<0.001) en los pacientes con LMA-RI y DM. De manera interesante, se observó una mayor expresión diferencial de miR-486-5p, miR-337-5p y miR-486-3p en los pacientes con LMA-RI y DM sin mutación de NPM frente a la de aquellos pacientes del mismo grupo molecular pero sin DM. Finalmente, no se observaron diferencias en la expresión de miRNA en los pacientes con LMA-RI y mutación de NPM según presencia o no de DM.

Conclusiones: Pese a algunas características específicas, la presencia de DM en la LMA-RI de novo no tuvo impacto pronóstico global ni dentro del subgrupo de pacientes con NPM mutada. Sin embargo, en los pacientes sin mutación de NPM, la presencia de DM se asoció a peor pronóstico y mayor expresión de miRNA-337 y miR-486. Esta observación, que justificaría el reconocimiento de un subgrupo de LMA con DM en ausencia de anomalías citogenéticas de alto riesgo, deberá analizarse específicamente en series más extensas.

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN CON IDARRUBICINA, CITARABINA Y GENTUZUMAB OZOGAMICINA EN PACIENTES JÓVENES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA

CO-005

F. Moscardó, C. Rayón, J. López, M.ª L. Paciello, J. Serrano, P. Marco, R. García, J. Bergua, J. Díaz-Mediavilla, R. Andreu, M. Barrios, J. A. López, M. Olave, D. García Belmonte, M.ª J. Requena, M. Pérez, P. Montesinos, J. Martínez, M.A. Sanz
 Hospital Universitario La Fe, Valencia. En representación del Grupo Cooperativo PETHEMA

Introducción: Datos provenientes de estudios del Medical Research Council sugieren que el uso de Gentuzumab Ozogamicina (GO) en combinación con quimioterapia podría aumentar la supervivencia de los pacientes con LMA. En este estudio se analiza la eficacia de una combinación de idarubicina (IDA), Ara-C y GO como tratamiento de consolidación en pacientes jóvenes con LMA en primera RC.

Pacientes y métodos: Se analizó la eficacia del uso de GO en el tratamiento de consolidación de pacientes con LMA en primera RC en el contexto del protocolo PETHEMA LMA2007. Dicho protocolo incluía una inducción con idarubicina 12 mg/m²/día durante 3 días y citarabina 200 mg/m²/día en perfusión continua durante 7 días, seguida de una consolidación con el mismo esquema más GO a 3 mg/m² en dosis única. Tras la consolidación, el tratamiento previsto consistió en citarabina a dosis altas, seguida de trasplante autólogo o alogénico según el riesgo estimado. La eficacia se evaluó en términos de supervivencia libre de recaída (SLR), supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG). Los resultados fueron comparados con un control histórico de pacientes tratados con un esquema similar pero sin GO.

Resultados: Se incluyeron 73 pacientes en 14 centros. La edad mediana fue de 49 años (extremos 18-66). El cariotipo fue de riesgo intermedio en el 73% de los pacientes, alto riesgo en el 8%, favorable en el 4% y no valorable o no disponible en el 15%. Doce pacientes (16%) fueron FLT3-ITD positivos. La mediana de seguimiento desde la RC y el diagnóstico fue de 11,3 meses (extremos 1,32-25,4) y 14,4 meses (extremos 2,6-26), respectivamente. Doce pacientes recibieron alotrasplante y 28 autotrasplante. Veintidós pacientes (30%) experimentaron una recidiva. La SLR, SLE y SG a los 2 años fueron de 45%, 40% y 67%. Un total de 300 pacientes constituyeron el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron GO y el grupo control en cuanto a la SLR (45% vs. 58%; P = 0,7); SLE (40% vs. 49%; P = 1); y SG (67% vs. 59%; P = 0,5). La duración media de la neutropenia durante el ciclo de consolidación fue de 23 días en los pacientes que recibieron GO y 18 en los controles (P < 0,001).

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la combinación de GO con un esquema de quimioterapia clásica es factible como esquema de consolidación en pacientes jóvenes con LMA en RC1. Aunque el seguimiento es todavía corto, la adición de GO no produce mejoras significativas en términos de SG y SLR.

TRASPLANTE DE PROGENITORES I

ATENCIÓN DOMICILIARIA TRAS TRASPLANTE AUTOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS, 10 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UNA ÚNICA INSTITUCIÓN

CO-007

N. Tovar, M. Rovira, C. Martínez, L. Rosinol, C. Gallego, A. Hernando, S. Segura, C. Moreno, J. Güell, M. Valverde, A. Urbano-Ispizua, F. Fernández-Avilés
 Unidad de Trasplante Hematopoyético. Servicio de Hematología Clínica. Instituto de Hematología y Oncología. Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

Objetivo: Analizar los resultados clínicos y el impacto en los recursos sanitarios de un programa piloto de atención domiciliar en trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Pacientes y métodos: A los pacientes candidatos a TAPH con ECOG 0-2, buena comprensión del procedimiento, acompañante las 24 h del día y residencia cercana al hospital, se les ofrecía atención domiciliar a partir del día +1. Utilizábamos BEAC o BEAM en linfoma, melfalan 200 en mieloma y ciclofosfamida e irradiación corporal total (Cy-ICT) para leucemia aguda. Añadíamos ceftriaxona profiláctica el día +1. La enfermera visitaba al paciente en domicilio diariamente para control clínico, toma de muestras sanguíneas y administración de tratamiento intravenoso. La fiebre era indicación de traslado inmediato al hospital. La ausencia de infección focal o signos de sepsis grave permitía el regreso al domicilio tras el inicio de antibióticos. Las visitas médicas y el soporte hemoterápico se realizaban en el Hospital de día.

Resultados: Se atendieron en domicilio 120 pacientes (82 varones, 38 mujeres), un 26% de los TAPH realizados en los últimos 10 años en nuestro Centro. 75 (grupo A) recibieron BEAC (n=10) o BEAM (n=65), 24 (grupo B) melfalan, y 13 (grupo C) Cy-ICT, mientras que ocho tratados con otros acondicionamientos no se incluyeron en este análisis. La mediana (extremos) de edad (años) fue 44 (17-67) en A, 48 (25-65) en B y 35 (20-55) en C (B vs. A, p=0,01; B vs. C, p=0,007). La neutropenia (días) inferior a $0,1 \times 10^9/L$ (grupo A: 7 (3-11), B: 6 (3-17) y C: 9 (5-14)) fue más prolongada en C (C vs. A, p=0,002; C vs. B, p=0,01). El 80%, 54% y 69% de los pacientes de A, B y C, respectivamente, desarrollaron fiebre (A vs. B, p=0,01), siendo su inicio (A: +4 (2-10), B: +8 (4-12) y C: +7 (3-13)) más precoz en A (A vs. B, p=0,00006; A vs. C, p=0,03). Observamos mucositis grado ≥ 2 (OMS) en el 35%, 4% y 31% de los pacientes en A, B y C, respectivamente (B vs. A, p=0,03; B vs. C, p=0,04). El 60% en A, 25% en B y 38% en C requirieron de dos visitas diarias por enfermedad (A vs. B, p=0,01), mientras que el médico realizó 215 (13,5%) visitas en 1.585 días de estancia domiciliar. Dieciséis (21%) de los pacientes de A fueron reingresados por sólo dos (5%) del resto (p=0,03), ambos del grupo B.

Conclusión: Una adecuada selección de los pacientes permite asegurar la viabilidad del programa y optimizar los recursos sanitarios. Los pacientes tratados en domicilio tras BEAC-BEAM presentaron mayor incidencia y precocidad de la fiebre, mucositis más intensa, así como mayor necesidad de asistencia domiciliar e ingreso hospitalario, en especial respecto a los que recibieron melfalan.

LA COMBINACIÓN BORTEZOMIB MÁS RAPAMICINA POSTRASPLANTE GENERA INMUNOTOLERANCIA ESPECÍFICA FRENTE AL RECEPTOR MANTENIENDO LA RESPUESTA INMUNE FRENTE A OTROS ANTÍGENOS

CO-008

T. Caballero-Velázquez, L. Sánchez-Abarca, B. Blanco, C. Herrero, S. Gutiérrez-Cosío, S. Carranco, C. Rodríguez-Serrano, F. Sánchez-Guijo, C. del Cañizo, J.F. San Miguel, J.A. Pérez-Simón
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

Introducción: La combinación de Ciclosporina (CsA)+MTX continúa considerándose la profilaxis estándar de EICH a pesar de su escasa eficacia (EICHa>30%) y de no generar una respuesta tolerogénica a largo plazo (EICHc>60%). Estrategias más eficaces como la depleción de Linfocitos T (LT) no han mejorado la supervivencia de los pacientes al disminuir el EICL. Por tanto son necesarias estrategias capaces de disminuir la EICH manteniendo la respuesta inmune frente a infecciones/células tumorales. El Bz es un inhibidor del proteosoma que, en nuestra experiencia, permite eliminar específicamente LT alorreactivos manteniendo la viabilidad de LT reguladores y expandiendo LT con funciones supresoras. La R es un inhibidor de mTOR que también permite expandir Treg disminuyendo la incidencia de EICH.

Objetivos: Evaluar el efecto sinérgico de la combinación de R y Bz en linfocitos T in vitro y como profilaxis de EICH en modelo murino.

Material, métodos y resultados: LT activados o en reposo se cultivaron en presencia de Bz a 100nM, R a 0,5nM o 5nM o la combinación de ambos. Sin afectar la viabilidad linfocitaria, la combinación actuaba de manera sinérgica para inhibir la activación linfocitaria disminuyendo la expresión de CD25, CD40L e IFN γ -intracitoplasmático así como la proliferación, medida mediante marcaje con PKH-67. Mediante CBA se constató también un efecto sinérgico en la reducción de IL-2, TNF α e IFN γ mientras que, respecto a citocinas Th2, sólo disminuyó la IL-6. Mediante western-blot se comprobó que la combinación inhibe la fosforilación de Akt y Erk, vías de señalización implicadas en la activación linfocitaria. Estos hallazgos se evaluaron in vivo en modelo murino de trasplante hematopoyético (Balb-c \rightarrow C57BL/6) en el que la administración de la combinación redujo la incidencia de EICH prolongando la supervivencia de manera significativa frente a los fármacos por separado y frente a la combinación de R más CsA. Para confirmar si la combinación permite generar inmunotolerancia frente al receptor manteniendo la respuesta inmune frente a otros antígenos, se infundió a ratones NODSCID médula ósea y bazo de Balb/c que habían sido trasplantados previamente de C57BL/6 y habían recibido Bz y R y no habían desarrollado EICH. Todos los NOD/SCID murieron por EICHa.

Conclusiones: La combinación de R y Bz ejerce un efecto sinérgico sobre la proliferación y activación linfocitaria inhibiendo la producción de citocinas, siendo una combinación muy eficaz en la profilaxis de EICH que genera inmunotolerancia selectiva frente al receptor manteniendo la respuesta inmune frente a otros antígenos. En base al presente estudio se desarrolla en la actualidad un ensayo clínico a nivel europeo.

LA VARIABILIDAD CONSTITUCIONAL EN GENES DE PROLIFERACIÓN CELULAR (ATBF1 Y EP300) Y DE INMUNIDAD INNATA (IRF-3, DEFB1) INFLUYE EN EL PRONÓSTICO CLÍNICO TRAS ALOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-009

B. Martín-António, R. Cardesa, I. Álvarez, F. Márquez-Malaver, A. Baez, M. Carmona, J. Falantes, F. Fernández-Avilés, C. Martínez, M. Rovira, I. Espigado, A. Urbano-Ispizua
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: La inmunidad innata juega un papel importante en la respuesta a infecciones y en la activación de la inmunidad adaptativa regulando la intensidad de la respuesta inflamatoria tras alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Igualmente genes implicados en la proliferación celular influyen en el pronóstico tras alo-TPH. De esta forma, la variabilidad genética en donante y receptor en estos genes podría ser un factor importante influyendo en los resultados de alo-TPH.

Objetivos: Estudiar en dos poblaciones distintas la influencia de 15 polimorfismos en donante y receptor en genes de la inmunidad innata (*IRF-3*, *HAMP*, *PTX3*, *DEFB1*) y de regulación de la proliferación celular (*ATBF1*, *NFAF5*, *AKT2*, *NM1*, *CD151*, *TCIRG1*, *SH3KBP1*) en el pronóstico clínico tras alo-TPH, concretamente en la incidencia de EICH aguda (EICHa), EICH crónica (EICHc), presencia de infecciones, mortalidad relacionada por trasplante (MRT), recaída, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

Métodos: Se estudiaron en una población de alo-TPH de donante HLA-identico, 106 parejas de donante-receptor con mediana de edad de 38 años y un 42% de los pacientes en fase avanzada de la enfermedad (Hospital Virgen del Rocío); las asociaciones encontradas se validaron en una segunda población de 152 parejas donante-receptor de HLA-identico con una mediana de edad de 43 años y un 61% en fase avanzada de enfermedad (Hospital Clínic).

Resultados: En la primera población, diferentes polimorfismos en *DEFB1* y *CXCR2* en el paciente se asociaron con mayor incidencia de EICHc (p=0,02 y p=0,03, respectivamente) influyendo en la expresión de genes del sistema inmune innato y de ciclo celular. Una variante genética en el paciente en *PTX3* y otra en *IRF-3* se asociaron con una mayor frecuencia de infecciones (p=0,04) y una mayor recaída (p=0,02) influyendo en una menor SLE (p=0,04), respectivamente, afectando a la expresión de genes de inmunidad innata y de ciclo celular y manteniendo significación en el análisis multivariado. Variantes genéticas en *HAMP* y en *NFAF5* en el donante se asociaron con una mayor MRT (p=0,02 en ambos genes) influyendo en una menor SG (p=0,008 y p=0,02, respectivamente) y manteniendo significación en el análisis multivariado. Por último, en las dos poblaciones, un polimorfismo en *ATBF1* en paciente se asoció con una mayor recaída (p=0,02 y p=0,03) influyendo en una menor SLE en la primera población (p=0,04) y mostrando una tendencia en la segunda población. En la primera población, se detectó un efecto aditivo cuando este polimorfismo estaba presente en donante y receptor (recaída: 69% vs 33%, p=0,003 y SLE: 15% vs 45%, p=0,01). En ambas poblaciones de pacientes, un polimorfismo en *EP300* se asoció con una menor SLE (p=0,009 y p=0,103) y menor SG (p=0,01 y p=0,05) influyendo ambos polimorfismos en la expresión de genes de inmunidad innata y ciclo celular y manteniendo significación en el análisis multivariado.

Conclusiones: La variabilidad genética en la inmunidad innata y proliferación celular afecta a la expresión de genes inmunes y de ciclo celular influyendo en el pronóstico clínico de alo-TPH. Estos resultados pueden ser de utilidad para elegir protocolos de alo-TPH.

RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD SIMILARES EN TRASPLANTE DE SCU CON COINFUSIÓN DE CÉLULAS CD34+ DE UN DONANTE AUXILIAR COMPARADO CON TRASPLANTE ABLATIVO DE DNE HLA-IDENTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALTO RIESGO

CO-010

M. Kwon, M. Infante, P. Balsalobre, C. Muñoz, I. Buño, J. Gayoso, D. Serrano, J.L. Díez-Martín
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Ante la ausencia de un hermano HLA-identico se considera como primera opción la utilización de un donante no emparentado (DNE) adulto con identidad HLA 8 de 8 para A, B, C, DRB1. Sin embargo, se estima a nivel europeo que sólo 50% de los pacientes dispone de un donante adecuado con una media de tiempo de espera de 4 meses. En nuestro centro, hemos adoptado el trasplante de sangre de cordón umbilical (SCU) junto con la coinfusión de células CD34+ de un donante auxiliar HLA-no idéntico (TPH Dual) en aquellos pacientes que no disponen de DNE adulto. **Objetivo:** Analizar la toxicidad relacionada con el procedimiento y supervivencia en pacientes sometidos a TPH Dual y compararlos con una cohorte de pacientes que recibieron un TPH de DNE HLA-identico en un mismo centro y en un mismo periodo de tiempo. **Pacientes:** 16 pacientes consecutivos con enfermedad de alto riesgo recibieron un total de 18 TPH de SCU con coinfusión de células seleccionadas CD34+ de SP de un donante HLA-no idéntico y 17 pacientes, de

| Tabla 1. Características y resultados de TPH dual vs. TPH de DNE ablativo | | | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Características | DNE | DUAL | |
| N | 17 | 18 (16 pacientes) | |
| Sexo | 8M/9F | 7M/11F | |
| Edad | 36 (18-54) | 39 (22-58) | |
| Diagnósticos | 7 LMA; 1LMC-CB; 4 LLA | 8 LMA; 1LMC-CB; 5 LLA | |
| | 3 SMD; 1LNH; 1 Fanconi/SMD | 1LNH; 1 AA/SMD | |
| Tratamiento pre-TPH | | | |
| 1 línea | 8 | 11 | |
| 2/3 líneas | 7 (41%) | 4 (13%) | |
| Status pre-TPH | RC=8 RC=1/ Enfermedad visible 8 | RC=9 RC=2/ Enfermedad visible 5 | |
| Acondicionamiento | | | |
| | BU-CY (n=5) | FLU-BU-CFM (n=4) | |
| | BU-FLU (n=5) | TF-FLU (n=2) | |
| | TBI-CY (n=5) | TBI-FLU-CFM (n=2) | |
| | BU-FLU-CY (n=1) BU-MEL (n=1) | ATG todos | |
| | ATG todos | | |
| Profilaxis de EICH | | | |
| | MTX + CsA (n=17) | CsA + esteroides (n=16) | |
| | | CsA (N=1) | |
| | | CsA+MMF (n=1) | |
| Resultados | | | |
| MRT a 1 año | 3/17 (17%) | 4/16 (25%) | |
| SLE | 49% | 35% | |
| SG | 52% | 50% | |
| EICHa grado III-IV | 4/17 (23%) | 0% | |
| EICHc lin y extenso | 3/10 (30%) | 3/10 (30%) | |

similares características, se sometieron a un TPH ablativo de DNE adulto con identidad HLA 12/12 entre 2005 y 2010 en un mismo centro (Tabla 1). Se excluyeron del análisis trasplantes con diferencias HLA, con inóculo manipulado y aquellos realizados antes del 2005.

Resultados: No hubo diferencias significativas entre edad, sexo, situación de la enfermedad y líneas de tratamiento recibidos previo al TPH entre ambos grupos. Hubo 3 fracasos primarios del injerto en el grupo Dual (2 de ellos con predilección del donante auxiliar) que fueron rescatados con un segundo TPH de SCU en 2 y de DNE en el tercer caso (extenso en 2). No hubo fracasos del injerto en el grupo de DNE. Las tasas de EICH se muestran en la tabla 1. La SG fue del 50% en el grupo Dual y 53% en el DNE con una mediana de seguimiento de 33 (1-67) y 13 meses (1-148,5) respectivamente. La incidencia acumulada de recaída a 2 años fue de 54% en Dual y 53% en DNE. No se observaron recaídas a partir de los 2 años en ambos grupos. Todas las muertes relacionadas con el trasplante (MRT) se produjeron dentro del primer año con una incidencia acumulada sin diferencias significativas entre ambos grupos (p=0,69). **Conclusiones:** En nuestra experiencia, el TPH de SCU con coinfusión de células CD34+ de un donante HLA-no idéntico ofrece tasas de SG y SLE comparables con las del TPH ablativo de DNE HLA idéntico, con una MRT aceptable. Por lo tanto, sigue siendo en nuestro centro la primera elección para pacientes en los que no se identifica donante o en los que el TPH es urgente.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

CO-011

C. Cerrato, C. Martín, G. Rodríguez, J.D. Tallón, N. Fernández, M. Labrador, J.R. Molina, R. Rojas, V. Martín, J. Román, F. Martínez, P. Gómez, A. Torres-Gómez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Objetivos: Analizar los resultados en términos de supervivencia y complicaciones en el Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (alo-TPH) en Síndromes de Insuficiencia Medular (IM) en nuestro centro, y determinar el impacto del quimerismo hematopoyético en la evolución de dichos pacientes.

Pacientes: Analizamos 56 pacientes consecutivos sometidos a alo-TPH en nuestro Servicio por IM entre 1985 y 2009.

Los diagnósticos seguían la siguiente distribución: Aplasia medular (n=44, 78.6%), Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) (n=4, 7.1%), Anemia de Fanconi (n=4, 7.1%) y Síndrome de Blackfan-Diamond (n=4, 7.1%). Cuatro pacientes precisaron un segundo trasplante: 3 por fallo secundario del implante y 1 por recaída.

Se realizan 60 alo-TPH. La mediana de edad es de 21 años (rango:7-54), siendo un 15% menores de 18 años. El 56.7% son hombres y el 43.3% mujeres. La fuente de PH utilizada es médula ósea (MO) (n=53, 86.7%), sangre periférica (SP) (n=6, 10%) y cordón umbilical (CU) (n=1, 1.6%). Un 81.7% fueron TPH emparentados y un 18.3% no emparentados (DNE), todos ellos HLA-identicos. El acondicionamiento fue mieloablativo en el 95% de los casos. Recibieron ATG en el acondicionamiento 32 (53.3%) TPH, irradiación corporal total 8 (13.3%) e irradiación total nodal 18 (30%). Como profilaxis de EICH todos recibieron ciclosporina, el 66.7% combinada con metotrexate.

Resultados: La incidencia del EICH agudo grado II-IV fue del 20% y la incidencia de EICH crónico del 16.6%, siendo el 6.7% de afectación extensa. Sólo hubo 1 caso de bronquiolititis. La mediana de seguimiento es de 7 años siendo la supervivencia global del 83.3% ± 4.8% a los 10 años. No se ha detectado SMD o clon HPN en el seguimiento post-TPH.

La mortalidad relacionada con el TPH es del 16.6% (n=10), pero en la última década se ha reducido al 7% (n=2). Aumenta de forma significativa en el TPH-DNE (p=0.002). En la última década la supervivencia de TPH emparentado es del 100% y del 75% ± 15.3% en caso de TPH-DNE (p=0.021).

Desde 1995, se ha realizado estudio de quimerismo hematopoyético: hasta el 2004 mediante amplificación de regiones VNTR y desde entonces mediante PCR cuantitativa en tiempo real de alelos nulos y polimorfismos de inserción-delección, en 39 pacientes de los cuales 24 (61.5%) alcanzan quimerismo completo en una mediana de tiempo de 2.5 meses (rango: 15 días a 4.3 años) y el 38.5% restante mantiene quimera mixta entre 8% y 50% de hematopoyesis del receptor sin signos de enfermedad.

Conclusiones: La supervivencia global en los Síndromes de Insuficiencia Medular sometidos a alo-TPH ha mejorado en los últimos años, siendo del 83.3% ± 4.8% en nuestra serie total y del 93% ± 5% en la última década.

El quimerismo mixto post-trasplante es frecuente y no predice recurrencia de la enfermedad ni fallo del injerto.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL EN NIÑOS CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS

CO-012

C. Díaz de Heredia, M. González-Vicent, A. Verdeguez, M. Milà, A. Rodríguez Villa, A. Martínez, J.M.ª Pérez Hurtado, I. Badell, M.ª E. González Valentín, M.ª S. Maldonado
Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON)

La SCU ha demostrado ser una fuente válida de progenitores hematopoyéticos para trasplante en pacientes con enfermedades hematológicas malignas y no malignas.

Objetivo: Analizar los resultados del trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) en niños afectados de leucemias agudas en nuestro país.

Pacientes y métodos: Desde febrero de 1996 hasta abril de 2009, 172 pacientes (94 niños/78 niñas) recibieron un TSCU. Mediana de edad 5,5 años (0,5-18) y de peso 21 Kg (6-89). 126 niños afectados de LAL, 43 LAM y 3 SMD. 76 pacientes fueron trasplantados en fase avanzada. Identidad HLA entre donante y receptor: 0 disparidades Ag en 15%, 1 en 50%, 2 en 30% y 3 en 5%. Tratamiento de acondicionamiento variable: regímenes con ICT en 34% y con Fludarabina (FLU) en 42%. ATG en el 87%. Profilaxis de la EICH con CyA+Pred en 77% y con CyA+MMF en el 15%. Se infundieron una mediana de 4,9 x10⁷/kg CNT (rango: 0,89- 44) y de 1,7 x10⁵/kg CD34 (rango: 0,1-31).

Resultados: El 89% de los pacientes presentaron PMN>0,5x10⁹/L el día + 70 post-TSCU (mediana 22 días) y el 71% plaquetas >20x10⁹/L el día + 100 (mediana 49 días). Los factores pronóstico (A. multivariante) asociados con el injerto granulocitario fueron las CNT infundidas y el uso de FLU en el acondicionamiento. El 62% desarrollaron EICH agudo 0-I y el 21% III-IV. EICH crónico el 18%. El 73% presentaron 1 o más complicaciones infecciosas bacterianas, víricas (CMV 30%, ADV 18%, cistitis hemorrágica 20% y otras) o fúngicas (11%). Tres pacientes presentaron SLP a asociado a virus EB. 47 pacientes recayeron de su enfermedad. Fallecieron 111 pacientes, 35 por progresión de la leucemia y 76 por MRT. La probabilidad acumulada de recaída a los 2 a fue del 32% y de MRT del 48%. Los factores de riesgo de recaída (A. multivariante) fueron el diagnóstico (LAL), la enfermedad avanzada y el no desarrollar EICH aguda II-IV y de MRT, mayor edad y EICH aguda II-IV. La SG y SLE de toda la serie fue del 38% y 35% a los 2 a y del 31% y 30% a los 10 a. Los factores pronóstico (A. multivariante) favorables relacionados con la SG fueron el diagnóstico (LAM), las CNT infundidas y el uso de FLU en el acondicionamiento y con la SLE, el diagnóstico (LAM), la enfermedad no avanzada y las CNT infundidas.

Conclusiones: Aparte de la enfermedad de base y del estado de ésta, la dosis celular y el uso de fludarabina en el acondicionamiento son factores importantes en la evolución del TSCU en niños con leucemia aguda. La disparidad HLA, en este estudio, no parece tener influencia en el rendimiento, en la SG ni en la SLE.

EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO ES UN MARCADOR INDEPENDIENTE DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

CO-013

J.M. Torregrosa, B.S. Muña, F. Marín, D. Hernández-Romero, V. Vicente, V. Roldán
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia

Un índice tobillo brazo patológico es un indicador de aterosclerosis y además se ha asociado a un incremento en la mortalidad, infarto de miocardio e ictus isquémico. La estratificación del riesgo en los pacientes con fibrilación auricular (FA) está basada en diversas escalas clínicas, de las cuales la más popular es la CHADS₂. El objetivo de la estratificación es mejorar la estrategia de prevención mediante tratamiento anticoagulante. Si bien la FA aislada es una patología de bajo riesgo, conforme sumamos comorbilidades (hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca...) aumentamos el riesgo de daño vascular, hasta tal punto que hay autores que defienden que la FA es un marcador más de aterosclerosis. Dado que el ITB es una aproximación sencilla a la cuantificación del daño vascular, el objetivo de nuestro estudio fue analizar el ITB en pacientes con FA bajo tratamiento anticoagulante estable y su impacto en la supervivencia.

Métodos: Estudiamos 286 pacientes (59% varones, edad 73[67-77] años) con FA bajo tratamiento anticoagulante oral estable (al menos 6 meses). El ITB se estudió según técnica estándar. Se calculó la puntuación según la escala CHADS₂. Se realizó un seguimiento a los pacientes mediante revisión de historias clínicas y llamada telefónica para registrar eventos cardiovasculares mayores (ictus isquémico, síndrome coronario agudo, ingreso por insuficiencia cardíaca), eventos hemorrágicos mayores (según estratificación ISTH) y mortalidad.

Resultados: 75 pacientes tenían un ITB patológico, el cual se asoció a la presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica (p = 0.008, 0.015 y 0.006) y mayor puntuación CHADS₂ (p = 0,019). Registramos 17 eventos trombóticos (6%), 23 hemorragias mayores (8%) y 16 exitus (6%) durante una mediana de seguimiento de 26 meses. El ITB mostró un estadístico c de 0.66 (0.51-0.80), p=0.035, para la mortalidad en el seguimiento. En el análisis univariante (regresión de Cox), la presencia de un ITB patológico fue predictor de mortalidad global, RR 3.17 (1.18-8.52), p=0.022, manteniendo su significación tras ajustar por la escala CHADS₂. De forma interesante, si añadimos el ITB patológico a la puntuación CHADS₂, mejoramos el estadístico c en 0.675 (0.547-0.803), p=0.019.

Conclusiones: Demostramos que el ITB es una herramienta útil de predicción de riesgo en pacientes con FA bajo tratamiento anticoagulante oral. La adición de este sencillo marcador clínico, podría mejorar la estratificación de las escalas actualmente vigentes.

ENSAYO CLÍNICO, MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO, CONTROLADO Y DOBLE CIEGO, PARA EL ESTUDIO DE LA TERAPIA PUENTE CON BEMIPARINA SÓDICA FRENTE A HEPARINA CÁLCICA NO FRACCIONADA EN PROCEDIMIENTOS INVASIVOS AMBULATORIOS, EN CIRUGÍA AMBULATORIA Y EN CIRUGÍA GENERAL LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTE ORAL (TAO); ESTUDIO BERTA

A. Santamaría, A. Ugarriza, C. Muñoz, I. de Diego, F. López, C. Benet, N. Gómez, E. Pina, P. Marco, F. Roncalés, J. Martínez, J. Fontcuberta; en representación del Grupo de Investigación del Estudio BERTA. Grupo de Investigación del Estudio BERTA. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

CO-014

Objetivos: En el estudio se ha comparado la eficacia y la seguridad del tratamiento con Bemiparina Sódica (Grupo Experimental, GE) frente a Heparina Cálcica (Grupo Control, GC) como TP en procedimientos invasivos (PI) ambulatorios, cirugía general laparoscópica o cirugía ambulatoria, en pacientes bajo TAO.

Métodos y pacientes: Entre enero del 2007 y enero del 2010, incluímos 206 pacientes en TAO que fueran a ser sometidos a PI y que cumplieren criterios de inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados y comenzaron a ser tratados, tras la suspensión del TAO, (día -5 (warfarina) o -3 (acenocumarol), de 4 a 2 días antes de la intervención con Bemiparina Sódica (3500 UI/ d sc) o Heparina Cálcica (5000 UI/12 h sc) a doble ciego. Los pacientes continuaron tratándose hasta 5 o 6 días posteriores a la intervención, reiniciándose el TAO el día +1 en todos los pacientes. El periodo de seguimiento fue de 3 meses. El análisis estadístico se realizó usando el programa SAS (Statistical Analysis System), en su versión 9.2.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes en la rama GE y 106 en el GC de los que 98 y 105 fueron evaluables. La edad media fue de 74 años (percentil: P25: 67-P75: 79), y 62% fueron hombres. El 91% estaban con acenocumarol y el 9% con warfarina. La indicación de TAO: la mayoría (61%) eran fibrilación auricular, y un 15,3% prótesis cardíacas metálicas. El tipo de intervención en un 50% fueron fibrogastrocolonoscopias, y un 15% cirugía ocular. El 85% de los casos fueron procedimientos ambulatorios. El periodo de tratamiento se completó por el 92% de los pacientes. El GE (5,4%) y el GC (8,1%) presentaron trombocitopenia leve, y sólo en un caso del GC se objetivó trombocitopenia inducida por heparina. En cuanto a la variable principal de eficacia, se objetivaron 2 episodios de enfermedad tromboembólica, (2,2%), en el GC, un accidente isquémico transitorio y un síndrome coronario agudo, y ninguno en el GE. Al evaluar la variable principal de seguridad, se describieron en el GC, un 3% de episodios hemorrágicos graves, y 0% en el GE. El 7,3% presentaron episodios hemorrágicos leves, siendo la incidencia similar en ambos grupos, y hasta en un 60%, no relacionados o improbable relación con el tratamiento.

Conclusiones: El Estudio BERTA es el primer ensayo aleatorizado, doble ciego, comparativo, entre HNF (Heparina Cálcica) y HBPM (Bemiparina Sódica) a dosis fijas profilácticas de alto riesgo como TP en PI. A pesar de el número de pacientes, la TP con Bemiparina Sódica presentó un menor número de episodios hemorrágicos y ninguno tromboembólico. Por ello, se puede establecer que al menos, la rama con Bemiparina es tan segura y eficaz como la rama con heparina cálcica en TP.

LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA REDUCE EL EFECTO INHIBIDOR DE LA ASPIRINA SOBRE LA SÍNTESIS DE TXA₂

A. Moscardó, M.ª T. Santos, B. Cortina, A. Latorre, J. Vallés
Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

CO-016

El bloqueo de la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂) con aspirina es esencial en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, en un importante porcentaje de pacientes con IAM, el tratamiento con aspirina no produce una reducción adecuada de la síntesis de TXA₂ (inhibición <95%)¹. Es conocido que estos pacientes presentan hiperfunción plaquetaria.

Objetivos: Estudiar experimentalmente si la activación plaquetaria previa modifica el efecto de la aspirina sobre la síntesis de TXA₂ por las plaquetas.

Métodos. Plaquetas lavadas de sujetos sanos sin medicación se preactivan (1 min, 37 °C) con concentraciones subóptimas de colágeno (0,8 µg/ml) o solvente, se incuban (10 min, 37 °C) con distintas dosis de aspirina (1-100 µM), y se activan en un agregómetro con ácido araquidónico (AA, 100 µM). A los 3 min se tratan con indometacina (15 µg/ml) y se cuantifica por ELISA la síntesis de TXA₂. Para determinar bioquímicamente el efecto de la activación plaquetaria valoramos: a) movimientos de calcio, empleando plaquetas marcadas con FURA2/AM, y registrando los cambios en la concentración citoplasmática de calcio por fluorimetría; b) liberación de gránulos α (CD62) mediante citometría de flujo y c) cambios morfológicos de las plaquetas mediante microscopía confocal.

Resultados: En plaquetas sin activación previa, el tratamiento con aspirina inhibe de forma dosis dependiente la síntesis de TXA₂ inducida con AA. Sin embargo, no todos los sujetos se inhibieron de igual forma a las mismas concentraciones, sugiriendo diferencias basales entre individuos (IC₅₀=2.75±2.38 µM; rango=0.24-9.88µM), aunque a una dosis de 40 µM de aspirina en todos los casos la inhibición de la síntesis de TXA₂ resultó correcta (>95%). Por su parte, la activación con colágeno previa al tratamiento con aspirina: a) incrementó la dosis de aspirina necesaria para una inhibición del TXA₂ >95% a 70 µM; b) indujo un marcado incremento en la síntesis de TXA₂ en todos los sujetos, especialmente a las dosis de aspirina entre 1-60 µM. Durante la activación previa encontramos que se produjo un pequeño incremento en la concentración citoplasmática de calcio, una reducida síntesis de TXA₂ y cambio de forma de las plaquetas con emisión de pseudópodos, mientras que no se produjo liberación de gránulos α.

Conclusiones: La activación plaquetaria previa aumenta la concentración de aspirina necesaria para conseguir el efecto inhibitorio apropiado e incrementa la síntesis de TXA₂ cuando la inhibición es parcial. Estos resultados pueden tener claras implicaciones en pacientes con IAM tratados con aspirina.

FIS07/0463/MMA2006/RenevasRD06/0026. 1 Valles J et al. Am J Cardiol. 2007;99:19-25.

INFLUENCIA DE LA ISQUEMIA CORONARIA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CERDO SOBRE EL BLOQUEO DE LOS RECEPTORES P2Y12 Y P2Y1

B. Cortina, A. Hernández, A. Moscardó, A. Latorre, J. Vallés, M.ª T. Santos
Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

CO-015

Introducción: El bloqueo del receptor P2Y12 con clopidogrel resulta en un beneficio clínico en pacientes con síndrome coronario agudo. Estudios recientes indican que existe una variabilidad individual en la respuesta al clopidogrel que se atribuye a diversos condicionantes. Planteamos la hipótesis de que la respuesta plaquetaria a la inhibición de P2Y12 pudiese modificarse por el inicio de la isquemia previa a la aparición del infarto agudo de miocardio.

Objetivo: Estudiar si la isquemia modifica el efecto bloqueante de los receptores para el ADP (P2Y12 y P2Y1) en un modelo experimental no aterotrombótico de infarto agudo de miocardio.

Materiales y métodos: Se utilizó un modelo experimental "in vivo" en 8 cerdos jóvenes Large White. La isquemia coronaria se indujo por la oclusión mecánica de la arteria coronaria descendente anterior (DA) tras la segunda diagonal. Se determinaron las siguientes fases de estudio: Basal (con el tórax abierto y antes de iniciar el proceso isquémico), 30 minutos y 60 minutos de isquemia. En cada una de las fases se recogió sangre venosa periférica citratada y se ensayó por agregometría óptica la respuesta al ADP en plasma rico en plaquetas (PRP). El efecto de los bloqueantes de los receptores de ADP se ensayó antes y después de la inducción de la isquemia. También se realizaron experimentos de activación-reclutamiento con plaquetas estimuladas con colágeno (2 µg/µl). Se midieron los niveles de Troponina T cardíaca como marcadores de lesión miocárdica.

Resultados: Se detectó un aumento significativo en los niveles de Troponina T cardíaca al iniciarse la isquemia. En los experimentos de activación-reclutamiento se observa como se produce una mayor activación plaquetaria con la isquemia comparado con la fase basal (p<0,05). La agregación en respuesta a ADP 6,4 µM no produjo diferencias. En cambio la incubación con el bloqueante de P2Y12 produjo una disminución de la desagregación plaquetaria (Imax 5 min), mientras que el bloqueo del receptor P2Y1 resultó en un efecto mayor de inhibición plaquetaria durante la isquemia (Tabla).

| | Basal | | 30 min isquemia | | 60 min isquemia | |
|------------|--------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | I max | Imax 5 min | I max | Imax 5 min | I max | Imax 5 min |
| ADP 6.4 mM | 63 ± 2 | 35 ± 6 | 64 ± 2 | 49 ± 6 | 68 ± 3 | 55 ± 6 |
| ANTI-P2Y12 | 41 ± 4 | 3 ± 2 | 50 ± 3 | 21 ± 6* | 51 ± 3 | 33 ± 5* |
| ANTI-P2Y1 | 56 ± 3 | 44 ± 7 | 34 ± 2* | 9 ± 4* | 38 ± 3* | 28 ± 6* |

Conclusiones: Tras la inducción de la isquemia se produce una mayor activación plaquetaria. A los pocos minutos de isquemia se reduce la capacidad inhibitoria del bloqueante P2Y12 sobre la agregación plaquetaria. En contraste, el bloqueo del P2Y1 resultó más efectivo tras la isquemia, sugiriendo que este receptor podría ser un objetivo para el desarrollo de terapias antiplaquetarias.

LA ESCALA HAS-BLED ES UNA ALTERNATIVA VÁLIDA PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO DE SANGRADO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

J.M. Torregrosa, B.S. Muiña, F. Marín, E. Jover, D. Hernández-Romero, V. Vicente, V. Roldán
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia

CO-017

La indicación de la terapia anticoagulante oral (TAO) en la fibrilación auricular no valvular (FANV) se basa en la estratificación del riesgo embólico, sin embargo, dado las complicaciones hemorrágicas de la TAO se debería valorar, de una forma precisa, el riesgo de sangrado en estos pacientes. Por tanto, pese al extendido uso de la TAO en pacientes con FANV, no disponemos de una herramienta clínica útil para predecir el riesgo hemorrágico. Con este fin, en la literatura se han descrito diversas escalas de estratificación del riesgo de sangrado, siendo la más clásica la Beyth et al (Am Med J, 1998). Recientemente, se ha propuesto la escala HAS-BLED, basada en pacientes incluidos en el registro europeo Euro Heart Survey de fibrilación auricular, con las variables: hipertensión, disfunción renal o hepática, ACV, sangrado previo, INR lábil, edad >75 años, polifarmacia y consumo de alcohol, sumando un punto por cada una de estas variables (máximo 9 puntos). Nuestro objetivo fue validar la utilidad de esta escala en una población consecutiva de pacientes de la vida real con FANV bajo TAO estable.

Método: Hemos aplicado la nueva escala a 830 pacientes con FANV que están recibiendo TAO de forma estable (INR en rango terapéutico los 6 meses previos) y a los que se ha seguido durante una mediana de 26 meses y registrado los episodios de sangrado mayor (codificados según ISTH). De igual modo, hemos calculado la puntuación en la escala de sangrado clásico. Todas las variables asociadas a sangrado en el análisis univariado se usaron en el multivariado junto a los clásicos factores de riesgo de sangrado.

Resultados: 73 pacientes (9%) sufrieron un sangrado mayor durante el seguimiento. El antecedente de sangrado previo fue el principal factor asociado al desarrollo de complicaciones hemorrágicas (OR 7.99 [4.49-14.22], p<0.001). La incidencia de sangrado aumentaba al hacerlo el número de factores de riesgo de la escala HAS-BLED, la incidencia de sangrado en los pacientes con riesgo bajo (0-1 puntos) fue 2,18%-año, riesgo moderado (2-3 puntos) 4,06%-año y riesgo alto (≥4 puntos) 14,9%-año, con un estadístico C de 0,69 (0,62-0,76); p<0,001, mejorando el de escalas previas clásicas como la de Beyth et al. 0,55 (0,48-0,62); p=0,039.

Conclusión: Este nuevo sistema de estratificación del riesgo de sangrado puede ser una herramienta clínica útil que ayude a estimar el riesgo hemorrágico y en su caso estimar el beneficio neto de la indicación de ACO en pacientes con FANV.

VARIABILIDAD EN LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIS DE ACENOCUMAROL SEGÚN LA EDAD. PAPEL MODULADOR DE POLIMORFISMOS QUE REGULAN LA FARMACOCINÉTICA DEL FÁRMACO. DATOS DE UN ESTUDIO LONGITUDINAL DE 15 AÑOS DE SEGUIMIENTO

CO-018

V. Pérez Andreu¹, V. Roldán¹, J. Corra¹, J.R. González-Porras², F. Ferrando³, M.º E. López Fernández⁴, C. Pascual⁵, N. García-Barberá⁶, J. Fontcuberta⁷, V. Vicente⁸, R. González-Conejero⁹
¹Centro Regional de Hemodonación. ²Servicio de Hematología y Oncología Médica. ³Hospital Universitario Morales Meseguer. ⁴Universidad de Murcia. ⁵Hospital Universitario de Salamanca. ⁶Hospital Universitario La Fe. ⁷Valencia. ⁸Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. ⁹Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ¹⁰Hospital de Sant Pau. Barcelona

Existe la percepción generalizada de que los requerimientos de acenocumarol (AC) para mantener un rango terapéutico estable de anticoagulación disminuyen con la edad. Sin embargo, no se ha documentado suficientemente la veracidad de esta percepción ni los fundamentos clínico-biológicos en los que se apoya.

Objetivo: Analizar los cambios de dosis de AC en pacientes anticoagulados a lo largo de 15 años e investigar su posible relación con datos clínicos y genéticos.

Métodos: 1) Las posibles variaciones en la dosis con la edad se evaluaron en 4338 pacientes de un mismo centro (mediana 76 años). 2) Las variaciones de dosis intra-paciente durante 15 años se estudiaron en un estudio longitudinal multicéntrico que incluyó 251 pacientes (150 hombres; edad media primer año: 55±13 años). Excluimos los pacientes con medicación que afecte AC, disfunción hepática y cambios en el rango de INR diana. Registramos la dosis media estable en el año-1 y en el año-15. Definimos "cambio de dosis" cuando la dosis final fue ≥ 3 mg/sem (subida o bajada) de la dosis inicial. 3) Genotipamos los polimorfismos con efecto farmacogenético CYP2C9, VKORC1 -1639G>A y CYP4F2 V433M.

Resultados: 1) Objetivamos un descenso progresivo medio de 3 mg/sem cada 15 años. 2) En el estudio longitudinal constatamos un descenso medio de 2mg/sem tras 15 años de AC. El 45% de los pacientes redujo la dosis de media 7.4 mg/sem (rango: 3.0-26.5). Sorprendentemente, el 35% no la modificó, e incluso el 20%, significativamente más jóvenes (p=0.020), experimentó un incremento de 6.3 mg/sem (rango:3.0-16.0). 3) Las variantes polimórficas VKORC1 -1639A y 2C9*3 (asociadas con menores requerimientos de anticoagulación) fueron menos prevalentes en el grupo que requiere aumento de dosis que en el resto de grupos (4% vs 19%; p=0.030 y 4% vs 17%; p=0.042, respectivamente). El análisis multivariado mostró que la edad (p=0.008, OR=1.04 IC 95% 1.01-1.06) y el genotipo 2C9no*3 (p=0.048, OR=4.5 IC 95% 1.61-19.68) pueden ser considerados como predictores de aumento de dosis tras 15 años de tratamiento.

Conclusiones: Nuestro estudio objetiva un descenso de la dosis de AC de entre 11-15% cada 15 años, siendo la mayor edad la que condiciona un mayor descenso. Además, y contrariamente a la percepción desde la clínica, este estudio evidencia que un porcentaje no despreciable de pacientes (20%), aumenta las necesidades de dosis tras 15 años de anticoagulación. Por primera vez se aporta información que indica que el genotipo CYP2C9 parece influir significativamente en la dirección de las modificaciones en la dosis por lo que podría ser predictor de la evolución de la dosis de anticoagulación a largo plazo.
 RD06/0014/0039; RD06/0014/0004; RD06/0014/0016; 04515/GERM/06; FHS P1081531.

EL MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB DURANTE DOS AÑOS PROLONGA LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR CON CRITERIOS DE TRATAMIENTO TRAS LA RESPUESTA A PRIMERA LÍNEA DE INMUNOQUIMIOTERAPIA. RESULTADOS DEL ESTUDIO PRIMA

CO-019

G.A. Salles, D. Caballero, J. Bargay, S. Gardella, J.A. Márquez, J.A. Soler, J.F. Briones, C. Estany, J.F. Seymour, P. Feugier, F. Offner, R. Bouabdallah, L.M. Pedersen, P. Brice, D. Belada, L. Xerri, A. López-Guillermo
 Hospices Civils de Lyon, Pierre-Benite (Francia). Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Hospital Universitario Son Llatzer, Palma de Mallorca. Hospital Josep Trueta, Girona. Hospital de Basurto, Bilbao. Hospital Parc Taulí, Sabadell (Barcelona). Hospital de Sant Pau, Barcelona. Hospital Marisa de Terrasa, Barcelona. Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne (Australia). CHU Nancy, Nancy (Francia). University of Chem. Chem (Bélgica). Cancer Center Institut Paoli-Calmettes, Marseille (Francia). Odense University Hospital, Odense (Dinamarca). Hôpital Saint-Louis, Paris (Francia). University Hospital Hradec Králové, Hradec Králové (República Checa). GELA-Pathology, Francia. Hospital Clinic, Barcelona.

Fundamento y objetivo: Los pacientes con linfoma folicular (LF) tienen una supervivencia muy prolongada, pero la recaída es la norma. El papel del mantenimiento con Rituximab (R) tras la terapia de inducción en primera línea no está bien establecido. El objetivo del presente estudio fue investigar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Ensayo en fase III, intergrupo, aleatorizado, promovido por el grupo GELA cuyo fin era la comparación entre la observación y el tratamiento de mantenimiento con R (875 mg/m² IV cada 8 semanas durante 2 años) en pacientes con LF con criterios para iniciar tratamiento y que hubieran respondido a la inmunoterapia inicial. Esta última consistió en uno de los siguientes: 8 ciclos de R-CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), 6 ciclos de R-CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) o 6 ciclos de R-FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona). Se estratificó a los pacientes según la inducción y la respuesta. El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de progresión (SLP).

Resultados: Entre 2004 y 2007 se incluyeron 1217 pacientes (633V/584M; edad mediana 56 años) procedentes de 25 países. El 90% se hallaban en estadio avanzado, 34% tenía cifras elevadas de LDH y 32% beta2-microglobulina >3mg/L. La distribución según el FLIPI fue: bajo riesgo, 21%, intermedio, 36% y alto, 43%. El 75% de los pacientes recibió R-CHOP, 22% R-CVP y 3% R-FCM. Mil dieciocho pacientes que respondieron a la inducción fueron aleatorizados. En el análisis interino que aquí se presenta se había alcanzado el objetivo primario del estudio (ITT: 513 en rama de observación y 505 en rama de R) con una mediana de seguimiento de 25 meses desde el momento de la aleatorización (31 meses desde la inclusión en el ensayo). Se observó un incremento significativo en la SLP para la rama de mantenimiento (hazard ratio 0,5; IC95%: 0,39-0,64; SLP a 2 años: 82% frente a 66% para mantenimiento y observación, respectivamente; p<0,0001). El tiempo al siguiente tratamiento y la tasa de respuestas al final del periodo de mantenimiento/observación fueron significativamente mayores en la rama de mantenimiento. Los principales efectos adversos fueron las infecciones (37% en la rama de R frente a 22% en la observación). Efectos adversos de grado 3-4 se observaron en 22% de los pacientes en mantenimiento y 16% en observación.

Conclusiones: Los resultados preliminares del estudio PRIMA demuestran la significativa ventaja del mantenimiento frente a la observación en pacientes con LF que responden a inmunoterapia de primera línea. Ello sugiere que esta aproximación puede devenir el tratamiento convencional en un futuro próximo.
 Presentado previamente en los Congresos de ASCO (Chicago, junio 2010) y EHA (Barcelona, junio 2010).

LINFOMAS I

EL RITUXIMAB ASOCIADO A CVP (BAGLEY) + INTERFERÓN-α EN INDUCCIÓN INCREMENTA SIGNIFICATIVAMENTE LAS REMISIONES COMPLETAS Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON LNH FOLICULAR DE INTERMEDIO-ALTO RIESGO (LNH-PRO VERSUS LNH-PRO-05)

CO-020

J. Cannata-Ortiz¹, C. Nicolás², A. García-Noblejas³, S. Martínez⁴, M.J. Requena⁵, C. Aláez⁶, J. López⁷, R. Arranz⁸
¹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Hospital Central de Asturias, Oviedo. ³CNIO. ⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁵Clinica Moncloa, Madrid. ⁶Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid)

Introducción: La supervivencia de los pacientes con Linfoma Folicular (LF) se ha incrementado significativamente con la introducción de fármacos inmunomoduladores como Interferón (IFN) y Rituximab (R). Hasta 2002 nuestros pacientes con Linfoma Folicular recibían tratamiento con CVP+IFN en inducción (LNH-pro, JCO 16; 1538-1546). Desde 2006 hemos asociado Rituximab a este esquema (LNH-pro-05, EHA 09). Comunicamos los datos comparativos de estos 2 ensayos en pacientes con LF y FLIPI ≥ 2 .

Objetivos: Comparar la toxicidad y eficacia en términos de respuestas completas (RC) y supervivencia libre de progresión (SLP), en pacientes con LF y FLIPI ≥ 2 .

Métodos: En el ensayo LNH-pro (1990-2002) los pacientes recibieron CVP (CY 400mg/m² D1-5, VCR 1.4mg/m² D1, PRD 100mg/m² D1-5) + IFN (8MU/m² x 3/sem x 12 sem). En el ensayo LNH-pro-05 (2006-reclutando) se siguió el mismo esquema añadiendo Rituximab (375mg/m² el D1 de cada ciclo). Los pacientes de ensayo LNH-pro-05 recibieron rescate con G-CSF y profilaxis frente a Ph. carinif de forma sistemática. Se realizó evaluación completa tras el 4º ciclo, al final del tratamiento, cada 4 meses los 2 primeros años y después cada 6 meses.

Resultados: Se analizan los datos de 74 y 33 pacientes con LF y FLIPI ≥ 2 , incluidos en el LNH-pro y LNH-pro-05, respectivamente. Las características de ambos grupos se muestran en la tabla adjunta. Únicamente se observó una mayor tasa de E2-microglobulina elevada en los pacientes que recibieron CVP+IFN y una mayor incidencia de masas Bulky (>7cm) en los que recibieron el esquema con R. La mediana de ciclos recibidos fue de 6 y 8 respectivamente. **Respuesta:** Se obtuvieron RG (RC+RP) de 87% con CVP+IFN y de 92% con R+CVP+IFN, con un incremento significativo de las RC al añadir R (68% vs. 88%, P 0.023). **Toxicidad:** La principal toxicidad grado 3-4 fue la neutropenia (33% en CVP+IFN y 28% en R+CVP+IFN), con un 12% y un 6% de infecciones, respectivamente. La toxicidad no hematológica fue escasa y leve en ambos grupos (5% y 10%, grado 1-2). **Supervivencia:** Con mediana de seguimiento de 7.7 años para CVP+IFN y de 2 años para R+CVP+IFN, se observa un incremento significativo de la SLP en el grupo de pacientes que reciben el esquema con R (66% vs. 86% a 3 años, P 0.05). Se observa también una tendencia hacia una mayor supervivencia global en los pacientes que asocian R al esquema CVP+IFN (P 0.07).

Conclusión: La adición de Rituximab al esquema CVP+IFN en pacientes con LF de intermedio-alto riesgo (FLIPI ≥ 2), logra mejorar significativamente la eficacia, tanto de las respuestas completas (88%) como de la supervivencia libre de progresión (86%) con un perfil de toxicidad similar.

| Características | LNH-pro-05 R + CVP + IFN (n=33) | LNH-pro CVP + IFN (n=74) | P |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------|
| Edad | 53 años | 56,7 años | |
| ≤60 años | 33% | 46% | ns |
| Hombres / mujeres | 47% - 58% | 47% - 53% | ns |
| A Arbor III-IV | 12% - 88% | 16% - 84% | ns |
| Nº áreas ganglionares | 7 áreas | 6 áreas | |
| mediana | 81% | 70% | ns |
| mas de 4 áreas | 30% | 27% | ns |
| Bulky (<7cm) | 30% | 8% | 0.004 |
| FLIPI | | | |
| - 2 pto | 58 | 59 | ns |
| - 3-5 pto | 42 | 41 | |
| Extraganglionar: SI | 88% | 86,5% | |
| - 0-2 órganos | 85% | 81% | ns |
| - >2 órganos | 15% | 19% | |
| LDH elevada | 18% | 16% | ns |
| B12 micro | 9,5% | 80% | 0.024 |
| Medula Osea afecta | 72% | 77% | ns |
| Radioterapia | 11% | 9,8% | ns |

FARMACOGENÉTICA DEL GEN UGT1A1 EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN
CO-021

D. Páez¹, A. Esquirol¹, B. Xicoy², M. Morgades³, E. Rámila⁴, L. Vicente⁴, R. López⁵, J. Orriols⁶, A. Altés⁷, F. Vall-Llovera⁸, B. Sánchez⁹, M. Baiget¹, A. Sureda¹
¹Servicio de Genética y Hematología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. ²Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ³Hospital Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). ⁴Hospital de Terrassa. Barcelona. ⁵Althaia. ⁶Mutua de Terrassa. Barcelona. ⁷Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: La farmacogenética estudia la existencia de asociaciones entre el patrón genético de los pacientes y su respuesta y toxicidad frente a tratamientos farmacológicos. En la actualidad se ha demostrado la vigencia de este enfoque en diversas neoplasias. El genotipo UGT1A1 influye en la respuesta y toxicidad que experimentan los pacientes afectados de cáncer de colon metastático tratadas con irinotecan. Recientemente se ha descrito, en una serie de 313 enfermos de Linfoma de Hodgkin (LH) y tratados con poliquimioterapia ABVD diferencias significativas en su evolución dependiendo del genotipo UGT1A1. Aquellas personas con genotipo homocigoto con 6 repeticiones TA presentan peor pronóstico que el resto.

Objetivo: Confirmar si el genotipo UGT1A1 influye en la supervivencia y en la toxicidad experimentada en un grupo de pacientes con LH tratados con poliquimioterapia ABVD como tratamiento de primera línea.

Material y métodos: El estudio es retrospectivo y en él se han incluido todos aquellos pacientes diagnosticados de LH en los centros participantes a partir del año 2006 y tratados con ABVD en primera línea. Todos los pacientes fueron genotipados para el gen UGT1A1 y se ha revisado su historial clínico y evolución.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 152 pacientes, 84 hombres y 68 mujeres con una mediana de edad al diagnóstico de 39 años (extremos 15 – 87). El subtipo histológico fue de esclerosis nodular (97), variante clásica sin especificar (24), celularidad mixta (15), rico en linfocitos (6), predominio linfocítico – nodular (5) y no clasificables (5). 89 pacientes debutaron en estadios iniciales y 63 en estadios avanzados; 60 pacientes presentaron síntomas B al diagnóstico. La mediana de ciclos ABVD administrados fue de 6 (rango 2-8). 66 pacientes recibieron también radioterapia complementaria en campo afecto. Hasta el momento 113 pacientes han sido genotipados para el gen UGT1A1 (51: TA6/TA6, 47: TA6/TA7 y 15: TA7/TA7). La tasa de respuestas no se modificó en función del genotipo y tras una mediana de seguimiento de 22 meses tampoco se observaron diferencias en supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión o supervivencia libre de enfermedad. Tampoco se han hallado diferencias en la presentación de toxicidad entre los distintos genotipos medida directa o indirectamente mediante el uso de G-CSF o considerando los retrasos en los ciclos de quimioterapia.

Conclusión: En este grupo de pacientes con LH, el genotipo UGT1A1 no parece afectar de forma significativa a la tasa de respuestas, supervivencia o toxicidad de los pacientes.

PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET) EN EL DIAGNÓSTICO Y REEVALUACIÓN DEL LINFOMA FOLICULAR
CO-022

E. Gainza¹, G. Gutiérrez García¹, X. Setoain², S. Rodríguez³, A. Martínez Trillos⁴, A. Gayá¹, J. Rovira¹, I. Navales¹, L. Colomo⁴, N. Villamor⁴, A. Martínez-Pozo⁴, E. Giné⁴, E. Campo⁴, A. López-Guillermo¹
¹Servicios de ¹Hematología, ²Medicina Nuclear, ³Radiología y ⁴Patología. Hospital Clínic. Barcelona

Fundamento y objetivo: El LF se caracteriza por un curso clínico indolente con supervivencia prolongada. La PET no tiene un papel bien definido en el LF. El objetivo del presente estudio fue analizar la importancia clínica de la PET en el estudio de extensión y la evaluación de la respuesta en una serie de pacientes con LF en un solo centro.

Pacientes y métodos: Se seleccionaron 77 pacientes (37V/40M; edad mediana: 56 años) diagnosticados entre 2004 y 2009 de LF (grado 1, 21; grado 2, 21; grado 3a, 22; grado 3b, 4; grado no determinado, 9) en los que se disponía de PET al diagnóstico. Se realizó PET con fluorodesoxiglucosa a todos los pacientes antes del tratamiento y a 57 de ellos tras la terapia inicial. Se obtuvieron imágenes tomográficas con corrección de atenuación. La evaluación fue visual y semicuantitativa mediante el *standard uptake value* (SUV). El índice proliferativo fue evaluado por Ki-67. En 12 pacientes se optó por la abstención terapéutica. Sesenta y cuatro pacientes recibieron tratamiento con rituximab solo o con quimioterapia. Cuarenta y un pacientes (63%) alcanzaron una respuesta completa y 20 (31%) parcial. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a los 5 años fueron del 82% y 93%, respectivamente. Se analizaron las principales variables clínicas y evolutivas según los resultados de la PET.

Resultados: La PET inicial mostró captación en 68 pacientes (88%), con un SUV mediano de 6,32 (extremos: 2-24). En 6 casos con enfermedad localizada y PET negativa, ésta se consideró no valorable. Respecto a la TC, la PET detectó mayor número de lesiones en 15 pacientes (22%), lo que supuso un cambio en el estadio en 8. Todos los pacientes con LF 3b tenían un SUV >10. Se observó una correlación directa del SUV con el grado histológico (p=0,01) y el índice proliferativo (p=0,04). La mayor captación por PET se correlacionó con cifras elevadas de $\beta 2M$ sérica. La PET inicial no predijo respuesta, SLP ni SG. Tras el tratamiento, en los 57 pacientes con PET disponible, se observó una masa residual en 34 (60%), PET negativa en 20 (59%) y positiva en 14 (41%). Durante el seguimiento, se observó recaída en 3/20 pacientes con PET negativa y en 5/14 con PET positiva. En términos actuariales, la PET en la reevaluación (positiva frente a negativa) predijo de manera significativa la SLP a los 3 años (64% frente a 87%, p=0,03).

Conclusiones: La captación inicial de la PET presentó relación directa con el grado histológico y la proliferación, mientras que en la reevaluación fue capaz de predecir la SLP. Ello sugiere que esta técnica puede resultar útil en el manejo de los pacientes con LF.

REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA EXPRESIÓN DE microRNA EN EL LINFOMA DE HODGKIN
CO-023

A. Navarro¹, T. Díaz¹, M. Díaz², G. Ferrer³, K. Hodgson³, B. Gel¹, A. Martínez⁴, V. Ciria¹, A. Gaya¹, M. Monzó¹
¹Laboratorio de Oncología y Embriología Molecular. Unidad de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. ²Servicio de Hematología. ³Servicio de Hematopatología. Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS

Fundamentos u objetivos: En los últimos años, los microRNAs han surgido como nuevos elementos reguladores, claves en el proceso de carcinogénesis. Su desregulación se ha observado en múltiples tumores hematológicos. Uno de los mecanismos por los que se altera su expresión es por cambios en el patrón de metilación de sus secuencias promotoras. En el presente trabajo se pretende identificar microRNAs que actúen como genes supresores, que se han silenciado por alteraciones en el patrón de metilación en el linfoma de Hodgkin (LH). Además, se pretende evaluar *in vitro* el potencial terapéutico de 5-Aza-2-deoxycytidine (AZA), un inhibidor de DNA-metiltransferasas, en LH.

Métodos: Se trataron con AZA 2 líneas celulares de LH: L-428 y L-1236. Antes y después del tratamiento, se analizaron un total de 667 microRNAs mediante TaqMan MicroRNA Set Cards. La metilación de las islas CpG en el promotor, se analizó con técnica de Bisulfito mediante EZ DNA Methylation Kit y PCR específica de metilación (MSP). Para el análisis de metilación se utilizó como control, 2 pools de células B de sangre periférica de individuos sanos. Para evaluar el potencial terapéutico del AZA, ambas líneas celulares se trataron con 20 nM, 250 nM, 1 μ M y 5 μ M de AZA o DMSO (Control) y se evaluaron los niveles de proliferación mediante CellTiter 96 AQ_{One Solution Cell Proliferation Assay (MTS).}

Resultados: El tratamiento con AZA produjo la reexpresión de 32 miRNAs en la línea celular L-428 y 28 miRNAs en L-1236. De estos miRNAs 15 eran comunes en ambas líneas. Entre ellos identificamos 2 microRNAs, miR-34a y miR-203, que presentan islas CpG bien caracterizadas en su zona promotora. Cuando analizamos el patrón de metilación de los promotores de miR-34a y de miR-203, observamos que la expresión de estos miRNAs era inversamente proporcional a la metilación de su promotor. Ambos microRNAs aparecen metilados en las líneas celulares pero no en las células B control. Además, analizamos el potencial terapéutico *in vitro* del AZA, y observamos una reducción de la proliferación dosis dependiente. Utilizando 5 μ M AZA a las 48h, se produjo una reducción del 29% en L-428 y del 38% en L-1236.

Conclusiones: Los presentes resultados contribuyen a la mejor comprensión de los mecanismos de regulación de la expresión de microRNAs en LH, donde se demuestra, que la alteración de los patrones de metilación contribuye al silenciamiento de miRNAs como miR-34a o miR-203. Además, los presentes resultados sugieren que terapias basadas en AZA, que permitan la reexpresión de microRNAs supresores de tumores, pueden ser una nueva herramienta terapéutica en LH.

RESULTADOS FINALES DE CUMPLIMIENTO, SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON 6 CICLOS DE R-CHOP-14 CON SOPORTE CON PEGFILGRASTIM EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO NACIONAL
CO-024

E. González Barca¹, M.A. Canales², A. Salar³, M.J. Vidal⁴, C. Grande⁵, S. Ferrer⁶, J. Bargay⁷, S. Gardella⁸, A. Onio⁹, J. Briones¹⁰, J. García-Frade¹¹, J.L. Bello¹², D. Caballero¹³; en nombre de GELTAMO
¹Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Hospital Universitario La Paz. Madrid. ³Hospital del Mar. Barcelona. ⁴Hospital de Donostia. San Sebastián. ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁶Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ⁷Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ⁸Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona. ⁹Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ¹⁰Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ¹¹Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. ¹²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. ¹³Hospital Clínic Universitario de Salamanca

Objetivo: El tratamiento con 6-8 ciclos con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona cada 21 días (R-CHOP-21) es considerado como el tratamiento estándar en el linfoma B difuso de célula grande. Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con R-CHOP cada 14 días con soporte con pegfilgrastim.

Métodos y pacientes: Ensayo clínico prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron a pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) CD20 positivos mayores de 65 años IPI 0-5 y menores de 65 años IPI 0-2. Los pacientes recibieron 6 ciclos de R-CHOP-14.

Resultados: Se han analizado datos de los 123 pacientes incluidos. La mediana de edad fue de 48,9 años (rango, 18-62) en los 51 pacientes <65 años y de 71,7 años (rango, 65-82) en los 72 pacientes ≥ 65 años. Las características de la población joven y anciana fueron respectivamente: estadio III-IV: 25 (49%) en los pacientes jóvenes y 52 (72,2%) en los ancianos; ECOG 0-1: 48 (94,1%) vs 50 (69,4%); enfermedad voluminosa 12 (23,5%) vs 25 (34,7%), IPI 0-2 29 (40,3%) en los pacientes ancianos. La intensidad de dosis relativa (IDR) para la ciclofosfamida y la adriamicina fue $\geq 90\%$ en el 71,5% de los pacientes, 80,4% en los pacientes jóvenes y 65,3% en los ancianos. El 93,5% de los pacientes presentaron algún efecto adverso, el 53,7% (n= 66) fueron efectos adversos graves. La incidencia de neutropenia febril por paciente durante los 6 ciclos de tratamiento fue de 22,8%, 6 pacientes en el grupo de jóvenes (11,8%) y 22 en el grupo de ancianos (30,6%). Se reportaron un total de 38 episodios de neutropenia febril en un total de 679 ciclos de quimioterapia administrados. Por intención de tratamiento, la respuesta precoz fue 87,8% (RC 46, RP 62, EE 5, no valorable 10): 94,1% (<65 años) y 83,3% (≥ 65 años). La respuesta global al final de tratamiento fue 87% (RC 90, RP 17, EE 5, PE 4, no valorable 7): 92,2% (<65 años) y 83,3% (≥ 65 años).

Conclusiones: Las elevadas tasas de respuesta tanto precoz como global con R-CHOP-14 con soporte con pegfilgrastim demuestra la elevada eficacia de este régimen en pacientes con LBDCG, incluso en los mayores de 65 años, con una toxicidad aceptable. Un elevado porcentaje de pacientes recibieron dosis de quimioterapia próximas a las planeadas (IDR $\geq 90\%$).

TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD I

EL HAPLOTIPO H1 DEL GEN DEL RECEPTOR ENDOTELIAL DE LA PROTEÍNA C PROTEGE DEL RIESGO TROMBÓTICO OBSERVADO EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET

CO-026

S. Navarro, J.M. Ricart, P. Medina, A. Vayá, J. Todolí, A. Estellés, F. España
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La enfermedad de Behçet es un desorden inflamatorio multisistémico de origen desconocido. La mayoría de las anomalías se han asociado con un daño endotelial debido a una vasculitis. La trombosis, especialmente el tromboembolismo venoso (TEV), ocurre en alrededor de un 25% de pacientes. Los pacientes con enfermedad de Behçet tienen niveles reducidos de proteína C activada (APC) circulante, lo que podría explicar la elevada incidencia de TEV observada en estos pacientes. Tanto el haplotipo H1 del gen del receptor endotelial de la proteína C (EPCR), marcado por el alelo 4678C, como el haplotipo H3, marcado por el alelo 4600A, parecen modificar el riesgo de TEV por su asociación con un aumento de los niveles plasmáticos de APC y de EPCR soluble, respectivamente.

Objetivo: Evaluar la influencia de los haplotipo H1 y H3 del gen del EPCR sobre el riesgo trombótico en pacientes con enfermedad de Behçet.

Material y métodos: Evaluamos 91 pacientes, 19 con historia y 72 sin historia de trombosis. En todos ellos se cuantificó el nivel de APC circulante y se genotipó los polimorfismos 4678G/C y 4600A/G del gen del EPCR.

Resultados: La presencia del alelo 4678C (haplotipo H1) tendió a ser mayor en el subgrupo de pacientes sin historia de TEV (62 de 72) que en de los que tenían una historia de TEV (13 de 19) ($P=0,060$). El análisis de regresión logística, tras ajustar por la presencia ó no de alguno de los principales defectos trombofílicos, mostró que los pacientes con enfermedad de Behçet portadores del haplotipo H1 del gen del EPCR tenían 3 veces menos riesgo de TEV que los no portadores de dicho haplotipo (OR=0,33; IC95%=0,10-1,11, $P=0,060$). En el grupo de los 91 pacientes con enfermedad de Behçet, la concentración de APC era mayor a medida que aumentaba el número de alelos presentes (ANOVA: $P=0,004$). Por el contrario, la presencia del alelo 4600G (haplotipo 3) en los pacientes con historia de TEV fue similar a la de los pacientes sin historia de trombosis (OR=1,09; IC95%=0,21-5,75, $P=1,000$).

Conclusiones: Estos resultados indican que, mientras el haplotipo H3 del gen del EPCR no parece influir en el riesgo de TEV, la presencia del alelo 4678C (haplotipo H1) protege a los pacientes con enfermedad de Behçet frente al TEV. Los pacientes portadores de dicho haplotipo tienen 3 veces menos riesgo de TEV que no lo portadores del haplotipo. Este efecto es debido a la asociación del haplotipo H1 con mayores niveles de APC circulante, un enzima con potente actividad anticoagulante.

FIS PS09/00610, Red RECAVA RD06/0014/0004 y RD06/0014/0008, Fundación Hospital U. La Fe.

ANÁLISIS FUNCIONAL DE LOS SNP ESPECÍFICOS DEL HAPLOTIPO 1 LOCALIZADOS EN EL INTRÓN 1 DEL GEN QUE CODIFICA PARA EL RECEPTOR ENDOTELIAL DE LA PROTEÍNA C (EPCR)

CO-025

P. Medina, S. Navarro, F. España, H.L. Vos, R.M. Bertina

Unidad de Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular. Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe.
Valencia. Department of Hematology, Hemostasis and Thrombosis Research Centre. University Medical Centre. Leiden (Holanda)

Introducción: El haplotipo 1 (H1) del EPCR está asociado con niveles elevados de APC circulante, posiblemente debido a la expresión alterada del EPCR. En un estudio previo analizamos la funcionalidad de los SNPs específicos del H1, localizados en el intrón 1, intrón 2 y en 3' UTR. Observamos que los SNPs del intrón 1 reducen significativamente un 45% la actividad del gen *reporter*, mientras que aquellos localizados en otras regiones no alteraron significativamente su actividad, lo que sugiere que los SNPs específicos del H1 en el intrón 1 del EPCR modulan su expresión. Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar *in vitro* la funcionalidad de los SNPs del H1 en el intrón 1 del EPCR individualmente para identificar el SNP responsable de la menor expresión observada previamente. El intrón 1 del EPCR contiene 3 SNPs específicos del H1 en posición 1451 (rs2069943), 1541 (rs2069944) y 2532 (rs2069948), y 1 SNP dialélico en posición 1880.

Métodos: Preparamos 6 series de construcciones utilizando un vector derivado de pGL3basic con promotor CMV, en el que clonamos el intrón 1 del EPCR en la posición del primer intrón de la luciferasa. Obtuvimos los insertos *wild-type* y mutado de individuos portadores del H1 ó H2 del EPCR, el último como control ya que contiene la forma común de todos los SNPs, y los insertos con cada SNP por separado se generaron a partir del inserto *wild-type* por mutagénesis dirigida. Transfectamos estas construcciones en la línea celular endotelial ECRF24, co-transfectando con una construcción de luciferasa de Renilla para corregir la eficiencia de transfección. Tras 48 horas de cultivo, medimos la actividad luciferasa de las células.

Resultados: Las construcciones que contienen el intrón 1 del H1 mostraron una reducción del 46% en la actividad luciferasa respecto de las construcciones que contienen el intrón 1 del H2 ($P=0,0080$) confirmando los resultados observados previamente. Las construcciones que contienen el alelo 1451T mostraron un 22% menos de actividad luciferasa que las H2 ($P=0,0138$), las que contienen el alelo 1541A mostraron un 24% menos actividad que las H2 ($P=0,1207$), las que contienen el alelo 1880C mostraron un 25% menos actividad que las H2 ($P=0,0043$), y las que contienen el alelo 2532C mostraron un 42% menos actividad que las H2 ($P=0,0014$).

Conclusiones: Todos los SNPs del H1 en el intrón 1 del gen del EPCR contribuyen a modular la expresión del gen, como sugiere la reducción significativa en actividad luciferasa de estas construcciones, aunque el SNP T2532C es el responsable de la mayor reducción observada (46%) en la actividad del gen. La presencia de estos SNPs podría influir en la activación de la proteína C.

FIS PS09/00610, RED RECAVA RD06/0014/0004, CP09/00065 y Fundación para la Investigación Hospital La Fe.

ENSAYO SIMPLIFICADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES CIRCULANTES DE PROTEÍNA C ACTIVADA

CO-027

P. Medina, S. Navarro, A. Estellés, F. España

Hospital Universitario La Fe. Valencia

La proteína C (PC) circula como un zimógeno inactivo y es activada por el complejo trombina-trombomodulina (TM) sobre la superficie de la célula endotelial, en presencia del receptor endotelial de la PC. Nosotros hemos descrito un ensayo para la cuantificación de los niveles de PC activada (APC) circulante. Sin embargo, dicho ensayo requiere de una manipulación pre-analítica relativamente compleja, que ha impedido su utilización generalizada: extracción de sangre en dos tubos de citrato; adición inmediata de un inhibidor del APC circulante a uno de ellos, y de heparina al otro para forzar la formación de complejos de APC con su inhibidor, el PCI; y cuantificación, mediante un ELISA, de los complejos APC:PCI en ambos tubos (método **A**).

Objetivo: Puesta a punto de un ensayo simplificado, derivado del anterior, para la medida de los niveles circulantes de APC.

Métodos: El ensayo consiste en la medida de los complejos APC:PCI en un único tubo de extracción con heparina como anticoagulante (método **B**). En 104 muestras plasmáticas (procedentes de 48 pacientes con trombosis venosa y 56 controles) hemos medido los niveles de APC por ambos métodos y comparado los resultados.

Resultados: En las 104 muestras, el nivel medio de APC medido por el método **A** fue $1,08 \pm 0,48$ ng/ml, mientras que el nivel medio de APC medido por el método **B** fue $2,45 \pm 1,02$ ng/ml. El coeficiente de correlación entre los valores obtenidos por ambos métodos fue $r=0,892$ ($P<0,001$). El grupo de 48 pacientes con trombosis presentaba niveles de APC de $0,84 \pm 0,41$ (Método **A**) y $1,88 \pm 0,70$ (Método **B**) significativamente menores que el de los 56 individuos del grupo control ($1,29 \pm 0,45$ y $2,93 \pm 1,00$, respectivamente) ($P<0,001$). Además, en ambos grupos hubo una excelente correlación entre los niveles medidos por ambos métodos ($r=0,888$, $P<0,001$ para los pacientes y $r=0,859$, $P<0,001$ para los controles).

Conclusiones: Los resultados indican que el nivel de APC obtenido en el tubo de heparina obtenido por el método simplificado (**B**), que refleja la suma de la concentración de APC circulante más la de la APC unida al PCI, *in vivo*, se correlaciona muy bien con el nivel de APC circulante medido por el ensayo **A** tradicional. Ello significa que el nivel de APC:PCI medido con el método simplificado (**B**) es una correcta estimación indirecta del nivel de APC circulante, el cual se encuentra disminuido en pacientes con trombosis venosa y arterial. Ello permitirá que un mayor número de laboratorios de coagulación puedan recoger rutinariamente muestra para la evaluación de los niveles circulantes de APC en diversas patologías.

FIS PS09/00610, RED RECAVA RD06/0014/0004 y Fundación para la Investigación Hospital La Fe.

FUNCION INTRACELULAR DE LA ANTITROMBINA EN PROCESOS APOPTOTICOS**CO-028**

J.A. Guerrero, R. Teruel, J. Corral, A. Miñano, I. Martínez-Martínez, N. García-Barberá, F. Corrales, V. Vicente, C. Martínez
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.
 Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Unidad de Proteómica, Genómica y Bioinformática. CIIMA. Universidad de Navarra. Pamplona

La antitrombina (AT) es una serpina hepática clave en hemostasia, aunque se están identificando nuevas funciones de esta molécula como anti-angiogénica y anti-inflamatoria. Las serpinas también están ganando peso como reguladores potenciales de los mecanismos de muerte celular, debido a la implicación de diferentes proteasas en procesos apoptóticos. Destacamos el reciente papel en procesos apoptóticos que se ha descrito para otra serpina hemostática, el PAI-1.

Objetivo: Estudiar la implicación de la AT intracelular en apoptosis y valorar su papel en procesos patológicos de daño hepático.

Métodos: Hepatocitos primarios de hígado de ratón se obtuvieron por disgregación con colagenasa. La apoptosis se indujo al cultivar estos hepatocitos durante 24h en medio sin suero bovino. En otro modelo, la apoptosis se indujo en células HepG2 con 2 mM H₂O₂ o 5 microM estaurosporina. En ambos modelos, lisamos las células con 1% Triton X100/NP40. El fraccionamiento subcelular se realizó con un kit comercial (Pierce). Empleamos un modelo murino de hepatitis generado mediante inyección intraperitoneal de CCl₄, y evaluamos el efecto de la deficiencia de AT en el modelo de hepatitis empleando ratones deficientes heterocigotos de esta serpina. Los complejos covalentes con AT se detectaron por western blot.

Resultados: La inducción de apoptosis por privación de suero en hepatocitos primarios se asoció con la aparición temprana (a las tres horas de cultivo) de un complejo covalente de ~85 kDa que contenía AT unida a una proteasa no identificada. El complejo con AT se localizó en la fracción insoluble de los lisados celulares que contenía diferentes proteínas mitocondriales. El mismo complejo también se detectó en HepG2 en las dos condiciones de apoptosis evaluadas. La incubación de la línea monocítica humana THP-1 con H₂O₂ y posterior incubación del lisado celular con AT humana purificada mostró la formación *in vitro* de un complejo similar. Estudios *in vivo* en lisados de hígado de ratones tratados con CCl₄ durante 24h también mostraron la presencia de un complejo similar. La deficiencia heterocigota de AT se asoció con menores niveles de AST y ALT circulantes en el modelo de hepatitis aguda.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran una nueva función de la AT implicada en apoptosis y sugieren que la AT intracelular inhibe una proteasa antiapoptótica por el mismo mecanismo de suicidio que lleva a la formación de complejos covalentes serpina/proteasa. Las implicaciones de esta nueva función de la AT cobrarían especial relevancia en pacientes con déficit de AT o en pacientes con procesos patológicos que implican daño hepático.

VARIABILIDAD GENÉTICA EN EL GEN SERPINC1 Y SU EFECTO FUNCIONAL SOBRE LA AT PLASMÁTICA**CO-030**

M.E. de la Morena-Barrio, A.I. Antón, I. Martínez-Martínez, A. Miñano, L. Velázquez, J. Padilla, J. Navarro-Fernández, V. Vicente, J. Corral
 Servicio de Hematología y Oncología Médica.
 Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

Introducción: El amplio rango de normalidad de los niveles de antitrombina (AT) (80-120%), el principal anticoagulante hemostático, podría contribuir a la susceptibilidad interindividual del riesgo trombótico. El alto grado de heredabilidad de los niveles de AT (h= 0.486) sustenta la implicación de factores genéticos en dicho fenotipo.

Objetivos: Evaluar la variabilidad genética del gen *SERPINC1*, que codifica a la AT, y estudiar su posible efecto funcional.

Métodos: Se determinó la actividad anti-FXa en 307 donantes sanos, seleccionando 5 sujetos con valores extremos: 2 con 115% y 3 con 74%. En estos sujetos, secuenciamos 15375 pb del gen *SERPINC1*, que abarcan los 7 exones e intrones y los extremos 5' y 3' no codificantes. Las alteraciones genéticas identificadas se genotiparon en 100 donantes sanos, estableciendo su posible correlación con los niveles funcionales y antigénicos de AT.

Resultados: Identificamos 18 polimorfismos ya descritos que, a excepción de 2 silenciosos, se encuentran localizados en regiones no codificantes. 5 SNPs se descartaron para estudios posteriores ya que se identificaron tanto en sujetos con altos como con bajos niveles de AT. Confirmamos que el rs2227589 del intrón 1 se asocia con bajos niveles de AT y explica hasta el 7% de esta variabilidad. Los otros 5 polimorfismos identificados en sujetos con bajos niveles de AT se validaron en el resto de sujetos sanos, pero ninguno tenía efecto funcional. Entre los 6 polimorfismos detectados en sujetos con altos niveles de AT, únicamente el rs2227596 mostró una ligera tendencia a asociarse con altos niveles de actividad (97% en portadores y 94% en normales; p=0.129). Además, se detectaron nuevos alelos para el rs57195053, que no tienen asociación con la actividad de AT. Finalmente, en un sujeto con altos niveles de AT, encontramos una nueva variación genética (g173886646 T>C) localizada en el promotor y que afecta a posibles secuencias de reconocimiento de factores de transcripción. Su estudio en la población mostró que se trata de un polimorfismo con una frecuencia del 6% y no está ligado a otros polimorfismos descritos. Sin embargo, no mostró asociación con los niveles de AT (99% en portadores vs 95% en no portadores; p=0.375).

Conclusiones: Nuestro estudio confirma la baja variabilidad genética en el gen *SERPINC1* y la baja influencia de dicha variabilidad genética en los niveles de AT de la población general. Estos resultados sugieren que existen variaciones genéticas en otros genes moduladores que pueden contribuir a la variabilidad interindividual de AT, afectando de forma indirecta a los niveles y/o función de este importante anticoagulante.

SAF2009-08993; Fundación Mutua Madrileña, RD06/0014/0039; 04515/GERM/06.

RELEVANCIA DE LA DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA EN TROMBOSIS ARTERIAL**CO-029**

J.A. Guerrero, C. Martínez, A. Miñano, V. Vicente, J. Corral
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.
 Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

La antitrombina (AT) es una serpina anticoagulante crucial para el sistema hemostático como refleja el elevado riesgo de trombosis venosa asociado con la deficiencia heterocigota y la letalidad embrionaria de su completa ausencia. Sin embargo, su papel en trombosis arterial es conflictivo, ya que aunque se han descrito casos de trombosis arterial en sujetos con deficiencia de AT, los pocos estudios epidemiológicos realizados en pacientes con trombosis arterial no dan relevancia a la deficiencia de esta serpina, posiblemente por la baja prevalencia de este desorden.

Nuestro objetivo fue investigar la relevancia de la AT en trombosis arterial empleando un modelo de ratón deficiente en AT.

Usamos ratones modificados genéticamente mediante inserción de un *trapping cassette* para inactivar una copia del gen *Serpinc1*. Los ratones homocigotos no son viables y mueren en el día 15 del desarrollo embrionario. El genotipado de los ratones se realizó por PCR, usando oligonucleótidos específicos. La deficiencia de AT en plasma se verificó mediante sistemas funcionales analizando la actividad anti-FXa con sustrato cromogénico. El modelo de trombosis arterial empleado es el de oclusión de la carótida inducido por cloruro férrico (FeCl₃) que expone el subendotelio a la circulación por la ruptura del endotelio vascular. El flujo sanguíneo a través de dicha arteria tras la aplicación de FeCl₃ se determinó mediante una sonda de flujo.

Los animales heterocigotos AT+/- presentaron una actividad anti-factor Xa dos veces menor que la de los ratones controles AT+/+, compatible con la deficiencia de un 50% en la AT plasmática de aquellos. En los ensayos *in vivo* de trombosis carotídea, cuando se aplicó una concentración del 10% de cloruro férrico durante 1 minuto, no se observaron diferencias significativas entre ratones AT+/+ y AT+/- (n=4 para cada grupo) en el tiempo de oclusión de la carótida (5.8±1.9). Sin embargo, la inyección de heparina a ratones control prolongó significativamente el tiempo de oclusión (12.8±3.6), reflejando la importancia de la AT en este sistema. Además, la reducción del FeCl₃ al 4% durante 2 minutos, provocó un retraso del tiempo de oclusión de la carótida, que se ve afectado por los niveles de AT en plasma. Así, el tiempo de oclusión era significativamente menor en ratones deficientes AT+/- 4.82±2.0 min (n=4) que en ratones controles AT+/+ 7.78±2.8 min (n=11).

El modelo animal empleado sostiene un papel relevante de la AT en trombosis arterial, y apoya que la deficiencia de AT suponga un factor de riesgo trombótico arterial, especialmente ante daño endotelial no muy severo.

SAF2009-08993; Fundación Mutua Madrileña, RD06/0014/0039; 04515/GERM/06.

LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN

EVALUACIÓN DEL AUTOANALIZADOR HEMATOLÓGICO CELLA-VISION™ DM96 PARA MUESTRAS PATOLÓGICAS

CO-032

Y. Ramos, A. Lemes, M. Gordillo, S. de la Iglesia, C. Sánchez, C. Rodríguez,
N. Navarro, S. Fumero, K. Quiroz, T. Molero
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

El Cella-Vision™ DM96 (CV) es un sistema automático que consta de un alimentador de frotis, un microscopio con cámara y software que presenta imágenes celulares de un frotis de sangre periférica (SP) teñido con May Grünwald-Giemsa. Realiza el diferencial leucocitario, la morfología eritrocitaria y el cálculo de plaquetas, supervisado por el usuario. En nuestra experiencia el autoanalizador de células por imagen CV, ofreció una aproximación inicial adecuada a la fórmula leucocitaria y al recuento plaquetar en muestras normales.

Objetivo: Evaluar los resultados del CV en muestras patológicas comparado con la observación por hematólogos expertos en un laboratorio de hematología.

Material y método: Se analizaron 80 muestras con patología hematológica (20 muestras con cada una de las siguientes alteraciones: linfocitosis (>6000), monocitosis (>1.500) y blastos (>80%). Las muestras fueron procesadas en el autoanalizador Cell-Dyn Sapphire (CD) y clasificadas según cumplieran los requisitos citados. La extensión y tinción se realizó de forma automatizada con el Sysmex SP1000, sometiéndose a la valoración por CV y a la visión del frotis por hematólogo experto, comparando ambos resultados. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante los tests de Bland-Altman y Passing-Bablok.

Resultados: En las muestras con linfocitosis evidenciamos que el CV infrastimó con respecto al observador experto con un sesgo de 4.5% y un coeficiente de correlación de 0.63, reconociendo a los linfocitos como otras células (promielocitos, mielocitos, blastos, células no identificadas, etc.). El CV infrastimó la presencia de blastos con un sesgo de 4.2% y un coeficiente de correlación de 0.83, clasificando los blastos como promielocitos, mielocitos, células no identificadas, monocitos, linfocitos estimulados, etc. En las monocitosis es donde el CV más se aproxima a los valores del observador evidenciando una sobreestimación con un sesgo de 1.2% y un coeficiente de correlación de 0.82. Sólo una de estas muestras se alejaba bruscamente de la línea media al contar como monocitos a los linfocitos estimulados.

Conclusiones: Este estudio demuestra la necesidad de supervisión de muestras patológicas por un hematocitólogo experimentado, sobre todo en el caso concreto del recuento de linfocitos en muestras con linfocitosis atípica, sin precisar una corrección experta el resto de los parámetros estudiados.

EL ESTUDIO DE ANEMIA EN UN HOSPITAL COMARCAL: EXPERIENCIA A LO LARGO DE UN AÑO

CO-031

P. Cerezuola, F. García, C. Avellaneda

Servicio de Hematología. Hospital San Agustín. Linares (Jaén)

Objetivos: Nuestro centro es un hospital comarcal grupo I de 264 camas con un área de influencia de 135000 habitantes. El estudio básico de anemia se oferta a todas las especialidades y comprende: hemograma, reticulocitos, frotis de SP, metabolismo férrico, LDH, bilirrubina, haptoglobina y C. directo. En anemias marcadísimas se incluyen vitamina B12 y fólico. Analizamos las solicitudes a lo largo de un año con el objetivo de optimizar el servicio prestado.

Material y pacientes: Llevamos a cabo una recogida retrospectiva y observacional de los estudios de anemia realizados por nuestro servicio entre el 1/04/2009 y el 1/04/2010 analizando resultados de forma descriptiva. Se registraron: datos epidemiológicos, comorbilidad, servicio peticionario, transfusión previa a extracción del estudio, hemoglobina, tipo de anemia y otros hallazgos.

Resultados: Se realizaron 418 estudios de anemia en 384 pacientes. La mayoría eran mujeres 240 (62.5%) y la edad media era 55 años (1 día-96 años). Un 47% presentaba comorbilidades: cardiopatías (7%), DM2 (6%) y neoplasias (6%). El primer servicio peticionario fue Hematología con 167 estudios (40%), M. Interna (21%) y Urgencias (16%). 52 estudios (12%) no se valoraron adecuadamente por ser extraídos después de transfundir. En total, 286 estudios (68%) presentaban anemia. La cifra media de Hb fue de 9.3 g/dL (2.8-12.9g/dL) en hombres y 10 g/dL (4.2-11.9 g/dL) en mujeres. Los principales diagnósticos fueron: anemia ferropénica 113 casos (40%), anemia de proceso crónico 88 (31%), anemias mixtas 21 (7%), déficit de vitamina B12 o fólico 13 (6%), anemias hemolíticas autoinmunes 7 (2%), βtalasemia 10 (3%) y anemias centrales 7 (2%). En el momento del análisis, un 4% no se habían filiado. Entre los estudios sin anemia hubo hallazgos en 73 (55%), la mayoría ferropénias (67%) y βtalasemia (11%). 115 pacientes (30%) siguieron en nuestra consulta.

Conclusiones: 1. El estudio básico de anemia sigue siendo fundamental como procedimiento diagnóstico ya que, en muchas ocasiones es signo guía de procesos sistémicos. 2. Dada la cantidad de estudios solicitados de forma innecesaria, planteamos una serie de medidas con el objetivo de aumentar la eficiencia en la utilización de recursos: a) Diferir la determinación de los parámetros bioquímicos hasta obtener el hemograma anulando el estudio si la cifra de Hb es normal. b) Consensuar un protocolo para evitar completar el estudio, cuando: el paciente se ha transfundido, sean controles de anemias ya diagnosticadas, se estudien otras alteraciones (microcitosis) c) Introducir la interpretación del hemograma y las anemias en programas de formación continuada del personal médico en nuestra área.

EVALUACIÓN DEL SYSMEX XE-5000® PARA EL ANÁLISIS AUTOMATIZADO DE CÉLULAS SANGUÍNEAS EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

CO-033

Y. Ramos, A. Lemes, C. Rodríguez, N. Navarro, S. Fumero, K. Quiroz,
S. de la Iglesia, M. García, T. Molero

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

El método de referencia para el recuento celular en el LCR es la cámara citométrica, pero es variable inter-observador y produce errores, por lo que es deseable la automatización de estos análisis. Así mismo la detección temprana de células neoplásicas en LCR es determinante para la actitud terapéutica. Los nuevos analizadores hematológicos con software para líquidos biológicos (LB) pueden solucionar lo expuesto. Así el Sysmex XE-5000 (SXE) realiza el diferencial leucocitario en los LB y detecta células de alta fluorescencia (HFBF) que revelan la presencia de células tumorales, mesoteliales y/o monocitos-macrófagos activados, excluyéndolos del conteo leucocitario.

Objetivo: Evaluar la utilidad del SXE en la detección de células presentes en el LCR cuantitativa y cualitativamente, comparando los resultados obtenidos con los derivados del citocentrifugado (CC) y con la Citometría de flujo (CF).

Material y método: Se analizaron 232 muestras de LCR obtenidas de pacientes con: leucemia aguda y LNH (n=216), con neoplasias sólidas (n=4) y miscelánea: infecciosas, inflamatorias y otras (n=12).

Se realizó un CC del LCR con tinción May-Gründwald-Giemsa y se analizaron en el SXE. Paralelamente se procedió al estudio por CF incubando la muestra con diferentes paneles de 4 colores de AcMo según la patología a estudio. Cuando se desconocía el diagnóstico se marcaron con HLA-DRFITC/CD19PE/CD3PERCP/CD45APC, adquiriendo todos los eventos presentes en 0.5-1 ml de muestra en un Facs Scalibur de BD. El software de análisis fue Paint a gate de BD. Las muestras fueron clasificadas por CF en: acelulares, infiltradas y reactivas.

Resultados: La sensibilidad de detección de leucocitos fue mayor para el SXE que para el CC (88% vs 51% respectivamente). El 42.9% de los infiltrados neoplásicos tenían HFBF mayor que 0, por sólo un 8% de los no infiltrados y un 10% de los reactivos. Existen diferencias en el porcentaje de HFBF entre los grupos (Kruskal Wallis p<0.001). Aplicando la U de Mann-Whitney se observa un mayor porcentaje de HFBF en los infiltrados comparado con los acelulares (p< 0.001) y con los reactivos (p=0.015). No se observó diferencia en el porcentaje de HFBF entre las infiltradas y reactivas (p>0.801). Las muestras infiltradas por CF tienden a tener mayores valores de HFBF. No obstante, en los tres tipos clasificados por CF, lo más frecuente es encontrar valores iguales a cero.

Conclusión: El SXE puede representar un método rápido y fiable en la detección de leucocitos en LCR. Si unimos el valor del aumento HFBF en muestras de pacientes con neoplasia, podría suponer un método válido de cribaje en laboratorios donde la CF esté limitada.

METODOLOGÍA AUTOMÁTICA DE DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA**CO-034**

R. Barreira, A.T. Simões, A.C. Oliveira, S. Rodrigues, J. Ferreira, R. Salvado, M. Duarte, C. Bento, M.L. Ribeiro
 Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra (Portugal)

Fundamentos: La función principal de los analizadores hematológicos es proporcionar información sobre los parámetros necesarios al diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Los contadores más recientes proporcionan, de una manera simple y no dispendiosa, un conjunto de parámetros muy útiles en el diagnóstico diferencial de patologías o complicaciones hematológicas. El Cell Dyn® Sapphire presenta nuevos índices y *scatters* de la serie roja: %HYP=% de células con Hb corpuscular media (CHCM)<28 g/dL; %HPR=% de células con CHCM>41 g/dL; %MIC=% de células con VCM<60 fL; %MAC=% de células con VCM>120 fL; HDW= índice de distribución de la Hb en los eritrocitos, expresado en %; MCVr (fL)= volumen corpuscular medio de los reticulocitos (Retics); MCHr (pg)= media del contenido de Hb en los Retics.; CHCr (g/dL)= media de la concentración de Hb en los Retics.; *scatters* CHC *Distribution* (CHCM g/dL) y CHC vs Volumen.

Objetivo: Aplicación diagnóstica de los nuevos parámetros y *scatters* de la serie roja en el diagnóstico de esferocitosis hereditaria (EH) y evaluación preliminar de valores de referencia.

Métodos y pacientes: 55 hemogramas realizados por metodología CBC+RET y CBC+RET+R en el Cell Dyn® Sapphire: 38 controles normales y 17 pacientes con EH seguidos en nuestro Centro (10 hombres y 7 mujeres, mediana de edades 38 años). El análisis estadístico se realizó mediante pruebas de tendencia central, χ^2 para asociación entre la EH y el *scatter* CHC *Distribution* y test de Mann-Whitney (U) para correlación entre EH y el nuevo parámetro %HPR (significado estadístico p<0.05).

Resultados: Se observó muy buena asociación entre la EH y el *scatter* CHC *Distribution*, $\chi^2=94$ con p<0.0001. Correlación muy buena entre EH y la %HPR, U=284 con p=0.0003. Los 38 controles permitieron encontrar valores preliminares de referencia: %HYP= 2.39; %HPR = 0.19; %MIC= 1.29; %MAC= 3,3; HDW= 7.08; MCVr (fL)= 98,1; MCHr (pg)= 29,6 y CHCr (g/dL)= 30,3.

Conclusiones: El *scatter* CHC *Distribution* en las muestras con EH presenta una curva Gaussiana característica, en la cual el ramo directo se desplaza claramente hacia arriba antes de tocar la línea de base (eje de abscisas). Esta misma curva se encontró en los pacientes que habían, o no, sido esplenectomizados. Los datos preliminares de que disponemos sugieren una muy buena sensibilidad de esta técnica cuando se compara con el crío-teste o el AGLT. Prosiguen las investigaciones para evaluar la especificidad. Los valores preliminares de referencia son en general semejantes a los descritos en otras poblaciones.

VALOR PRONÓSTICO DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y DEL VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST**CO-036**

B.S. Muiña, J.M. Torregrosa, A. López Cuenca, P. Pérez Berbel, A. Tello-Montoliu, L. Mainar, M. Valdés, F. Marín, V. Vicente, V. Roldán
 Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) se ha descrito como un predictor independiente de mortalidad en la insuficiencia cardíaca y en la recurrencia de eventos tras intervencionismo coronario. Por otra parte, el volumen plaquetario medio (VPM) refleja el tamaño plaquetario y correlaciona con su funcionalidad. Así, las plaquetas grandes son metabólicamente más activas y condicionan un efecto protrombótico. Se ha sugerido que ambos parámetros podrían ser un factor de riesgo independiente de nuevos eventos trombóticos. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad del ADE y del MPV, variables muy accesibles del hemograma, al ingreso en pacientes diagnosticados de síndrome coronario sin elevación del ST (SCASEST).

Métodos: Se incluyeron 479 pacientes consecutivos (68±12 años, 64% varones) con el diagnóstico de SCASEST de tres centros hospitalarios. Se compararon con 87 sujetos control de la misma edad y sexo. Se calculó la escala de riesgo TIMI al ingreso, así como los valores de troponina T (TnT), hemoglobina, RDW recuento plaquetario y MPV. Se realizó un seguimiento durante 6 meses. Se definió la aparición de eventos cardiovasculares adversos (ECA) como la muerte cardiovascular, nuevo SCA (con o sin elevación del ST), necesidad de revascularización urgente e ingreso por insuficiencia cardíaca.

Resultados: La escala de riesgo TIMI fue de 3,0±1,6. La cifra de Hb media fue de 13,78 ± 1,81 g/dL. Las medianas (rango intercuartílico) del ADE y del MPV fueron de 13,7 (13,2-14,6)% y 11,0 (10,3-11,8), respectivamente. Se registraron 105 eventos, 5,0% muerte cardiovascular, 8,8% nuevo SCA, 0,4% necesidad de revascularización urgente, y 2,7% ingreso por insuficiencia cardíaca. En el análisis univariante (regresión de Cox), tanto ADE como el VPM, medidos ambos como variables continuas, fueron predictores significativos de ECA, RR 1.05 (1.01-1.09), p=0.016, y 1.26 CI 95% (1.02-1.56), p=0.030, respectivamente. Tras ajustar por la escala de riesgo TIMI, tan sólo el ADE mantuvo su significación estadística, (ADE: HR 1.05 [1.01-1.10] p=0.041). Los pacientes en el 4º cuartil de ADE (>14.6%) tuvieron menor supervivencia libre de eventos que aquellos que estaban en los otros 3 cuartiles (log Rank p=0.042). Estos resultados fueron independientes del nivel de Hb.

Conclusión: Tanto el ADE como el VPM mostraron influencia significativa en el pronóstico de los pacientes que habían sufrido un SCASEST. El ADE mantuvo su significación estadística después de ajustar por la escala de riesgo TIMI.

RECuento AUTOMÁTICO DE ESQUISTOCITOS CON EL AUTOANALIZADOR HEMATOLÓGICO XE-5000 DE SYSMEX®, EN TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS Y DE ÓRGANO SÓLIDO, Y EN PACIENTES AFECTOS DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA**CO-035**

P. Beltrán, S. Gil, M.J. Cabrejas, P. Guevara, R. Forés, M. Cabero, M. Piris, N. Claros, C. Regidor, A. Sebrango, I. Vicuña, A. de Laiglesia, G. Bautista, E. Ojeda, I. Krsnik, B. Navarro, R. Gonzalo-Daganzo, T. Donaire, J.A. García-Marco, I. Sanjuán, R. Cabrera
 Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda (Madrid)

Un aumento de esquistocitos en sangre periférica en el postrasplante de órgano sólido y de precursoros hematopoyéticos (TPH) alerta sobre la existencia de Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT), Microangiopatía Trombótica, Enfermedad Injerto contra Huésped (EiCH) postrasplante, o toxicidad por inmunosupresores, y requiere decisiones terapéuticas inmediatas. Este recuento se hace habitualmente por un procedimiento óptico manual tedioso con escasa sensibilidad y especificidad, por lo que se han propuesto diversas formas de recuento automatizado.

El autoanalizador hematológico XE-5000 (Sysmex®) lleva incorporado un software que permite el recuento automático de eritrocitos fragmentados (FRC) tanto en % como en cifras absolutas. Con este equipo hemos estudiado las muestras de 18 pacientes: 11 sometidos a Trasplante (tres a TPH autólogo; cinco a TPH alogénico y tres a trasplante hepático) y 7 con microangiopatía en el contexto de uso de quimioterapia por Linfoma de Hodgkin, acidosis respiratoria secundaria a infección, CID y microangiopatía idiopática. Los pacientes tenían una edad mediana de 55 años (21- 65), 8 eran mujeres y 10 varones. Hemos realizado durante el postrasplante inmediato un total de 160 observaciones triples (dos ópticas por observadores independientes y un recuento automático por XE-5000) en los 18 pacientes, comparando entre sí los resultados obtenidos. Además, mediante las muestras de 54 donantes de sangre consecutivos, se ha establecido un valor normal de 0,06% FRC para el recuento automático.

El % de FRC medidos visualmente fue de superior al obtenido por el XE-5000 (0,75% vs. 0,56%) El Intervalo de concordancia entre ambos observadores ha sido de -0,9 y 1,03, sin diferencia significativas entre ambos (P = 0,432) con un coeficiente de correlación de 0,84 (p<0,001). El intervalo de concordancia entre ambos métodos (automático con XE-5000 vs. Óptico) ha sido -1,7 y 1,59. Estableciendo el punto de corte para el autoanalizador en 0,65% y para el recuento manual de 1% esquistocitos, la especificidad y la sensibilidad para el método automático han sido de 74% y 78% respectivamente (área Curva ROC 0,814; 0,734-0,894).

Conclusión: Los fragmentos de eritrocitos son habitualmente detectados en pacientes sometidos a Trasplante de Progenitores en cantidad significativamente superior a los controles normales. Existe una buena concordancia entre el método de análisis óptico y el automático, con una tendencia a la sobreestimación en el primero. El Recuento Automático de FRC es útil para detectar microangiopatía trombótica, reduciendo el punto de corte a 0,65% FRC respecto al establecido del 1% para la Observación óptica.

BANCO DE SANGRE

ESTUDIO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA Y LA INFLUENCIA PRONÓSTICA DEL TRATAMIENTO QUELANTE EN UNA SERIE DE 78 PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO, APLASIA MEDULAR O MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA

CO-037

I. Rodríguez, B. Xicoy, M. Morgades, M.J. Jiménez, M. Moreno, C. Motlló, D. Esteban, A. Pérez, M. Sagués, S. Vives, E. Orna, J. Grau, J.R. Grifols*, F. Millà, E. Feliu, J.M. Ribera
 Servicio de Hematología. *Banc de Sang i Teixits. Institut Català d'Oncologia.
 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Fundamento: Los pacientes (pts) con SMD, AM y MF con anemia y dependencia transfusional tienen riesgo de padecer SF, medida por la ferritinemia o el número de concentrados de hematies (CH) recibidos. La SF influye negativamente en la supervivencia global (SG), y se sugiere que el TQ la mejora. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la frecuencia de SF y su influencia en la SG, y analizar el empleo de TQ (deferaxamina o deferasirox), en una serie de pts con SMD, AM y MF.

Pacientes y método: 78 pts diagnosticados de SMD, AM y MF en un centro entre enero de 2005 y diciembre de 2009. Se definió SF cuando la ferritinemia era > 1.000 ng/mL en dos determinaciones o se transfundieron ≥ 20 CH. Se analizaron las características clínicas de los pts, la monitorización de la SF, el TQ recibido, la toxicidad del mismo y la SG.

Resultados: 45 (58%) pts eran varones, con edad mediana de 67 (18-96) años. Cincuenta y cuatro (69%) fueron diagnosticados de SMD, 15 (19%) de AM, y 9 (12%) de MF. 39 (75%) y 6 (86%) de los pts con SMD y MF, respectivamente, eran de bajo riesgo, y todos los pts con AM eran de riesgo grave o muy grave. Hubo buena correlación entre el valor de ferritina y el número de CH recibidos ($r = 0,615$; $p < 0,001$). 23 pts (30%) presentaban SF y 13 de ellos (56%) recibieron TQ (78% deferasirox). 7 pts (53%) presentaron toxicidad debida al TQ (renal el 56% de los casos). De los 10 pts con SF que no recibieron TQ, en 2 fue debido al mal pronóstico a corto plazo y presencia de comorbilidades, y en 8 la causa era desconocida. La respuesta al TQ fue evaluable en sólo 3 pts (en 6 de los casos se suspendió por toxicidad, y en 2 la dosis fue insuficiente). Siete pts (6 con SMD y 1 con AM) recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), y se determinó ferritina pos-TPH en 3, de los que 2 presentaban SF. Sólo un paciente recibió TQ (inclusión en ensayo clínico). Tanto en la serie global como en los pts con SMD la supervivencia fue peor en los casos con SF y en los que no recibieron TQ o se suspendió por toxicidad, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones: La monitorización y el tratamiento de la SF en esta serie de pts con SMD, AM y MF fue insuficiente. Aunque hubo una tendencia a peor supervivencia en los pts con SF, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La toxicidad del TQ fue elevada.

Financiado en parte con la beca P-EF/09 de la FIJC y RD06/0020/1056 de RTICC.

IMPACTO DE LA HEMODILUCIÓN CON DIFERENTES CRISTALOIDES Y COLOIDES EN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA, LA GENERACIÓN DE TROMBINA Y LAS PROPIEDADES VISCOELÁSTICAS DEL TROMBO

CO-038

C. Caballo¹, A.M. Galán¹, M. Díaz-Ricart¹, M. Pino¹, M. Lozano¹, A. Ordinas¹, J. Beltrán², M. Basora², G. Escolar¹
¹Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. CDB. IDIBAPS. Barcelona.
²Departamento de Anestesia. Hospital Clínic. Barcelona

Fundamentos: La hemorragia masiva y la coagulopatía desarrollada en pacientes politraumáticos son las responsables del 35% de su mortalidad. Los expansores plasmáticos utilizados pueden favorecer la hemodilución y comprometer la eficacia de la terapia transfusional correctora de la hemostasia. La utilización precoz de concentrados plasmáticos podría prevenir el desarrollo de la coagulopatía severa.

Métodos: Hemos desarrollado un modelo experimental de hemodilución (30-60%) utilizando diferentes cristaloides (suero fisiológico, solución de Ringer Lactato y Plasmalyte®) y coloides (6% hidroxietil almidón HES 130/0.4; 5% albúmina humana y gelatina succinato). Hemos analizado el impacto de la hemodilución en la adhesión plaquetaria (Impact-R), en la generación de trombina en plasma rico en plaquetas (Technothrombin®) y en las propiedades viscoelásticas del trombo por tromboelastometría (Rotem). Igualmente, se evaluó el efecto de fibrinógeno, complejos de protrombina (PCC), rFVIIa, crioprecipitado y plasma fresco en los parámetros estudiados.

Resultados: Al 60% de hemodilución, el hematocrito, los niveles de fibrinógeno y el recuento de plaquetas descendieron a un 18-25%, a 0,7-0,84 g/L, y a 68-80.000 plaquetas/ μ L, respectivamente. La hemodilución causó un descenso significativo en la adhesión plaquetaria. La adición *in vitro* de concentrados plasmáticos no mejoró esta adhesión. La generación de trombina no se vio afectada globalmente, aunque se produjo un leve retraso en su generación. La adición de fibrinógeno no modificó la generación de trombina, el rFVIIa la aceleró, y sólo la adición de PCC la aumentó. La hemodilución alteró significativamente las propiedades viscoelásticas del trombo, siendo mucho más relevantes las causadas por el HES 130/0.4 y por la gelatina succinato que las observadas con los cristaloides o la albúmina. La adición *in vitro* de fibrinógeno restauró significativamente las alteraciones causadas por la hemodilución en las propiedades viscoelásticas, incluso aquellas causadas por HES 130/0.4 y gelatina. La adición de crioprecipitados mejoró parcialmente las propiedades viscoelásticas; el efecto del rFVIIa fue bastante más moderado, mientras que los PCCs no corrigieron estas alteraciones.

Conclusiones: La hemodilución causa un fuerte impacto en la hemostasia mediada por plaquetas y en las propiedades viscoelásticas del trombo, pero su efecto en la generación de trombina es leve. La adición de fibrinógeno, PCCs o rFVIIa a las muestras hemodiluidas no mejoró la adhesión plaquetaria. Sin embargo, todos mostraron un efecto positivo en diferentes aspectos de la coagulación: mientras que el fibrinógeno y los crioprecipitados mejoran las propiedades viscoelásticas, los PCCs mejoran la generación de trombina, y el rFVIIa la acelera.

AYUDAS: SAF2009-10365, FIS (CP04-00112, PS09/00664), Red HERACLES RD06/0009, PET (2007_0169, 2008_0231).

IMPLANTACIÓN DE UNA UNIDAD DE LABORATORIO MÓVIL EN LA CIRUGÍA DE TRASPLANTE HEPÁTICO PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA HEMOSTASIA PERIOPERATORIA. IMPACTO EN EL CONSUMO DE HEMODERIVADOS

CO-039

J.A. Noval Padillo¹, P. Mellado Miras², F. Porras López³, A. León Justel, J.M. de Blas Orlando⁴, M. Carmona González⁴

¹Unidad de Gestión de Laboratorio Clínico. Laboratorio de Urgencias. ²Servicio de Anestesiología. ³Unidad de Cuidados Intensivos. ⁴Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Objetivo: La monitorización de la hemostasia es cada vez más importante en el tratamiento del sangrado quirúrgico con el objetivo de mejorar el pronóstico vital del paciente y reducir costos. La cirugía del trasplante hepático demanda una alta cantidad de recursos de hemoderivados de nuestro centro. El sangrado masivo en el paciente sometido a esta cirugía es una de las complicaciones más temidas y frecuentes en el postoperatorio inmediato. En la actualidad, la indicación de reposición de hemoderivados en el área quirúrgica está basada en protocolos empíricos justificados en base a la experiencia de los profesionales implicados o la probabilidad clínica sin ningún apoyo objetivo desde el punto de vista analítico.

Se implementa un programa de monitorización *point of care* en los lugares estratégicos del cuidado de una población de alto riesgo de consumo de hemoderivados como son los pacientes hepatopatas sometidos a trasplante ortotópico, y se evalúa el impacto en el empleo de hemoderivados en el proceso quirúrgico.

Métodos: Se atendió la cirugía con una cartera de servicios que incluía gaseometría, oximetría, bioquímica básica (glucosa, Na, K, Cai), hemograma tres poblaciones y tromboelastometría (ROTEM®). Todo esto estaba incorporado dentro del MOVILAB® (Roche Diagnostics). Se realizaron estudios durante las diferentes fases del trasplante hepático, incluyendo estudios basales, fase anhepática y tras reperusión. Se realizaron 40 trasplantes (grupo B), los cuales se compararon con el acumulado del año anterior que correspondieron a 59 TOH (grupo A). Se expresaron los resultados en ratio de unidades por paciente.

Resultados: La ratio de concentrados de hematies por paciente disminuyó de 8,1 a 2,4 equivalente a un 70,3%, y la ratio de plasma fresco congelado, de 5,4 a 0,7, con un descenso del 94,3%. Respecto a la transfusión de plaquetas, éstas disminuyeron un 64,2%, de una ratio de 1,4 a 0,5 por paciente, respectivamente. Asimismo, se valoró el número de pacientes trasplantados que tienen transfusión cero de hemoderivados, obteniéndose un 20% de transfusión cero, en comparación con un 3,5% que se dio en el periodo anterior.

Conclusiones: En los datos anteriores se pone de manifiesto que desde la aplicación del programa hay una clara tendencia a la disminución en el uso de hemoderivados en la cirugía hepática. Se observa una disminución en el número de pacientes que reciben transfusión, y en aquellos transfundidos, lo hacen en menor medida. Este efecto es particularmente pronunciado en la reducción de plasma, importante para la disminución de la morbimortalidad, especialmente el daño pulmonar agudo por transfusión (TRALI).

MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMOPOYÉTICAS CON PLERIXAFOR: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

A.J. González, C. Morante, F. Tévar, A.P. González, E. Colado, J.F. Contesti, C. Gil, S. Muñoz, C. Rayón, C. Vallejo
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

CO-040

Introducción: Para garantizar el éxito del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es necesario infundir un número adecuado de células CD34+. Por eso en la actualidad están surgiendo nuevos enfoques y agentes que buscan mejorar la eficacia de la movilización, así como disminuir su toxicidad y duración. Plerixafor ejerce su efecto al bloquear de forma reversible la capacidad de unión de los progenitores hematopoyéticos (PH) con la matriz de la médula ósea a través del receptor CXCR4. Cuando se utiliza en combinación con G-CSF, plerixafor ayuda a incrementar el número de PH en la sangre periférica, donde pueden recogerse, por medio de afeéresis, para su uso en el TPH autólogo.

Objetivo: Analizar el resultado de las movilizaciones de PH realizadas con plerixafor + G-FSC en el Hospital Universitario Central de Asturias durante el periodo comprendido entre septiembre de 2008 y abril de 2010. Los primeros pacientes fueron incluidos en el Programa Europeo de Uso Comparativo de Plerixafor (EUCUP).

Material y métodos: Se incluyeron 11 pacientes, 7 varones y 4 mujeres, con una mediana de edad de 57 años (rango: 25-69). La distribución según enfermedad de base fue: 5 pacientes con mieloma múltiple, 4 con linfoma no Hodgkin (2 L. foliculares, 1 LNH-B difuso de célula grande y 1 enfermedad de Waldenström) y 2 pacientes con linfoma de Hodgkin. 8 de ellos iban a realizar un TPH autólogo, el objeto de la movilización en los otros 3 pacientes fue obtener un *back-up*, ya que se iban a someter a un TPH alogénico. La mediana de líneas de tratamiento que habían recibido estos pacientes fue de 3 (rango: 1-5). Las indicaciones fueron: a) fallo previo en obtener el objetivo de al menos 2×10^6 cels. CD34+/kg en casos de TPH autólogo, o bien 1×10^6 en casos de afeéresis para *back-up* (4 pacientes); b) menos de 5.000 células CD34+/mmc circulantes en el inicio de la afeéresis (3 pacientes); c) escaso número de cels. CD34+ obtenidas tras una primera sesión de afeéresis (4 pacientes); d) en un caso se administró plerixafor en primera línea por tratarse de un paciente que había recibido múltiples líneas de tratamiento, incluida radioterapia. Todos cumplían los requisitos del EUCUP: 18-78 años, diagnosticados de mieloma o linfoma, adecuados estados hematológicos, de función hepática y renal, y consentimiento informado.

Resultados: El plerixafor fue utilizado en el 10,6% (12/113) del total de afeéresis realizadas en nuestro centro durante los últimos meses. En total se realizaron 12 movilizaciones, ya que en uno de los pacientes fue necesaria una 2.ª movilización para alcanzar el n.º necesario de cels. CD34+. De 11 pacientes malos movilizados el plerixafor consiguió la movilización deseada en 10 (91%). 8 de los 11 pacientes movilizados fueron infundidos con posterioridad (TPH autólogo) y no presentaron problemas en el implante medular: la mediana de células CD34+ infundidas fue de $2,23 \times 10^6$ /kg (rango: 2,05-3,0); la mediana de días en alcanzar el injerto de neutrófilos (> 1.500 /mmc) fue de 13,5 días (rango: 12-17); la mediana de días en alcanzar el injerto plaquetario (> 100.000 /mmc) fue de 25,5 días (rango: 20-270). El tratamiento con plerixafor fue muy bien tolerado, no se produjo ninguna reacción local y tan sólo 2 pacientes presentaron diarrea leve la noche de la administración.

Conclusiones: a) El tratamiento con plerixafor fue muy bien tolerado. b) En nuestra experiencia la adición de plerixafor a G-CSF fue beneficiosa para la movilización de PH a sangre periférica para la recogida y el posterior trasplante en pacientes con linfoma o mieloma múltiple.

PROYECTO 'HOSPITAL SIN PAREDES'. MONITORIZACIÓN DE PACIENTES SOMETIDOS A TRANSFUSIÓN DOMICILIARIA DE HEMODERIVADOS

I. Sampedro García¹, B. González Tamayo¹, C.R. González Fernández¹, M.T. Baños Canales¹, I. Pereda Fernández¹, S. Pomés Burguera², R. Sáez Crepo³, P. Sanroma Mendizábal¹
¹Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
²TSB. Valencia. ³Servicio de Informática. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

CO-041

Fundamentos: Para un servicio de hospitalización domiciliar que presta atención a distancia a pacientes agudos, la telemedicina es una herramienta que puede llegar a ser esencial. Hay evidencia sobre su efectividad en enfermedades crónicas, pero no en pacientes agudos. Las indicaciones para trasfunder en domicilio son similares a las de los pacientes hospitalarios. Es imprescindible extremar las medidas para que la seguridad del paciente sea máxima.

Métodos: Desde 2005 se ha desarrollado una plataforma que, además de ser la historia clínica electrónica (HCE), permita la telemonitorización e integración de niveles asistenciales. Se ha elegido la transfusión como proceso de arranque de la telemonitorización sincrónica (telemetría y videoconferencia) en pacientes agudos. De los 2.939 actos transfusionales realizados desde 1984, se han analizado 1.418, en 458 pacientes, y se ha protocolizado de nuevo todo el procedimiento transfusional.

Resultados y conclusiones: En febrero de 2008 Orconera comenzó a sostener la actividad asistencial real. La accesibilidad a la información viene dada por una infraestructura de red de comunicaciones móviles y una red privada virtual (VPN), que permite al profesional acceder al sistema, con independencia del momento y lugar. Las constantes monitorizadas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno y temperatura) se envían al centro médico de respuesta (CMR), una aplicación web. Si durante la telemonitorización algún valor sale del rango programado, llega la alarma mediante SMS al profesional responsable. Para el protocolo transfusional se han definido tres contactos: 1.º Actividad de inicio: la enfermera llega al domicilio, se identifica en el móvil, inicia el procedimiento clínico, coloca los sensores y rellena el formulario de inicio. 2.º Telemonitorización continua: un solo concentrado de hematies se transfunde en un mínimo de 2 horas y en un máximo de 4. El sistema realiza la telemetría programada en dos escalones, en la primera hora mediciones cada 15 minutos y después cada media hora, hasta 30 minutos después de finalizar la transfusión. Una vez que ha permanecido los primeros 30 minutos en la casa, la enfermera continúa su ruta de trabajo. Si se produce una alarma, le llegará al móvil. Además, cuando lo desee puede acceder al CMR. 3.º Actividad de fin: la enfermera vuelve al domicilio, finaliza el protocolo clínico, desconecta los sensores e introduce los datos del formulario de fin.

El diseño del sistema de telemonitorización comenzó en noviembre de 2009 y está en fase de implantación. Aún no se dispone de datos que muestren su impacto en la seguridad clínica de los pacientes respecto al procedimiento sin telemedicina.

UN NUEVO PROBLEMA DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL: EL RIESGO DE LA INFRATRANSFUSIÓN

L. López-Anglada Fernández, L. López Corra, T. Caballero Velázquez, J. Alonso Rodríguez, M.ª Nieto González, M. Corral Alonso
Hospital Clínico Universitario. Salamanca

CO-042

Resumen: La restricción establecida por los riesgos asociados a la transfusión puede haber desencadenado un nuevo problema: la infratransfusión¹⁻⁴. Durante 12 meses realizamos un estudio diario de revisión de transfusión en un hospital de tercer nivel (912 camas), para controlar el uso de componentes sanguíneos. Nos centramos en la infratransfusión, detectando que los ancianos constituyen la población de mayor riesgo. Este hecho nos llevó a realizar un estudio más exhaustivo de estos pacientes en los 5 meses siguientes (enero de 2010-mayo de 2010).

Objetivos: En primer lugar, detectar la infratransfusión de componentes sanguíneos y determinar si representa un riesgo añadido para el paciente⁵. En segundo lugar, determinar las características de los pacientes infratransfundidos y establecer estrategias de control para reducir los riesgos asociados⁶.

Material y métodos: La infratransfusión se evaluó mediante el examen diario de transfusión de 1.736 pacientes en un periodo de 5 meses. Los pacientes transfundidos en las 24 horas previas, con hemoglobina pretransfusional $< 7,5$ g/dL se revisaban y se evaluaba su historia clínica, considerando infratransfusión al síndrome anémico clínico, no subsidiario de tratamiento alternativo. Se revisó también el estudio de hierro con el fin de detectar transfusión en anemia carencial.

Resultados: En el periodo de 5 meses (enero-mayo de 2010) se transfundieron 6.036 concentrados de hematies en un total de 1.736 pacientes; en 165 se sospechó infratransfusión. La media de edad fue de 75 años; el 75% de la población se encontraba por encima de los 69 años, siendo un 50% de más de 80 años. El 72,7% (120) de los pacientes cumplía criterios absolutos de infratransfusión (Hb $< 7,5$ g/dL y síndrome anémico no transfundido en 24 h). El 44,2% (53) de los pacientes fueron atendidos en urgencias, un 40% procedente de instituciones. El 31,1% de estos pacientes presentaba anemia ferropénica subsidiaria de tratamiento, y el 14,4%, hemocromatosis secundaria a politransfusión. En 6 de los pacientes infratransfundidos se detectó isquemia miocárdica aguda, que precisó ingreso en la unidad de coronarias. La hemoglobina $< 7,5$ g/dL tras intervención quirúrgica en 4 de los 6 casos se asociaba a síndrome anémico clínico no transfundido en los días previos al accidente isquémico.

Conclusiones: La morbimortalidad asociada a transfusión insuficiente o demorada en el tiempo está poco documentada por falta de infraestructura y recursos para su detección. En esta revisión concluimos que los pacientes ancianos, la mayoría de ellos institucionalizados, forman la población de riesgo de infratransfusión. Acuden a urgencias con clínica de anemia grave y hemoglobina muy por debajo de 7,5 g/dL, cumpliendo criterios de infratransfusión. Sin embargo, un 30% de los casos presenta anemia ferropénica grave subsidiaria de tratamiento alternativo. También existe infratransfusión post-cirugía: las complicaciones derivadas de esta práctica comprometen la vida del paciente. Sería necesario realizar un control estricto para detectar y documentar el impacto de la infratransfusión en la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados.

Bibliografía:

- Sazama K. Is undertransfusion occurring? *Transfusion* 2001 May; 41 (5): 577-8.
- Kennedy MS. Undertransfusion or the prudent, cautious, and wise use of blood? *J Intraven Nurs* 1999 May; 22 (3): 131-5.
- Mair B, Agosti SJ, Foulis PR, Hamilton RA, Benson K. Monitoring for undertransfusion. *Transfusion* 1996 Jun; 36 (6): 533-5.
- Lenfant C. Transfusion practice should be audited for both undertransfusion and overtransfusion. *Transfusion* 1992 Nov; 32 (9): 873-4.
- Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009 Mar; 108 (3): 759-69.
- Auroy Y, Lienhart A, Pequignot F, Benhamou D. Complications related to blood transfusion in surgical patients: data from the French national survey on anesthesia-related deaths. *Transfusion* 2007 Aug; 47 (2 Suppl): 1845-9S.

CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DE SNP-ARRAYS EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. COMPARACIÓN CON LA CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

CO-043

M. Mallo¹, M. Rodríguez-Rivera¹, Ch. O'Keefe², B. Espinet¹, M. Salido¹, C. Melero¹, A.B. Galván¹, L. Arenillas¹, C. Pedro¹, M. Mascaró³, E. Luño³, M.ª D. Vela⁴, J. Ayats⁵, J. Sanchis⁶, J.M.ª Raya⁷, L. Hernández Nieto⁸, L. Florensa⁹, J. Maciejewski¹⁰, F. Solé¹¹

¹Laboratori de Ciències Moleculares, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Parc de Salut Mar, GRETNHE. IMIM-Hospital del Mar, Barcelona. ²Department of Translational Hematology and Oncology Research, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (USA). ³Servei d'Hematologia Clínica, Parc de Salut Mar, GRETNHE, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona. ⁴Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca. ⁵Hospital Central Universitario de Asturias, Oviedo. ⁶Servei d'Hematologia, Hospital de Mollet, Mollet del Vallès (Barcelona). ⁷Hospital Municipal de Badalona, Badalona (Barcelona). ⁸Hospital de la Plana, Vila-Real (Castellón). ⁹Servei de Hematologia, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna (Tenerife)

Introducción: Más del 50% de los síndromes mielodisplásicos (SMD) presentan alteraciones citogenéticas en el momento del diagnóstico. Actualmente, la citogenética convencional (CC) es la técnica gold-estándar para el diagnóstico genético de los SMD. Esta puede ser complementada por otras técnicas como el FISH (Hibridación *In Situ* Fluorescente) y la CGH (Comparative Genomic Hybridization) o SNP (Single Nucleotide Polymorphism) arrays, permitiendo detectar alteraciones con una mayor sensibilidad (en el caso del FISH) y mayor resolución.

Objetivo: Comparar los resultados de CC con los de SNP arrays (SNP-A) en una cohorte de pacientes diagnosticados de SMD o SMD/NMP (neoplasia mieloproliferativa).

Pacientes y métodos: Se han estudiado un total de 28 pacientes mediante CC y la técnica de SNP-A (SNP 6.0) con la plataforma de Affymetrix[®]. De siete pacientes se disponía de ADN de la línea germinal extraído a partir de linfocitos T (tejido control). Veintitrés de los pacientes fueron diagnosticados de SMD. Cinco pacientes tenían el diagnóstico de SMD/NMP, siendo cuatro Leucemia Mielomonocítica Crónica.

Resultados: Inicialmente, 16/28 (57%) de los casos incluidos presentaban cariotipo normal, y con la aplicación de la técnica de SNP-A descendió la cifra a 7/28 casos (25%), aumentando de esta forma la cifra de casos con una única alteración (de seis a 11 casos) y con tres o más alteraciones (de tres a nueve, de 11% a 32%). Las alteraciones adicionales detectadas eran microdelecciones que afectaban a los cromosomas 8q, 9p, 10q y 13q (implicando al gen *RB1*), entre otros. En uno de los casos se detectó microdelección en 4q24, con afectación del gen *TET2*. La secuenciación de dicho gen mostró mutación del otro alelo. Las microduplicaciones detectadas afectaban a 3q, 5q y 11p. La aplicación de SNP-A permitió la detección de disomías uniparentales (DUP) en los cromosomas 4q, 6p, 6q, 8q, 9p (incluyendo al gen *JAK2* que presentaba mutación), 11q, 12q, 13q, 21q y 18q. En uno de los siete casos, de los cuales disponíamos tejido control del mismo paciente, pudimos determinar la presencia de una DUP de pequeño tamaño, ya que el estudio de muestras pareadas permite descartar aquellas DUP de origen germinal y centrarse en las de origen somático.

Conclusiones: 1. La aplicación de la técnica de SNP-A permite aumentar la detección del número de alteraciones citogenéticas. 2. El estudio paralelo de tejido control del mismo paciente permite la detección de pérdidas de heterocigosidad con mayor precisión. 3. Aunque la técnica de SNP-A incrementa el número de alteraciones, aún está por determinar su implicación clínica y pronóstica.

Agradecimientos: Colaboración Celgene España. Becas: FI07/00107 y RD07/0020/2004.

CARACTERIZACIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE c-MYB Y B-MYB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

CO-044

Ó. Fuster, E. Barragán, S. Dolz, A. Valencia, E. Sucha, I. Luna, I. Gómez, M. Ibáñez, P. Bolufer, F. Moscardó, P. Montesinos, J. Cervera, P. García, G. Martín, J. Martínez, M.A. Sanz
Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Birmingham, Birmingham (UK)

Objetivos: c-Myb y B-Myb pertenecen a una familia de factores de transcripción implicados en la regulación de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Un correcto control de la expresión de c-myb y B-Myb es necesario para el desarrollo hematopoyético normal por lo que plantamos cuantificar y describir los niveles de expresión de c-Myb y B-Myb en Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMAs) y correlacionarlos con los factores clínico-biológicos y pronóstico.

Método: Se incluyeron 197 pacientes con LMA (30 cariotipo favorable, 92 intermedio, 27 desfavorable y 48 no disponible).

La cuantificación de la expresión se realizó mediante PCR en tiempo real sobre cDNA obtenido a partir de muestras de MO del diagnóstico. La cuantificación fue relativa frente al gen control (GUS) en relación a un calibrador (cDNA de células CD34 obtenidas de donantes sanos).

Resultados: La expresión de c-Myb en LMAs fue de 0,26 (0,01-4,27) y de B-Myb 2,46 (0,08-39,79), lo cual supuso una menor expresión de c-Myb y mayor de B-Myb respecto de las células CD34 (p=0,001).

Respecto a los factores clínico-biológicos (edad, leucocitos, FAB y riesgo citogenético) la expresión de c-Myb sólo se asoció con el FAB (las M7 infraexpresaron c-Myb (p<0,001)). B-Myb se asoció con el FAB (las M6 presentaron una expresión más elevada (p=0,050)) y con el riesgo citogenético desfavorable (p=0,048).

La expresión de c-Myb y B-Myb tras excluir las leucemias promielocíticas, no presentó diferencias según el resultado de inducción. El análisis multivariante incluyendo leucocitos, riesgo citogenético, edad, expresión de c-Myb y B-Myb no mostró asociación de c-Myb con el pronóstico, sin embargo los valores de B-Myb mayores de la mediana fueron un factor pronóstico desfavorable en la SLE (RR:1,04-5,17) (p=0,039).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que las LMAs presentan una menor expresión de c-Myb respecto de las CD34 de donantes sanos, con una menor expresión en las leucemias M7 (megacariocítica). Estos hallazgos concuerdan con estudios experimentales que sostienen que la reducción de dicho gen conduce a una mieloproliferación con incremento de megacariocitos.

El hallazgo de valores elevados de expresión de B-Myb en LMAs, preferentemente en M6, respecto de las CD34 parece confirmar su asociación con la proliferación celular tal y como se ha descrito en otros tumores.

Aunque la expresión de ambos genes en LMAs es diferente respecto de las células CD34, nuestros resultados preliminares sugieren que sólo los elevados niveles de B-Myb podrían asociarse con eventos desfavorables.

Agradecimientos: Becas FIS PS09/1828, RD09/0076/00021, CM09/00038, BES2008-008053 (IS Carlos III) y AP 143/09 y GE-004/10 (Generalitat Valenciana).

COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE PCR A TIEMPO REAL PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CARGA ALÉLICA DE JAK2-V617F

CO-045

M.ª T. Gómez Casares¹, G. Santana¹, C.E. López-Jorge¹, G. Sánchez², M.A. García-Bello³, T. Ramírez¹, A. Lemes¹, S. de la Iglesia¹, M. Perera¹, T. Molero¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Análisis Clínicos C.A.E. Vecindario.

³Unidad de Investigación, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: En el año 2005 se etiquetó la mutación JAK2V617F en la mayoría de los pacientes con PV y hasta en un 50% de los casos de TE y MFP. Actualmente se están realizando esfuerzos para estandarizar la cuantificación de la carga alélica de JAK2 que se ha postulado como particularmente útil, en el seguimiento de los pacientes trasplantados, tratados con interferón alfa (IFN α) y con los nuevos inhibidores de JAK2.

Objetivos: Comparar dos métodos de determinación de la carga alélica de JAK2-V617F.

Materiales y métodos: Se estudiaron 47 muestras de DNA, de pacientes con neoplasias mieloproliferativas-JAK2V617F+, por dos métodos cuantitativos: 1) El denominado estándar (Kit de Ipsogen) se realizó siguiendo las indicaciones del fabricante. Emplea primers específicos para el alelo mutado y para el JAK2 wild-type, normalizando el número de copias con curvas patrón de plásmidos para los alelos mutado y wild-type. 2) El segundo se basa también en el empleo de primers específicos tanto para el alelo mutado como para el JAK2 total, utilizando como curvas patrón para la normalización diluciones de DNA de la línea celular HEL en K562 para el mutado y diluciones de DNA de un donante sano para el JAK2 total. En ambos casos se empleó la plataforma LightCycler para la PCR y se calculó el ratio JAK2 mutado/JAK2 total x 100. Los resultados se analizaron por métodos estadísticos.

Resultados: 1) El análisis estadístico utilizando el test de concordancia muestra un coeficiente de correlación de 0,9421 (IC de 0,9033-0,9656). 2) Por el método Passing Bablock se observa que el test de linealidad, utilizado para determinar como se ajustan los datos a una recta, muestra que no hay una desviación significativa de la linealidad (p>0,10). Sin embargo, la recta que relaciona ambos procedimientos se sitúa por encima de la recta de igualdad, indicando que nuestro método infraestima ligeramente la cantidad encontrada mediante Ipsogen, siendo el sesgo ligeramente superior en valores intermedios y altos, lo cual se constata por el método de Bland & Altman. 3) Por el t-test, para comparar las medias de ambos métodos, determinamos que la media de nuestro método es inferior en un promedio de -3,61 (IC -5,5557 a -1,6486) con una p=0,0006. Esto se corroboró con el test U-Mann Whitney (p<0,0001).

Conclusiones: 1) El coeficiente de concordancia que existe entre ambos métodos es bastante alto. 2) Existe un sesgo de 3,6 unidades inferior en nuestro método siendo mayor en valores más altos, lo que indica que el sesgo no es constante sino proporcional a dichas puntuaciones. 3) Ambos métodos sirven para el estudio de la EMR, al ser en valores más bajos donde existe mayor grado de concordancia.

LA PROGRESIÓN DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO A MIELOMA QUIESCENTE Y FINALMENTE A MIELOMA SINTOMÁTICO CONLLEVA UNA EXPANSIÓN CLONAL DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS GENÉTICAMENTE ANORMALES

CO-046

L. López Corral, N.C. Gutiérrez, M.*B. Vidriales, M.*V. Mateos, R. García Sanz, B. Paiva, J.F. San Miguel
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC).
Salamanca

Fundamento: Las alteraciones genéticas detectadas en el mieloma múltiple (MM) se han descrito también en sus fases premalignas: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y MM quiescente (MMQ). El objetivo fue analizar el nivel de heterogeneidad clonal de las anomalías citogenéticas recurrentes en la GMSI, el MMQ y el MM.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 373 MM, 102 MMQ de alto riesgo y 90 GMSI de nuevo diagnóstico clasificados por los criterios actuales del Grupo Internacional del MM. Las células plasmáticas (CP) de las muestras de médula ósea se purificaron mediante separación inmunomagnética con microbolos conjugadas con el anticuerpo CD138. Mediante hibridación in situ fluorescente (HISF) se evaluaron las translocaciones de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH), las deleciones de 13q14 y de 17p13, y las ganancias de 1q21. Por último, se estudió la correlación entre la proporción de CP con alteraciones citogenéticas y el porcentaje de CP clonales identificadas por citometría de flujo (CMF) multiparamétrica en cada muestra.

Resultados: Se observaron diferencias significativas entre la proporción de CP clonales con alteraciones citogenéticas específicas en GMSI vs MMQ y en MMQ vs MM. Así, la mediana de la proporción de CP con translocaciones de IGH globalmente consideradas, t(11;14) y del (15q) fue menor en GMSI vs MMQ, y en MMQ vs MM (translocaciones de IGH: 34% vs 57% vs 76%; t(11;14): 38% vs 61% vs 81% y del 15q: 37% vs 61% vs 74% en GMSI, MMQ y MM, respectivamente). Para la t(4;14) la diferencia fue significativa en la comparación entre GMSI/MMQ y MM, y para 1q entre GMSI y MMQ/MM. Para descartar que el incremento de CP con alteraciones citogenéticas durante los estadios evolutivos de las gammapatías monoclonales (GM) fuera debido a la dilución de las CP clonales por las CP policlonales, las cuales están presentes en un número mayor en las GMSI, cuantificamos el número de CP fenotípicamente aberrantes y normales en las GMSI mediante CMF y lo correlacionamos con los resultados del análisis de HISF. Se confirmó que <50% de las CP clonales presentes en las GMSI presentaban la anomalía citogenética. Finalmente analizamos secuencialmente 3 pacientes con GMSI y 5 MMQ que progresaron a MM sintomático, objetivando que 5 de ellos (2 GMSI y 3 MMQ), que ya tenían alteraciones citogenéticas al diagnóstico, mostraron a la progresión un aumento en la proporción de CP con dichas alteraciones (la proporción se dobló en 1 caso, se triplicó en otros 2 y se sextuplicó en otro).

Conclusiones: El número de CP clonales que presentan una alteración citogenética específica aumenta de forma significativa en los estadios evolutivos de las GM, mostrando que la progresión de GMSI a MMQ, y finalmente a MM, conlleva una expansión clonal de células genéticamente anormales.

EFFECTO DE LA DEMETILACIÓN INDUCIDA POR 5-AZACITIDINA SOBRE LOS GENES QUE REGULAN LA RESPUESTA INMUNE

CO-048

S. Gutiérrez-Cosío, B. Blanco, E. Ballester, I.I. Sánchez Abarca, L. Ciudad, C. Herrero-Sánchez, T. Caballero Velázquez, C. Rodríguez Serrano, J.F. San Miguel, J.A. Pérez-Simón
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer (CIC/CSIC).
Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León. Chromatin and Disease Group. Cancer Epigenetics and Biology Programme (PEBC). Bellvíngue Biomedical Research Institute (IBELL), Barcelona

Fundamentos u objetivos: Nuestro grupo ha demostrado (Sánchez-Abarca, Blood 2010) que la 5-azaC disminuye el riesgo de EICH posttrasplante y que este efecto, al menos en parte, se debe a la mayor expresión de *FOXP3* en linfocitos T, lo que favorece la expansión de Treguladores. Sin embargo, la 5-azaC es un agente demetilante inespecífico y, por tanto, podría favorecer también la sobre-expresión de otros genes como *Tbet*, *GATA-3* o *RORγ* que inducirían una polarización Th1, Th2 o Th17 en lugar de Treg. Con estos antecedentes, nos planteamos analizar el efecto del fármaco sobre estos genes así como los mecanismos que conducen a una expansión de Treg en lugar de una polarización a cualquier otro tipo de respuesta inmune.

Métodos y/o pacientes: Analizamos la expresión mediante RQ-PCR de *Tbet*, *GATA3*, *RORγ* o *FOXP3* en linfocitos T tras incubación con 5-azaC durante 11 días en presencia de estímulo con anti-CD3 y anti-CD28. Se recogieron muestras los días 4, 7 y 11 días de cultivo. Se analizó además el grado de metilación de los promotores de estos genes en situación basal y tras cultivo con el fármaco.

Resultados: En presencia de 5-azaC *Tbet*, *GATA3* y *RORγ* se infraexpresan a lo largo del cultivo mientras que *FOXP3* presenta un incremento progresivo de su expresión a lo largo del cultivo, justificando la posibilidad de expandir Treg en presencia del fármaco. Con el fin de justificar este efecto, analizamos el promotor de los distintos genes y comprobamos como, mientras que se producía una demetilación progresiva a nivel del promotor de *FOXP3*, este no era el caso para *Tbet* y *RORγ* dado que en ambos casos el promotor se encuentra demetilado en situación basal, lo que justifica que no aumente la expresión de ninguno de ellos tras exposición al agente demetilante. Por el contrario, el promotor de *IFN* e *IL-2* sí se encuentra metilado en situación basal y se demetila tras exposición al fármaco a pesar de que esto no conduce a una mayor expresión de estos genes. Estos hallazgos sugieren que, a pesar de la demetilación de su promotor, la expresión de *IFN* e *IL-2* depende también del efecto sobre los mismos de otros genes y, en presencia de activación de *FOXP3* y ausencia de activación de *Tbet* o *RORγ* la demetilación no se traduce en mayor expresión.

Conclusiones: El presente es el primer estudio que muestra el efecto del agente demetilante 5-azaC sobre el promotor de genes que regulan la respuesta inmune. Por primera vez describimos que, a pesar de la demetilación de genes como *IFN* e *IL-2*, su expresión depende además de otros factores. En este sentido la sobre-expresión de *FOXP3* puede jugar un papel clave. Estudios adicionales están en marcha para confirmar este aspecto.

EL TRATAMIENTO CON EL INHIBIDOR DE DESACETILASAS DE HISTONAS, LBH589, AUMENTA LA SUPERVIVENCIA EN UN MODELO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

CO-047

Y EJERCE UN EFECTO SINÉRGICO CON VINCRISTINA Y DEXAMETASONA
X. Agirre¹, A. Vilas Zornoza¹, G. Abizanda¹, E. Miranda¹, L. Garate¹, E. San José Enériz¹, A. de Martino², J.A. García de Jalón¹, P. Rodríguez Otero¹, C. Moreno³, J. Rifón¹, J.A. Martínez-Climent⁴, M.J. Calasanz⁴, J.M. Ribera⁵, J. Román Gómez⁶, F. Prósper¹
¹CIMA/Departamento de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ²Departamento de Patología Animal. Universidad de Zaragoza. ³Departamento de Inmunología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ⁴Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ⁶Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

La LAL se caracteriza, además de por translocaciones cromosómicas, por la metilación anormal del DNA y des-acetilación de las histonas en genes supresores de tumores y microRNAs (miRNA) siendo determinantes en su pronóstico. A pesar de que estos resultados constituyen una base racional para el empleo de fármacos epigenéticos en el tratamiento de la LAL, no hay experiencias *in vivo* que lo demuestren. Para demostrar esta hipótesis hemos determinado la actividad anti-leucémica del pan-inhibidor de desacetilasas de histonas LBH589, tanto en modelos *in vitro* como en modelos de LAL humana en ratón.

El tratamiento *in vitro* con LBH589 de líneas celulares de LAL indujo en primer lugar un aumento en la acetilación de la H3 y H4, posteriormente cambios en la expresión de varios miRNAs y como consecuencia de este efecto se detectó un daño en el DNA (H2AX-P), aumento de la apoptosis y disminución de la proliferación celular. Para determinar la eficacia *in vivo* del LBH589 utilizamos: 1) un modelo inyectando subcutáneamente células de una línea de LAL-T y de otra de LAL-B en ratones inmunosuprimidos BALB/cA-RAG2^{-/-}γc^{-/-}. En ambos casos se observó un aumento de la acetilación de la H3 y H4 en los nódulos tumorales y una disminución del volumen tumoral (p<0,05). 2) Generamos dos modelos de ratones humanizados mediante administración intravenosa en ratones BALB/cA-RAG2^{-/-}γc^{-/-} millones de células provenientes de muestras primarias de LAL-T o LAL-B. La infiltración de órganos y la evolución de la enfermedad se caracterizaron histológicamente, y por FACS, tanto en SP como en MO de los ratones. Además, las células humanas obtenidas tras 1, 3, 5 o más pases *in vivo* fueron analizadas por cariotipo, arrays de SNPs, expresión génica y perfil epigenético, demostrando que las células se mantuvieron sin cambios respecto a la muestra inicial. Ratones de ambos modelos recibieron tratamiento con LBH589 en monoterapia o en combinación con drogas utilizadas en el tratamiento convencional de la LAL como la Vincristina y la Dexametasona. El tratamiento con LBH589 en monoterapia inhibió el desarrollo de las dos LAL y aumentó significativamente la supervivencia global de los ratones (p<0,05). Este efecto fue mayor en el caso del tratamiento combinado (p<0,01), asociado con una disminución de blastos humanos en la sangre del ratón y del volumen del bazo. En conclusión, el tratamiento con LBH589 induce apoptosis en las células de LAL en un modelo *in vivo* y este efecto antitumoral es sinérgico con el producido por fármacos estándar en el tratamiento de la LAL y resulta en un aumento de la supervivencia de los ratones, estableciendo las bases para su utilización en pacientes con LAL.

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS I

CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL Y MOLECULAR DE SIETE NUEVOS CASOS DE TROMBASTENIA DE GLANZMANN. IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS MUTACIONES EN LA INTEGRINA $\beta 3$

CO-049

I. Sánchez-Guiu¹, A.I. Antón¹, A.R. Cid², F. Candel³, J.F. Lucía⁴, C. Martínez¹, J. Corral¹, V. Roldán¹, V. Vicente¹, M.L. Lozano¹, J. Rivera⁵
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia. ²Unidad de Coagulopatías Congénitas, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de la Arzobispo, Murcia. ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

La Trombastenia de Glanzmann (TG) es un trastorno plaquetario hereditario raro que causa sangrado desde la infancia y suele precisar soporte hemostático y/o transfusional. Su causa es la patología molecular de los genes del complejo $\alpha IIb/\beta 3$, el receptor del fibrinógeno crucial para la agregación plaquetaria.

Objetivos: Caracterización funcional y molecular de nuevos casos de TG y estudio de la relación entre las alteraciones encontradas y la clínica hemorrágica.

Métodos: Obtuvimos muestras de sangre de 11 pacientes con sospecha de TG, y analizamos su fenotipo de laboratorio mediante: hemograma; frotis; PFA-100, retracción de coágulo (RC); agregación plaquetaria (LTA) (ácido araquidónico, ADP, epinefrina, TRAP, ristocetina, colágeno, PMA, y DTT); expresión de glicoproteínas (GPs) por citometría de flujo (CF) (Ib α [CD42b]; IX[CD42a]; $\alpha 2$ [CD49b]; αIIb [CD41a]; $\beta 3$ [CD61]); activación-secreción con agonistas (TRAP, PMA, ADP) por CF ($\alpha IIb/\beta 3$ activo [PAC]; CD62, CD63, mepacrina); inmunoblotting de αIIb , $\beta 3$, y Ib α en lisados plaquetarios. Se purificó el ARN de plaquetas y por RT-PCR con oligonucleótidos específicos se amplificó el ARNm de los genes ITGA2B y ITGB3, se secuenció por electroforesis capilar y las secuencias se compararon con las de referencia.

Resultados: Ocho pacientes (dos eran hermanos) mostraron un fenotipo de TG: recuento y morfología plaquetaria normal, PFA-100>300s; RC muy disminuida, respuesta LTA sólo con ristocetina ($61 \pm 22\%$); secreción normal; expresión normal de Ib α , IX y $\alpha 2$; ausencia o disminución significativa de αIIb , $\beta 3$, y del complejo $\alpha IIb/\beta 3$ activo [PAC]. Clasificamos de TG tipo I a seis pacientes, de tipo II, a uno y de TG variante a otro. Cuatro pacientes tenían mutaciones en homocigosis en el gen ITGA2B: un caso Leu214Pro [641T/C], dos hermanos con Cys705Arg [2113T/C], y otro con dos mutaciones Val982Met [2975G/A] y Ala989Thr [2997G/A]. Tres pacientes tenían alteraciones en el gen ITGB3: Met118Arg [451T/G], Tyr190Cys [667A/G], y Met124Val [568 A/G]. En estudios familiares analizamos la herencia de estas mutaciones. Un paciente está aún bajo estudio molecular. De las mutaciones encontradas, 5 ya han sido descritas en pacientes con TG (2 en casos españoles no relacionados con los de este estudio), pero los cambios Met118Arg y Tyr190Cys se identifican por primera vez.

Conclusión: Gracias a la colaboración con otros centros, hemos caracterizado 7 nuevos casos de TG, identificando dos mutaciones nuevas en el gen ITGB3, cuyo efecto estructural y funcional está bajo investigación. En esta serie no observamos relación de las anomalías moleculares con la clínica hemorrágica.

Grupo de investigación E037-06 financiado por Fundación Séneca (04515/GER/06) y Recava (RD06/0014/039).

CONTRIBUCIÓN DEL POLIMORFISMO FXIIIVal34Leu COMO FACTOR DE RIESGO DE CRECIMIENTO DE HEMATOMA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA AGUDA INTRACEREBRAL

CO-050

I. Tirado¹, I. Coll¹, B. Cuevas¹, J. Mateo¹, M. Borrell¹, R. Delgado Mederos², I. Gich³, J. Martí Fábregas³, J. Fontcuberta¹
 Servicios de ¹Trombosis y Hemostasia; ²Neurología y ³Epidemiología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

La hemorragia intracraneal (HIC) es un proceso evolutivo durante las primeras horas. El crecimiento del hematoma (CHE) condiciona el pronóstico y la morbimortalidad de los pacientes. Se ha descrito que el polimorfismo FXIIIVal34Leu podría representar un factor de riesgo en pacientes con hemorragia intracerebral. El objetivo de este estudio es investigar si el FXIIIVal34Leu es un factor predictor del CHE en pacientes con hemorragia aguda intracerebral.

Métodos: Se han estudiado 90 pacientes (55 H y 35 M), edad media de 71 \pm 10,8 años, con HIC de menos de 6 horas de evolución. Se definió el CHE como un incremento superior al 33% del volumen en la TC craneal a las 24 horas respecto al ingreso. Se realizó un análisis, por el test de Ji-cuadrado y análisis multivariante de regresión logística para calcular el riesgo (odds ratio e -95% IC- incluyendo en el análisis el sexo, la edad, volumen inicial del hematoma, tiempo hasta el primer TC, glicemia inicial, puntuación de Glasgow al ingreso, la presión arterial sistólica y la diastólica en el momento del ingreso). Análisis genético: análisis del polimorfismo Val34Leu mediante amplificación por PCR y posterior digestión con el enzima Dde I. Las mutaciones Factor V Leiden (FVL) y F220210A se analizaron por PCR a tiempo real (Light Cycler, Roche).

Resultados: Se observó una mayor proporción de pacientes con CHE en pacientes portadores del alelo Leu34 respecto a pacientes con el alelo normal Val34 (51,6% vs 31,6% p= 0.072). Al excluir portadores de factores protrombóticos (2 FVL y 2 F2G20210A) la diferencia fue significativa mostrando una mayor proporción de pacientes con el alelo Leu34 que mostraban CHE respecto a pacientes con el alelo normal Val34 (53,3% vs 29,6% p= 0,038). Tras la aproximación multivariante, se observó que los pacientes con el alelo Leu34 mostraban un riesgo a padecer CHE de casi 4 veces (OR = 3,96) respecto a los individuos con el alelo normal Val34, asimismo la edad mostró un OR = 1.05 indicando un aumento del 5% de riesgo por cada año de edad.

Conclusiones. En la fase ultra precoz de la hemorragia intracerebral, el alelo Leu34 del gen del FXIII probablemente aumenta el riesgo de padecer crecimiento del hematoma casi 4 veces respecto a los individuos con el alelo normal Val34.

Red RECAVA RD06/0014/0016.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND MEDIANTE NUEVAS TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

CO-051

I. Corrales, J. Ayats, L. Ramírez, R. Parra, F. Vidal
 Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular, Banc de Sang i Teixits, Barcelona. Unitat d'Hemofilia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

El diagnóstico molecular de la enfermedad de von Willebrand (VWD) se ha visto seriamente comprometido debido al gran tamaño del gen y a la existencia de un pseudogén altamente homólogo (VWFp). En la actualidad, el diagnóstico de estos pacientes en nuestro laboratorio se realiza mediante la aplicación de una técnica desarrollada para la secuenciación completa del gen del VWF (VWF) (Thromb Haemost. 2009 Mar; 101(3): 570-6). Sin embargo, la perspectiva en el diagnóstico molecular de las enfermedades genéticas ha cambiado drásticamente en los últimos años con la introducción de las nuevas plataformas de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS). Con el objetivo de aplicar estas tecnologías al diagnóstico molecular de la VWD, hemos desarrollado dos nuevas estrategias de enriquecimiento de las regiones de interés del VWF, con la condición de que puedan ser aplicadas a cualquiera de las plataformas de NGS disponibles en la actualidad: i) estrategia de amplificación de todos los exones del VWF y las regiones intrónicas flanqueantes mediante PCRs cortas; ii) estrategia de amplificación de la secuencia genómica del VWF (alrededor del 65% del locus) mediante PCRs largas (LD-PCR). La primera estrategia ha sido adaptada a partir de la técnica de secuenciación descrita previamente en la que los amplímeros obtenidos para cada paciente son combinados en un solo tubo y fragmentados mediante incubación a alta temperatura. Para la segunda aproximación, se ha diseñado un nuevo procedimiento para la amplificación del VWF basada en el uso de 14 LD-PCRs que son combinadas y fragmentadas mediante nebulización. En el diseño de ambas estrategias se ha tenido especial cuidado en evitar la amplificación de secuencias del VWFp. Asimismo, con el fin de obtener una cobertura de la secuencia uniforme para todas las regiones, la concentración de los amplicones es normalizada antes de ser mezclados para evitar la presencia desigual de unos productos respecto otros. La validación de ambas estrategias ha sido llevada a cabo en una plataforma de Illumina-Solexa (Illumina Genome Analyzer) y demuestra que pueden secuenciarse de manera simultánea los amplímeros obtenidos a partir de un elevado número de pacientes. Específicamente, la multiplexación de las muestras mediante la introducción de secuencias que actúan como etiquetas identificadoras, permite secuenciar el VWF de entre 100 y 300 pacientes simultáneamente, posibilitando la caracterización de la población afectada de un modo rápido y económico. Estos procedimientos incluyen el uso de software de análisis potente, esencial para procesar la gran cantidad de datos generados. La identificación de las variaciones en el VWF a nivel poblacional permitirá poner de relieve las diferencias genéticas que tienen un indudable efecto en este síndrome hemorrágico. En resumen, este trabajo pretende demostrar que las tecnologías NGS podrían eliminar en breve las limitaciones de la secuenciación tradicional para el estudio de genes grandes y complejos como el del VWF. Según nuestros datos, este es el primer trabajo en el que las tecnologías NGS son aplicadas al estudio molecular de una coagulopatía congénita.

Este proyecto ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI020809), MICINN.

ESTUDIO DE DEFECTOS CONGÉNITOS DE FIBRINÓGENO: DATOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS DE FIBRINÓGENO

CO-052

E. Mesa¹, V. Vila², A.R. Cid¹, S. Haya¹, E. Régnan², L. Abad¹, A. Moret¹, J.A. Aznar¹
¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
²Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La frecuencia de los defectos congénitos de fibrinógeno en la población general es difícil de establecer debido a la incompleta información epidemiológica recogida de esta patología. Se ha iniciado el proyecto del estudio epidemiológico español de los defectos congénitos de fibrinógeno para obtener datos de su prevalencia y de la posible asociación del fenotipo con la manifestación clínica.

Objetivo: Se presentan los resultados preliminares del estudio epidemiológico de los defectos de fibrinógeno.

Pacientes y métodos: Se han estudiado 53 casos de 32 familias, 54% hombres. La edad media fue 37 años (<1-67 años). El fibrinógeno se aisló del plasma por sucesivas precipitaciones con PEG y sulfato amónico saturado. La cinética de formación de fibrina se midió por espectrofotometría a 350 nm en muestras de plasma y fibrinógeno aislado, en presencia de trombina (0,5 U/ml) y calcio (12,5mM). La cuantificación de fibrinógeno plasmático se realizó por técnica funcional (formación de fibrina) y proteica (medida del precipitado a 56 °C). El análisis de pesos moleculares de las especies de fibrinógeno (HMW/LMW) y de las cadenas A α , B β y se realizó por SDS-PAGE. La liberación de los fibrinopeptidos A y B se analizó por HPLC.

Resultados: Se identificaron 21 dis-, 26 hipo- y 6 afibrinogenemias. El 38% de los pacientes con disfibrinogenemia presentó episodios hemorrágicos y 19% presentó al menos un episodio trombótico. El 100% de los pacientes con afibrinogenemia presentó episodios hemorrágicos y hubo dos casos de hemorragia cerebral. En hipofibrinogenemia el 24% de los pacientes presentó episodios hemorrágicos. El estudio del fenotipo del fibrinógeno mostró una significativa disminución de la velocidad de polimerización de fibrina en plasma (58±12%) y en fibrinógeno aislado (41±0,05%) y aumento del tiempo de polimerización (202±72%). El estudio de PAGE-SDS mostró normalidad en los pesos moleculares del fg y sus cadenas que todos los pacientes excepto en un caso. Un retraso en la liberación de fibrinopeptidos se observó en el 60% de los casos.

Conclusión: Los pacientes con afibrinogenemia presentaron manifestación clínica hemorrágica en el 100% de los casos. La manifestación clínica en la hipofibrinogenemia fue hemorrágica aunque un 74% de los casos fueron asintomáticos. En la disfibrinogenemia el 57% de los casos presentó manifestación clínica, en su mayoría hemorrágica pero también trombótica. El 90% de los pacientes con disfibrinogenemia tuvo anormal polimerización de fibrina y no se encontró asociación entre las anomalías de laboratorio y los episodios de hemorragia o trombosis.

Proyecto financiado por laboratorios CSL Behring y Pfizer.

PUESTA A PUNTO DEL MÉTODO MLPA EN LA DETECCIÓN DE UNA GRAN DELECCIÓN EN EL GEN vWF ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND DE TIPO 3

CO-054

N. Cabrera¹, P. Casaña¹, A.R. Cid¹, A. Moret¹, M. Moreno², A. Palomo³, J.A. Aznar¹
¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ³Servicio de Hematología. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La enfermedad von Willebrand (EVW) es un desorden hemorrágico hereditario debido a anomalías cuantitativas (tipo 1 y 3) y cualitativas (tipo2) del factor von Willebrand (FVW). La EVW tipo 3 se caracteriza por ausencia del FVW y por síntomas hemorrágicos graves. El desarrollo de aloanticuerpos es infrecuente y suele asociarse con grandes deleciones del gen VWF. La herencia en el tipo 3 es autosómica recesiva, las mutaciones se distribuyen a lo largo de todo el gen VWF y muchas producen alelos nulos.

Objetivo: Determinar las alteraciones genéticas en 2 pacientes con EVW grave con un parentesco de 2º grado e identificación de los familiares portadores.

Pacientes: Los pacientes presentaban valores de FVW:Ag, FVW:RCo y FVW:CB < 3 UI/dL. Uno desarrolló aloanticuerpos con un título de inhibidor frente al cofactor de la ristocetina de 5,3 unidades Bethesda, y el otro inhibidores de bajo título. Los portadores presentaban valores cercanos a la normalidad.

Métodos: Amplificación y secuenciación de los 52 exones y zonas limítrofes del gen VWF. Puesta a punto del método de dosificación génica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, salsas comerciales MLPA kit PO11-B1 y PO12-B1 VWF MRC-Holland).

Resultados: El estudio por PCR de los 2 pacientes reveló falta de amplificación en los fragmentos que comprendían del exón 15 al 43 del gen VWF. En los portadores sí se producía amplificación por PCR del alelo normal. El análisis de MLPA de los pacientes mostró ausencia de los picos correspondientes a los exones 16 al 43. Los datos normalizados mostraron en 6 familiares una reducción aproximada del 50% en el área de estos mismos picos, sugiriendo que eran portadores heterocigotos de la misma alteración.

Conclusiones: Ambos pacientes son portadores en homocigosis de una gran deleción que abarca del exón 15 al 43 del gen VWF. La presencia de hibridación de la sonda del exón 15 en el MLPA sugiere que uno de los puntos de corte de la deleción se encuentra en el exón 15. Los estudios de segregación y de MLPA indican que 6 familiares son portadores heterocigotos de esta deleción. Es la primera vez que se aplica el método MLPA en la identificación de una deleción en el gen VWF. Las salsas han resultado útiles en la detección del número de copias del gen VWF (dos, una ó cero). Los portadores heterocigotos de deleciones que abarquen exones completos pueden pasar inadvertidos en estudios de PCR convencional, mientras que se pueden detectar por MLPA. Las grandes deleciones en el tipo 3 no son muy frecuentes pero hay que tenerlas en cuenta a la hora de abordar el estudio genético.

Trabajo subvencionado en parte por: FIS PI02612, CLS Behring y Baxter.

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE TRES NUEVAS ANOMALÍAS MOLECULARES RESPONSABLES DEL SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER

CO-053

I. Sánchez-Guiú¹, A.I. Antón¹, A.R. Cid², E. Candell³, J.E. Lucía⁴, C. Martínez¹, J. Corral¹, V. Roldán¹, V. Vicente¹, M.L. Lozano¹, J. Rivera¹
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ²Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

El Síndrome Bernard-Soulier (SBS) es un raro trastorno plaquetario hereditario, causado por anomalías moleculares de los genes del complejo glicoproteico Ib/IX/V, el receptor del Factor von Willebrand crucial en la adhesión plaquetaria a la lesión vascular. Clínicamente se caracteriza por diátesis hemorrágica desde la infancia y suele requerir soporte hemostático y/o transfusional.

Objetivos: La caracterización funcional y molecular de pacientes con diagnóstico clínico de SBS. **Métodos:** Obtuvimos muestras de cuatro pacientes con sospecha clínica de SBS, procedentes de varios hospitales, y estudiamos su fenotipo de laboratorio mediante: hemograma; frotis; agregación plaquetaria con ristocetina y TRAP; expresión de glicoproteínas (GPs) plaquetarias por citometría de flujo (CF) (Ib α [CD42b], IX[CD42a], α 2[CD49b], α IIb[CD41a], β 3[CD61]); inmunoblotting de Ib α , IX, α IIb, y β 3 en lisados plaquetarios. Se purificó ADN genómico, y los genes de Ib α , Ib β , y IX se amplificaron por PCR, se secuenciaron por electroforesis capilar, y se compararon las secuencias con las de referencia. **Resultados:** Tres pacientes mostraron un fenotipo de SBS presentando: macrotrombopenia, ausencia selectiva de agregación plaquetaria con ristocetina; expresión aumentada de las integrinas α IIb, β 3, y α 2, pero ausencia de las GPs Ib α y IX. En un paciente se observó una expresión significativa de Ib α (>50%) disfuncional (aglutinación con ristocetina disminuida), sugerente de una forma atípica de SBS. En el estudio molecular, un paciente presentó en homocigosis el cambio Cys209Ser [715A/G] en el gen de Ib α . Un paciente es portador de la deleción Gln120_Leu122del [358-366del9pb] en Ib α pero en heterocigosis. Puesto que su fenotipo clínico y de laboratorio es típico de SBS, que requiere alteraciones en homocigosis, estamos investigando la hipótesis la no expresión del alelo normal (haploinsuficiencia). En el paciente con aparente SBS atípico sólo detectamos la mutación silenciosa 1305C/T en homocigosis, sugerente de un mecanismo novedoso por el cual esta mutación que no altera la proteína Ib α , desencadena un SBS. Finalmente, un cuarto paciente presentó en homocigosis la mutación Trp71Arg [229T/C] en el gen de GP IX. **Conclusión:** Hemos identificado la patología molecular en tres nuevos pacientes con SBS y en un cuarto con trastorno atípico. Tres de las mutaciones encontradas no se han descrito previamente en pacientes SBS, y estamos estudiando su efecto estructural y funcional. El hallazgo de tres nuevas anomalías moleculares en cuatro pacientes, apoya la alta variabilidad en la patología molecular responsable del SBS.

Grupo de investigación E037-06 financiado por la Fundación Séneca (04515/GER/06) y Recava (RD06/0014/039).

PLAQUETAS Y ENDOTELIO

CONTRIBUCIÓN DE LA UREMIA Y LA DIÁLISIS EN EL DESARROLLO DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

CO-056

 C. Caballo¹, M. Palomo¹, A. Cases², R.M. Hernández¹, P. Molina¹, F. Navalón¹, G. Escolar¹, M. Díaz-Ricart¹
¹Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. CDB. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona.

²Departamento de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

Fundamentos: En la insuficiencia renal crónica (IRC) coexisten una alteración de la hemostasia primaria con una aceleración de la aterosclerosis. La alta incidencia de eventos aterotrombóticos en los pacientes urémicos se ha asociado a la existencia de disfunción endotelial. La mayoría de estudios en este sentido han sido realizados en pacientes en tratamiento con hemodiálisis, pero no han explorado la contribución relativa de la uremia y del tipo de terapia sustitutiva renal.

Objetivo: Evaluar la contribución del estado urémico y de las terapias sustitutivas en la disfunción endotelial asociada a IRC.

Métodos y pacientes: Analizamos la presencia de marcadores de disfunción endotelial en el plasma de tres grupos de pacientes con IRC: a) bajo tratamiento conservador (PreD) (n=11), b) tras al menos un mes en hemodiálisis (HD) (n=12) y c) en tratamiento con diálisis peritoneal (DP) (n=8). Los marcadores de disfunción endotelial evaluados fueron los receptores de adhesión VCAM-1, ICAM-1, PCAM-1, ICAM-3, P-Selectina y E-Selectina solubles, por inmunoensayo (Flowcytometry), factor de von Willebrand (vWF), por ELISA, la actividad ADAMTS-13 (ATS-13), a través del ensayo FRETTS, células endoteliales circulantes (CEC) por citometría, y factor tisular (TF) por técnicas coagulométricas. Por otra parte, células endoteliales en cultivo fueron expuestas a un pool de sueros de los pacientes en los tres grupos para evaluar la activación de la proteína p38 MAPK y del factor de transcripción NFκB, mediante un ELISA fosfoespecífico y a través de transferencia proteica.

Resultados: Todos los marcadores de disfunción endotelial estuvieron significativamente más elevados en los tres grupos de pacientes que en el grupo control, estando mucho más incrementados en el grupo de DP. La actividad ADAMTS-13 se mantuvo dentro del rango normal en todos los casos. El FT, bajo en el grupo prediálisis, incrementó muy significativamente en pacientes en tratamiento con HD y DP. El nivel de activación de la proteína p38 MAPK y del factor de transcripción NFκB fue significativamente mayor en el grupo de DP.

Conclusiones: La HD tiene un efecto mínimo en la inflamación inducida por el propio estado tóxico de la uremia. Esta observación podría explicarse por el uso actual de membranas más biocompatibles, agua ultrapura que causan una menor activación sobre los elementos formes de la sangre. Sin embargo, la diálisis peritoneal parece ejercer un efecto proinflamatorio adicional sobre el endotelio muy significativo que no debe menospreciarse, relacionado con la activación del factor de transcripción NFκB.

AYUDAS: SAF2009-10365, FIS (CP04-00112, PS09/00664), Red HERACLES RD06/0009, PET (2007_0169, 2008_0231).

ACTIVACIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NF-κB COMO MECANISMO IMPLICADO EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ASOCIADA A LA OBESIDAD

CO-055

 M. Palomo, F. Hanzu, P. Molina, G. Escolar, R. Gomis, M. Díaz-Ricart
Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS

Fundamentos: La disfunción endotelial es un factor clave en el desarrollo de procesos ateroscleróticos y complicaciones cardiovasculares asociados a la obesidad. En estudios previos hemos demostrado que la exposición de células endoteliales (CE) al secretoma del tejido adiposo, causa una activación caracterizada por alteraciones morfológicas y de crecimiento y un estado proinflamatorio y protrombótico.

Objetivo: Evaluar los mecanismos moleculares que podrían estar implicados en el desarrollo de estas alteraciones en la CE.

Material y métodos: Muestras de tejido adiposo abdominal, subcutáneo y visceral, fueron obtenidas a partir de mujeres delgadas (n=6) y con obesidad mórbida (IMC de 40-45 kg/m²) (n=6) sin factores de riesgo cardiovascular asociados. Ambas fracciones de tejido adiposo fueron incubadas 24h con medio no fetal para obtener un medio condicionado (MC), conteniendo el secretoma de ambas fracciones. CE en ayunas fueron expuestas al MC durante distintos tiempos (entre 0 y 60min) para evaluar las vías de señalización implicadas en la disfunción endotelial previamente descrita. Para evaluar la activación del factor de transcripción NF-κB, los cultivos fueron preincubados durante 30min con el inhibidor de la calpaina (ALLN) para evitar la degradación de la forma fosforilada del péptido I-κB. El contenido proteico de los MC fue analizado mediante arrays completos de proteínas mediadoras de procesos inflamatorios y metabólicos.

Resultados: La exposición de CE al MC obeso visceral y subcutáneo resultó en una potente activación de la proteína I-κB que se mantiene tras 1 hora de exposición. Esta activación es mucho más intensa como respuesta a los MC de individuos obesos. El análisis cuali y cuantitativo de los MC reveló una mayor presencia de mediadores de crecimiento celular y angiogénesis (angiogenina, HGF, MMP-9 e inflamación (IL-6, RANTES, MCP-1 y -2) de manera muy significativa (p entre 0,001 y 0,0001) en el MC visceral de obesos. En estos mismos medios se apreció un incremento muy significativo de la adiponectina, proteína de carácter protector.

Conclusión: El tejido adiposo en la obesidad mórbida secreta proteínas mediadoras de procesos de proliferación e inflamación. Todo ello tiene un impacto negativo sobre el endotelio a través de la activación del factor de transcripción NF-κB. A partir de esta evidencia, es necesario profundizar en el conocimiento de esta vía de señalización como posible diana en la prevención de la disfunción endotelial presente en la obesidad y la enfermedad cardiovascular asociada.

Ayudas: FIS PI081056, SAF 2009-10365 y Red HERACLES (RD06/0009/1003).

EFFECTO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL EN LA PRODUCCIÓN DE TROMBOXANO A₂ POR LAS PLAQUETAS Y EN LA REACTIVIDAD VÁSCULAR: MODULACIÓN POR LA GENISTEÍNA

CO-057

 B. Cortina, P. Ruiz-Giménez, A. Moscardó, M. Castelló-Ruiz, M.C. Burguete, J.B. Salom, G. Torregrosa, E. Alborch, M.T. Santos, J. Vallés
Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

El papel de las plaquetas en la fisiopatología del ictus isquémico, aunque se sabe que es importante, no está totalmente esclarecido.

Objetivos: En este estudio se investigan los efectos de la isquemia focal reactivoria (IFT) en la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) plaquetario y en la reactividad carotídea, así como el posible efecto modulador del fitoestrógeno genisteína sobre ambos fenómenos.

Material y métodos: Un total de 40 ratas Wistar macho se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos experimentales (± IFT, ± genisteína, 10 mg/kg/día i.p. durante 3 días). De cada animal en estudio, se extrajeron las arterias carótidas y 6 ml de sangre heparinizada. Se estudió la formación de TXA₂ en plaquetas estimuladas con ácido araquidónico (0.5 mM), y la contracción de las arterias carótidas (registro de tensión isométrica) inducida por el análogo del TXA₂, U46619, así como por el liberado de plaquetas estimuladas con colágeno (2 µg/ml).

Resultados: La IFT produjo incremento de la síntesis de TXA₂, que disminuyó en las muestras de sangre procedentes de los animales tratados con genisteína (Tabla).

| GRUPOS EXPERIMENTALES | NIVELES DE TXA ₂ (ng/ml) |
|--------------------------|-------------------------------------|
| VEHICULO CONTROL | 1088 ± 81 |
| GEN 10 mg/Kg/día CONTROL | 800 ± 84 * |
| IFT + VEHICULO | 2432 ± 317 * |
| IFT + GEN 10 mg/Kg/día | 1708 ± 156 * |

Tanto el análogo del TXA₂ (U46619) como el liberado de plaquetas activadas con colágeno, produjeron contracción de la arteria carótida, de menor magnitud tras la IFT. Dicha respuesta contráctil se recuperó en las arterias carótidas procedentes de ratas isquémicas tratadas con genisteína.

Conclusiones: La IFT potencia la síntesis de TXA₂ plaquetario y deteriora la contractilidad vascular frente a U46619 y el liberado de plaquetas. Ambos fenómenos son parcialmente inhibidos por genisteína, lo cual evidencia un posible papel de este fitoestrógeno en el ictus isquémico. En base a estos resultados, podemos pensar que la contracción producida por el liberado de plaquetas estimuladas con colágeno está mediada, al menos en parte por la formación de TXA₂.

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ERITROCITO-PLAQUETA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO: PARTICIPACIÓN DE RECEPTORES PLAQUETARIOS
CO-058

 A. Moscardó, J. Vallés, B. Cortina, A. Latorre, M.ª T. Santos
 Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Utilizando un sistema dual de células: sistema generador y sistema de ensayo, hemos demostrado previamente que la interacción eritrocito-plaqueta incrementa la activación (liberación de ¹⁴C-5HT, síntesis de TXA₂)¹ y el reclutamiento plaquetario monitorizado por agregometría óptica² o citometría de flujo². Sería interesante facilitar el estudio del efecto de la interacción celular sobre la etapa de activación sin requerir determinaciones isotópicas o de ELISA, permitiendo además estudios de transmisión de señales.

Objetivo: Desarrollar un método que permita de forma sencilla y rápida evaluar el efecto de los eritrocitos sobre la activación plaquetaria, y estudiar la participación de distintos receptores plaquetarios.

Métodos: Se obtuvieron plasma rico en plaquetas (PRP) y eritrocitos (RBC) de sangre citrada de sujetos sanos. 25 µl de PRP o PRP+RBC (hematocrito 0-40%) se incubaron con RGDS (500 µM), se estimularon (1s vortex) con colágeno (1-16 µg/ml) y se incubaron (5 min 37 °C). La sangre se fijó con 3.5% formaldehído (10 min, 4 °C), se incubó con CD61-PE y CD62P-FITC (30 min) y se analizó por citometría de flujo la exposición de CD62P (P selectina). Para ensayar la participación de receptores plaquetarios, previamente a la adición del agonista se incubaron con bloqueantes de los receptores del TXA₂, 5HT y ADP (P2Y1 y P2Y12).

Resultados: La activación de PRP produjo exposición de P-selectina de forma concentración-dependiente (col 0=2.97%; col 1=11.57%; col 8=35.12%; col 16=52.42%). La presencia de RBC, a todos los hematocritos, incrementó, especialmente a las concentraciones más bajas de colágeno, la exposición de CD62 (col1= x 3.67; col8= x 2.05; col16= x 1.53). Se probaron diversas condiciones de tiempo, temperatura, y agitación, para determinar las condiciones óptimas del ensayo. Para comprobar que el efecto eritrocitario era metabólico y no atribuible a un efecto de concentración, empleamos RBC fijados y carentes de ATP, y no se observó ningún incremento sobre la activación plaquetaria. La contribución relativa de los distintos receptores plaquetarios al efecto protrombótico de los eritrocitos se ensayó por su bloqueo en muestras estimuladas con colágeno 1 µg/ml (inhibición: TXA₂=72.8%; P2Y1=53.72%; serotonina= 47.9%; P2Y12=7.9%).

Conclusiones: Hemos desarrollado una técnica que permite de forma fácil y reproducible ensayar el efecto de los eritrocitos sobre la etapa de activación plaquetaria. Empleando este método, hemos podido determinar cómo los distintos receptores plaquetarios contribuyen al efecto protrombótico de los eritrocitos.

1. Santos MT et al. J Clin Invest. 1991. 2. Valles J et al. Blood. 2002.
 FIS07/0463/MMAA2006/RenevasRD06/0026.

PRIMER CASO DE MUTACIÓN MISSENSE EN UN CASO DE CHEDIAK-HIGASHI INFANTIL CON PRESENTACIÓN EN FASE ACCELERADA: CAE EL DOGMA DE CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO
CO-060

 A.I. Antón¹, I. Sánchez-Guiu¹, J. Navarro-Fernández¹, J.L. Fuster², M.H. González¹, F.J. Ortuño¹, V. Vicente¹, J. Rivera¹, M.L. Lozano¹
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia.
²Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es un trastorno autosómico recesivo raro. Más del 70% de los pacientes presentan la grave "forma infantil", debida a mutaciones que causan un codon stop prematuro (nonsense o frameshift), y cursa con una "fase acelerada" que se asocia a infecciones de repetición, sangrado, y fallo orgánico. La minoría de pacientes exhiben formas "adolescente" o "adultas", asociadas a mutaciones missense, que cursan con infecciones no graves, hipopigmentación, y clínica neurológica.

Paciente y métodos: Describimos el caso de un niño de 3 años, hijo de una pareja consanguínea, que debutó en la fase acelerada de la enfermedad con fiebre, distensión y dolor abdominal. El propositus tenía una piel clara, su cabello era de color gris metalizado, y se palpaba hepatoesplenomegalia. La exploración biológica reveló pancitopenia, y el frotis de sangre periférica evidenciaba gránulos gigantes en neutrófilos. El aspirado medular constató grandes cuerpos de inclusión en células mieloides que reaccionan con peroxidasa, y el estudio ultraestructural mostró estructuras lamelares y en forma de anillo. El estudio de la función hemostática con PFA-100, agregación, captación de ¹⁴C 5-hidroxitriptamina y de mepacrina, y externalización de lisosomas plaquetarios mediante citometría de flujo era sugerente de déficit de lisosomas y gránulos densos plaquetarios. Para el estudio molecular se amplificó mediante RT-PCR el ARNm del gen *CHS1* que posteriormente se secuenció. Se realizó un modelado de los dominios WD de la proteína CHS1 normal y mutada (MODWEB), y se analizó el potencial electrostático empleando el método de Poisson-Boltzmann implementado en Swiss-PdbViewer 4.01.

Resultados: El estudio molecular constató la presencia de una nueva mutación missense en homocigosis en el gen *CHS1*: c.11362 G>A (p.G3725A) que afecta al sexto dominio WD altamente conservado de la proteína. El modelado de la proteína y el análisis del potencial electrostático mostró que la sustitución del pequeño aminoácido apolar glicina, por arginina, de mayor tamaño y de carácter básico, conllevó una reorientación en el dominio β-propeller de la región carboxiterminal de la proteína, que provoca una modificación del potencial electrostático, con un cambio en la distribución de carga convirtiéndose en una zona más básica.

Conclusiones: Este es el primer caso descrito de un caso de SCH en la infancia que se presenta con una mutación missense en homocigosis (p.G3725A). Esta mutación causa cambios estructurales en la proteína y variaciones en su potencial electrostático, lo que puede tener afectar a la unión de ligando, plegado y estabilidad proteica.

Grupo E037-06 financiado por F. Séneca (04515/CER/06) y Recava (RD06/0014/039).

METALOPROTEASAS E INHIBIDORES: NUEVOS BIOMARCADORES DE SEVERIDAD EN SEPSIS
CO-059

 L. Lorente¹, M.M. Martín², J. Orbe³, J.A. Rodríguez⁴, J.A. Páramo^{3,4}
¹Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario de Canarias. ²Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ³Laboratorio de Aterosclerosis. CIMA. ⁴Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Las metaloproteasas (MMPs) juegan un papel en las enfermedades infecciosas a través de la degradación de la matriz extracelular (MEC). El objetivo de este estudio fue determinar el valor predictivo de MMP-9, MMP-10 y TIMP-1 sobre la severidad y mortalidad en pacientes con sepsis.

Métodos: Estudio multicéntrico en 192 pacientes ingresados en UCI con sepsis severa (de los que 125 sobrevivieron y 67 fallecieron) con edad media 50 años y 50 controles de edad y sexo similares. Se determinaron las concentraciones séricas, e interleucinaα de MMP-9, MMP-10, TIMP-1, factor de necrosis tumoral (TNF-α (IL)-10, así como pruebas globales de hemostasia (plaquetas, TP, TTPA y fibrinógeno) en los pacientes en el momento del diagnóstico.

Resultados: Los pacientes con sepsis mostraron niveles significativamente elevados de MMP-10 y TIMP-1, aumento del cociente MMP-10/TIMP-1 y descenso del cociente MMP-9/TIMP-1 en relación a los controles (p < 0,001). Se observó una asociación de MMP-9, MMP-10, TIMP-1 y el cociente MMP-9/TIMP-1 con los parámetros de severidad en sepsis, determinados mediante los índices SOFA y APACHE, ácido láctico y marcadores de coagulopatía. Los pacientes que fallecieron (n=67) presentaron niveles significativamente reducidos de MMP-9 (P = 0,037) y elevados de TIMP-1 (P < 0,001) y menor cociente MMP-9/TIMP-1 (P = 0,003) en relación a los que sobrevivieron (n=125). El riesgo de mortalidad de los pacientes con sepsis y valores de TIMP-1 > 531 ng/ml fue 80% superior al de pacientes con valores inferiores (RR = 1,80; IC 95% = 1,13-2,87; p = 0,01).

Conclusión: En pacientes con sepsis severa la disminución del cociente MMP-9/TIMP-1 y el aumento de los niveles de MMP-10 puede tener un gran impacto sobre la severidad y mortalidad. El TIMP-1 pueden representar un nuevo biomarcador con utilidad pronóstica en pacientes con sepsis.

LEUCEMIAS AGUDAS LINFOIDES

EXPRESIÓN DE LA ISOFORMA IK6 DEL GEN *IKZF1* EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO

I. Gómez¹, E. Such¹, J. Cervera¹, M. Ibáñez¹, A. Valencia¹, I. Luna¹, E. Barragana¹, Ó. Fuster², P. Bolufer³, B. Costan, S. Oltra³, L. Senent¹, D. Martínez¹, M. Roig¹, P. Montesinos¹, J. Martínez¹, I. Lorenzo¹, M.A. Sanz¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Laboratorio de Biología Molecular. ³Servicio de Análisis Clínicos y ⁴Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital Universitario La Fe. Valencia

CO-061

Fundamentos: *IKZF1* es un factor de transcripción clave en la maduración y diferenciación de la serie linfocítica. Las deleciones de este gen determinan una pérdida de su expresión o bien la expresión de la isoforma corta Ik6. Este evento es muy frecuente en la LLA-BCR/ABL positiva (70-90%) y se asocia con un peor pronóstico. En niños las deleciones de *IKZF1* ocurren en 20-40% de los casos sin alteraciones recurrentes a las que también confiere mal pronóstico. La frecuencia y el impacto en la supervivencia en pacientes adultos no han sido aún estudiados en series amplias.

Objetivos: Evaluar la frecuencia y el impacto pronóstico de la expresión de la isoforma Ik6 de *IKZF1* en una serie de adultos con LLA.

Materiales y métodos: La expresión de *IKZF1* se estudió en 64 muestras al diagnóstico. Diez casos eran T y 54 B (12 de ellos BCR/ABL positivos); la mediana de edad fue de 37 años (extremos 15-80) y 36/64 (56%) eran hombres. Todos fueron tratados con esquemas de quimioterapia intensiva según los protocolos vigentes en el periodo de estudio (1999-2010). Siete pacientes recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en primera remisión completa (RC) y fueron censurados en el momento del TPH. El cDNA fue amplificado usando cebadores específicos (Iacobucci, 2009) e interpretado en gel de agarosa al 3%. Se tomó como resultado positivo la expresión aislada de la isoforma Ik6 que implica una pérdida de expresión del resto de las isoformas.

Resultados: Ninguno de los casos de LLA-T mostró expresión de Ik6. En las LLA-B BCR/ABL positivas se encontró una expresión aislada de la isoforma Ik6 en el 42% (5/12) de los casos; en el resto de pacientes (7/12) se encontró una expresión de todas las isoformas de *IKZF1*, con predominio de las isoformas largas. En las LLA-B-BCR/ABL negativas, el 29% (12/42) de los pacientes expresaron la isoforma Ik6. No se encontraron diferencias pronósticas significativas entre el grupo de pacientes que expresaba Ik6 y el resto de pacientes. Ningún paciente mostró pérdida completa de la expresión de *IKZF1*.

Conclusiones: La expresión de la isoforma Ik6 del gen *IKZF1* es un evento frecuente en la LLA-B del adulto, tanto BCR/ABL negativa como positiva. En nuestra serie no ha podido confirmarse un impacto negativo de la expresión aislada de esta isoforma. Sin embargo, la determinación de la expresión de Ik6 sólo es capaz de detectar en torno al 50% de las deleciones descritas en este gen. Es necesario realizar estudios complementarios que analicen otras posibles deleciones génicas dentro de *IKZF1*.

Este estudio ha sido financiado por las ayudas AP-194/10, CMO9/00038, CA08/00141, R06/0020/0031, RD09/0076/00024 y BES2008-008053.

INMUNOQUIMIOTERAPIA ESPECÍFICA EN LA LEUCEMIA/LINFOMA DE BURKITT EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH (VIH+). EXPERIENCIA CONJUNTA HISPANO-ALEMANA, CON ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

J.M. Ribera, Ch. Wyen, M. Morgades, G. Fätkenheuer, A. Oriol, C. Hoffmann, C. Grande, H. Knechten, J. Esteve, J.C. Wasmuth, E. del Potro, J. van Lunzen, S. Brunet, M. Müller, L. Escoda, A. Hammond, N. Alonso, M. Hentrich, F. Vall-Llovera, C. Mayr, M. Pérez, J. Thoden, T. Sternfeld, T. Wolf, D. Hoelzer
ICO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). Grupos PETHEMA y German HIV Lymphoma Cohort

CO-062

Fundamento y objetivos: La inmunoterapia específica ha proporcionado resultados prometedores en pacientes con LLB e infección por el VIH, no significativamente diferentes de los obtenidos en enfermos no inmunodeprimidos. Se efectúa un estudio conjunto de los pacientes VIH+ con LLB tratados con el mismo protocolo en España (Burkimab) y Alemania (B-ALL/NHL2002), con el objetivo de analizar los factores pronósticos en una serie amplia de pacientes.

Pacientes y método: El tratamiento consistió en una prefase con ciclofosfamida y prednisona, seguida de bloques de tratamiento (A, B y C) que incluían rituximab, ifosfamida, metotrexato y citarabina altas dosis, entre otros fármacos. La profilaxis del SNC consistió en tratamiento triple intratecal. Los enfermos en estadio localizado (I, II) recibieron 4 bloques de quimioterapia (A1, B1, C1 y A2) y los que se hallaban en estadios II o IV recibieron 6 bloques, seguidos de dos dosis adicionales de rituximab. Se evaluó la respuesta al tratamiento y se analizaron los factores pronósticos para la respuesta completa (RC) y la supervivencia.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes en España y 35 en Alemania. No se observaron diferencias significativas en las características clinicobiológicas de la LLB entre ambos grupos de enfermos. Se obtuvo la RC en 49 pacientes (81%), 7 (12%) fallecieron en inducción y 4 (7%) fueron resistentes al tratamiento. No hubo diferencias en la respuesta al tratamiento entre ambos grupos de pacientes. En el momento de efectuar el análisis (enero de 2010) no había recaído ningún paciente. La probabilidad de supervivencia global (SG) a 3 años fue del 69±18% en la cohorte española y 80±13% en la alemana (p= 0,3). En el análisis multivariante para la obtención de la RC se identificaron 2 parámetros desfavorables: linfocitos CD4<200x10⁶/L (OR 7,2 [IC95% 1,3-38,6]) y ≥ 2 regiones extraganglionares infiltradas (OR 7 [IC95% 1,2-40,6]), mientras que los parámetros con influencia negativa en la SG fueron: linfocitos CD4<200x10⁶/L (OR 4,4 [IC95% 1,2-15,8]) y puntuación de la escala ECOG >2 (OR 4,4 [IC95% 1,1-17,8]).

Conclusiones: La inmunoterapia específica en pacientes VIH+ con LLB es eficaz, sin diferencias entre los resultados obtenidos en España y Alemania. El estado general e inmunitario del paciente y el grado de extensión extraganglionar de la LLB fueron los principales factores pronósticos en esta serie.

Subvencionado en parte con las becas RD06/0020/1056 de RTICC y DJCL SH 06/03.

LA IMPLICACIÓN DE LAS QUIMOQUINAS Y SUS RECEPTORES EN LA INFILTRACIÓN LEUCÉMICA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A.M. Gómez¹, C. Martínez-Laperche¹, Á. Lassaletta¹, L. Abad, J.L. Fuster², C. Esquembre³, M. Guibelalde⁴, P. Gómez⁵, C. Calvo⁶, J. Molina⁷, J.L. Vivanco⁸, J. Sánchez de Toledo⁹, E. Bureo¹⁰, L. Madero¹¹, M. Ramirez¹²
¹Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid. ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ³Hospital General de Alicante. ⁴Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca. ⁵Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁶Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁷Hospital Virgen del Camino, Pamplona. ⁸Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁹Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ¹⁰Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

CO-063

Introducción: Los blastos de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) son capaces de infiltrar diferentes órganos. Estos órganos extramedulares pueden comportarse como santuarios para estos linfoblastos, previniendo la exposición de niveles adecuados de quimioterapia; una recaída extramedular típica es en el sistema nervioso central (SNC). Por ello queremos estudiar si las quimoquinas juegan un papel importante en la infiltración del SNC en niños con LLA; por lo que hemos estudiado la expresión de receptores de quimoquinas en los blastos de la médula ósea y su correspondiente ligando en el sobrenadante a nivel de SNC. Si las quimoquinas tuviesen un rol en la infiltración en SNC la siguiente hipótesis se cumpliría, los blastos en médula ósea expresarían niveles altos de receptor al mismo tiempo que su ligando correspondiente que se detectaría líquido cefalorraquídeo.

Materiales y métodos: Este estudio prospectivo ha sido aprobado por el comité ético del Hospital. Estudiamos muestras de 80 niños de diez unidades de oncohematología pediátrica en España. Analizamos la infiltración en SNC mediante citometría de flujo, definimos infiltración leucémica como la presencia de células blasticas con el mismo inmunofenotipo que la médula ósea al diagnóstico. Detectamos la expresión de 15 receptores de quimoquinas (9CCR y 6CXCR) mediante citometría de flujo en los blastos del aspirado de médula ósea. Los niveles de quimoquinas se detectan en las muestras de LCR mediante BD[®] Cytometric Bead Array o un ELISA comercial.

Resultados: Hemos encontrado en la expresión de receptores de quimoquinas variabilidad en función de linaje de la leucemia (T frente a B), origen madurativo y en función del riesgo. Los pacientes diagnosticados de LLA-T con infiltración en SNC tenían en el LCR niveles de CXCL10 significativamente más altos que aquellos pacientes sin infiltración en SNC (p=0,049). En cambio los pacientes diagnosticados de LLA-B con infiltración en SNC tienen mayores niveles de CXCL22 respecto a los que no están infiltrados (p=0,059). En los cuatro pacientes que han recaído encontramos niveles altos tanto de CXCL10 (p=0,0169) y su correspondiente receptor CXCR3 (p=0,00389) comparándolos con pacientes que no han recaído en SNC.

Conclusiones: Estos resultados de asociación clínico-analítica sugieren que el eje CXCR3/CXCL10 puede estar implicado en la infiltración leucémica del SNC en niños con LLA; por lo tanto alta expresión de CXCR3 en blastos de médula ósea y niveles de CXCL10 más altos en LCR esta asociado con recaídas en SNC. Estos resultados preliminares deberán ser confirmados con estudios en modelos ex vivo de quimiotaxis y más adelante en modelos animales in vivo.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON CROMOSOMA FILADELFIA (LAL-Ph+) EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROTOCOLO PETHEMA LAL-07OPh **CO-064**

J.M. Ribera, A. Oriol, M. Morgades, O. García, P. Fernández-Abellán, S. Brunet, E. Abella, E. Lavilla, J. Esteve, P. Montesinos, A. Méndez, T. Bernal, J.A. López, M. Fernández, J. Sarrá, S. Piernas, A. Llorente, M.J. García, E. Feliu
ICO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona) y Grupo PETHEMA

Fundamento y objetivo: El 40% de LAL en pacientes de edad avanzada presentan el cromosoma Filadelfia. La combinación de imatinib o dasatinib y quimioterapia moderadamente intensiva permite obtener altas tasas de remisión completa (RC) y, aunque la frecuencia de recaídas es elevada, se obtiene una supervivencia más prolongada que la observada en controles históricos sin inhibidores de tirosinasa. Se refieren los resultados preliminares del protocolo PETHEMA LAL-07OPh en pacientes de edad superior a 55 años.

Pacientes y método: Tras una prefase con dexametasona (DXM) y tratamiento intratecal triple (TIT) para caracterizar la LAL, los pacientes con LAL-Ph+ recibieron tratamiento de inducción durante 4 semanas con imatinib (400 mg/d), vincristina (VCR) y DXM, que se siguió de tratamiento de mantenimiento con imatinib, mercaptopurina (MP) y metotrexato (MTX) hasta completar 2 años, con reinducciones trimestrales con VCR y DXM durante el primer año. Por último, se administró imatinib durante el tercer año de tratamiento. En caso de intolerancia o resistencia al imatinib se administró dasatinib (70 mg/12h). En pacientes con buen estado general se podía efectuar un TPH alógeno con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). Se analizó la tolerabilidad y respuesta al tratamiento (tasas de RC, supervivencia libre de enfermedad [SLE] y supervivencia global [SG]).

Resultados: Hasta mayo de 2010 se incluyeron 23 pacientes, de los que 18 son evaluables para respuesta. Edad mediana 65 [57-74] años, 8 varones. Leucocitos 33 (DE 44) $\times 10^9/L$. LAL pro-B: 3, común 15. Un paciente falleció en la inducción y se obtuvo la RC en 17/18 (94%), con repuesta molecular en 10 casos. Cinco pacientes han recaído y los restantes se hallan en tratamiento de mantenimiento. Se ha efectuado un alo-TPH-AIR en dos casos. Las probabilidades de SLE y SG a un año son del 50% y el 64%, respectivamente. Se objetivó neutropenia y trombocitopenia de grado >2 en inducción en el 71% y 57% de pacientes, respectivamente, con una mediana de duración de 14 [3-34] y 15 [3-18] días. La toxicidad en el mantenimiento fue mínima. Hasta el momento actual se ha observado intolerancia a imatinib en un paciente.

Conclusiones: El protocolo PETHEMA LAL-07OPh es factible y permite obtener una tasa alta de RC morfológicas y moleculares. La toxicidad es aceptable.

Subvencionado en parte con las becas P-EF-09 de la FJC y la RD06/0020/1056 de RTICC.

PROTOCOLO SHOP-2005 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LLA INFANTIL: INCORPORACIÓN DE CRITERIOS FARMACOGENÉTICOS Y RESULTADOS PRELIMINARES **CO-066**

I. Badell¹, M. Torrent¹, J. Salazar¹, J. Estella², S. Rives², M. Tasso³, A. Navajas⁴, J. Molina⁵, M. Vives⁶, J.L. Vivanco⁷, M. Baiget¹, A. Altés⁸
¹Hospital Sant Pau. Barcelona. ²Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues del Llobregat (Barcelona). ³Hospital Universitario de Alicante. ⁴Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). ⁵Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁶Hospital Montepríncipe. Madrid. ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁸Althaia. Manresa (Barcelona) y resto de grupo SHOP

Introducción: El protocolo SHOP-2005 divide a los niños con LLA en tres grupos terapéuticos según criterios de riesgo. Los tres grupos comparten idéntico tratamiento de consolidación que incluye el uso de MTX a dosis altas en infusión e.v. intensificado de 3 a 5 g/m² con la excepción para aquellos pacientes homocigotos o doble heterocigotos para las mutaciones C677T o A1298C del gen de la MTHFR.

Objetivo: Analizar si el uso de MTX durante la consolidación a dosis dependientes del genotipo de MTHFR influye en una mejor supervivencia libre de evento sin afectar significativamente a la toxicidad observada.

Material y métodos: 499 niños entraron en el estudio SHOP-2005 y de estos un total de 141 fueron evaluables para los estudios farmacogenéticos. En todos ellos se han determinado datos de supervivencia y toxicidad respecto al genotipo MTHFR.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 84 niños y 57 niñas con una mediana de edad al diagnóstico de 5 años (extremos, 1-17). El inmunofenotipo de los pacientes resultó Pro B en 3 casos, Común en 94, Pre B en 23, T en 18 y Bifenotípico en 3. La citogenética fue normal en 40, patológica en 88 y no valorable en 13. Treinta y siete niños fueron incluidos en el grupo de riesgo estándar, 85 en el de alto riesgo y 19 en el de muy alto riesgo. En 106 niños se apreció un genotipo MTHFR sin alteraciones (salvaje) y, por tanto, recibieron consolidación con MTX a dosis de 5 g/m² y en 35 un genotipo homocigoto o doble heterocigoto mutado que recibieron dosis de 3 g/m². La variable genotipo MTHFR se distribuye homogéneamente respecto los grupos de riesgo clínico. En cuanto a la toxicidad se apreció una menor toxicidad plaquetar (p=0.014) y renal (p=0.024) y una mayor incidencia de mucositis (p=0.044) en el grupo con un genotipo MTHFR salvaje. El estudio multivariado confirmó los hallazgos en cuanto las toxicidades plaquetar y renal (p=0.009, OR=3.8; p=0.022, OR=4.4). El resto de toxicidades fueron idénticas entre los dos grupos. La supervivencia libre de evento fue mejor en el grupo con genotipo salvaje (p=0.012) y mantuvo su significación en un modelo de regresión de Cox incluyendo la variable riesgo clínico (RR 2.5, p=0.014).

Conclusión: A pesar que la dosis administrada de MTX como consolidación fue mayor en el grupo de pacientes con genotipo MTHFR salvaje, la toxicidad plaquetar y renal experimentada en este grupo fue menor que en el grupo con genotipo mutado y el resto de toxicidades fueron similares. La supervivencia libre de evento resultó mejor en el grupo con genotipo salvaje.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA T PEDIÁTRICA: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN CUATRO PROTOCOLOS CONSECUTIVOS DEL GRUPO COOPERATIVO MULTICÉNTRICO SHOP **CO-065**

S. Rives, J. Estella, P. García-Miguel, A. Verdguer, J.M. Couselo, M. Tasso, J. Molina, P. Gómez, R. Fernández-Delgado, A. Navajas, I. Badell; en representación de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, con tasas de curación del 80-85%. Uno de los factores decisivos en la mejoría de los resultados ha sido la estratificación según factores pronósticos. A diferencia de la LLA-B, en la LLA-T (15% de casos) los factores pronósticos no están bien definidos.

Objetivos: Analizar la supervivencia y los factores pronósticos clínicos en una serie de pacientes con LLA-T tratados en cuatro protocolos consecutivos.

Pacientes y métodos: Se incluyeron niños con LLA-T (1-18 años) tratados según los protocolos SHOP-89/SHOP-94/SHOP-99/SHOP-05 (febrero/89 - noviembre/09) en 30 instituciones. La supervivencia se analizó según el método Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron 218 pacientes con LLA-T sobre un total de 1652 LLA pediátricas. De ellos, 164 (75%) eran varones. La edad mediana (años) fue de 7,8 (1,3-18,6). La mediana de leucocitos ($10^9/L$) fue 78,2 (0,8-930). Quince niños (6,8%) tuvieron infiltración del sistema nervioso central (SNC). En cuanto a la respuesta al tratamiento de inducción, 150 (75%) pacientes tenían <5% blastos en médula ósea del día-14 y 195 alcanzaron la remisión completa. La supervivencia global (SG) a 60 meses para los protocolos SHOP-89, -94, -99 fue 48% +/- 3, 49% +/- 6, 70% +/- 6 respectivamente y a 48 meses para SHOP-05 (protocolo en curso) 74%. La mediana de seguimiento es de 206, 152, 74 y 17 meses, respectivamente. El análisis de factores pronósticos no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a sexo ni edad. Resultaron significativos la cifra de leucocitos $> 200 \times 10^9/L$ (p=0,024), la infiltración del SNC al diagnóstico (p < 0,0006) y la respuesta al tratamiento (médula ósea día +14 (p=0,005) y remisión completa al final de inducción (p=0,005)).

Conclusiones: Los resultados obtenidos en la LLA-T con los protocolos SHOP-89 y SHOP-94 son inferiores a otros protocolos contemporáneos pero la supervivencia mejoró en los dos últimos protocolos. Las características clínicas al diagnóstico que predicen un peor pronóstico fueron una cifra de leucocitos superior a $200 \times 10^9/L$ y la infiltración de SNC. En concordancia con otras series de LLA-T, la respuesta al tratamiento es el principal factor pronóstico.

TRASPLANTE DE PROGENITORES II

ANÁLISIS DE LA DINÁMICA DE QUIMERISMO EN LINFOCITOS T REGULADORES (CD4+/CD25+) POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-067

V. Noriega, D. Serrano, G. Rodríguez-Macías, M. Kwon, J. Gayoso, P. Balsalobre, J.L. Díez-Martín, I. Buño
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La importancia de los linfocitos T reguladores (CD4+/CD25+; Treg) ha sido demostrada en el trasplante alogénico (Alo-TPH) por su papel inmunomodulador en la interacción donante-receptor, influyendo en el éxito/frasco del mismo. Sin embargo, se desconoce la relación de la dinámica del quimerismo en este subtipo celular con la de otros linajes leucocitarios como linfocitos T (LT CD3+), y su influencia en la evolución del Alo-TPH.

Objetivo: Analizar la dinámica del quimerismo en Treg y compararla con la de LT CD3+ y sangre periférica (SP).

Material y métodos: Se analizaron 53 pacientes sometidos a Alo-TPH (mieloablatoivo y no mieloablatoivo). El análisis del quimerismo se realizó mediante PCR de microsatélites (STR; AmpFISTR SGM Plus; Applied Biosystems) sobre ADN de SP y linajes leucocitarios (LT CD3+ y Treg CD4+/CD25+) purificados mediante tecnología inmunomagnética (Miltenyi Biotec). Se define como quimerismo completo (QC) la presencia de menos de 1% de células de receptor en sangre periférica (SP) y de menos 5% de receptor en linajes leucocitarios.

Resultados: La mediana de seguimiento de 338 días. Adquirieron QC en SP, LT y Treg 45/53 pacientes (media de días 35.41 en SP, 38.8 en LT y 42.5 en Treg). 3/53 mantenían QM en SP y linajes en el día +180, 5/53 sufrieron rechazo/frasco de injerto en situación de quimerismo mixto. En el análisis de la dinámica del quimerismo de los que adquirieron QC, 25/53 pacientes adquieren QC en el mismo momento en SP, LT y Treg (grupo 1). 20/53 pacientes mantienen QM en LT y Treg, estando en QC en SP (grupo 2), de los cuales 9 mantienen el QM durante más tiempo en Treg que en LT (Tabla).

Conclusiones: La dinámica del quimerismo en Tregs se correlaciona con la de LT, pero de forma no absoluta, pudiendo permanecer en QM los Treg una vez que se ha alcanzado el QM en LT. Si bien se observan diferencias en el desarrollo de complicaciones entre los distintos grupos, éstas no son significativas. El análisis de una cohorte mayor y más homogénea de pacientes permitirá establecer el valor del análisis del quimerismo en Treg para el manejo del paciente trasplantado.

| Grupo 1 | | Grupo 2 | |
|--------------------------|---|---|--|
| Enfermedad | Leucemia aguda Linfoma SMD Mieloma Múltiple Otras | Leucemia aguda Linfoma SMD Mieloma Múltiple Otras | 13 (82%) 3 (14%) 1 (5%) 1 (5%) 3 (14%) |
| Acondicionamiento | Mieloablatoivo No-Mieloablatoivo | Mieloablatoivo No-Mieloablatoivo | 15 (57%) 10 (43%) |
| Medida QC (días) | SP: 35 (14-120) LT: 35 (14-120) Treg: 35 (14-120) | SP: 38 (14-160) LT: 56 (14-160) Treg: 70 (14-150) | 11 (50%) 9 (47%) |
| CRB | Crónica aguda | Crónica aguda | 44% 40% |

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y FUNCIONAL DE LA POBLACIÓN CD8+ ANTI-CMV EN PACIENTES A*0201 POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-068

C. Cerrato¹, I. Gayoso², J. Sánchez-García¹, J.D. Tallón¹, J. Serrano¹, N. Fernández¹, M. Labrador¹, C. Martín¹, F. Martínez¹, R. Solana³, J. Torre-Cisneros³, A. Torres-Gómez¹
¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Infecciosas; ³Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: La terapia celular con población linfoide específica anti-CMV está siendo estudiada para tratamiento de infecciones por CMV post trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH) que son resistentes a terapia convencional. En este estudio caracterizamos fenotípica y funcionalmente la población CD8+ anti-CMV post alo-TPH.

Pacientes y métodos: A 31-Mayo-2010 se han incluido 14 pacientes A*0201 sometidos a alo-TPH en nuestro centro. El donante fue HLA-idéntico familiar en 64.3%, la fuente de progenitores médula ósea (M.O) (n=7) y sangre periférica (SP) (n=7), recibiendo acondicionamiento no-mieloablatoivo un 43%. La población anti-CMV se identificó mediante CD3, CD8 y tetramero HLA anti-pp65: NLVPMVATV (495-503) y se caracterizó fenotípicamente mediante la expresión de CD45RA, CCR7, CD28, CD27, funcionalmente por la expresión de perforina y como reguladores negativos: CD85j (LIR) y PD1, mediante citometría de flujo.

Resultados: 7 pacientes (50%) presentaron replicación viral de CMV (DNAemia, mediana 24.000 copias, rango 3.340-99.400) con una mediana de 48 días (rango 26-182) post alo-TPH. En los 14 pacientes pudimos detectar población específica anti-CMV de una mediana de 0.44% (rango: 0.07-10.8%) sobre los linfocitos CD8+ y un número total de 2.35/uL (rango: 0.2-176) en muestras obtenidas con una mediana de 20.3 meses post-TPH (rango: 8-55.3). Un 21.3 ± 7.6% de dichos linfocitos CD8 específicos anti-CMV mostraron un fenotipo naive CD45RA+CCR7+ en los pacientes que no desarrollaron replicación de CMV frente a un 3.9 ± 3.6% en los pacientes con replicación (P=0.03). Asimismo esta población naive fue significativamente superior si el donante era < de 40 años (P=0.02). La población efectora CD45RA-CCR7- constituye el 53.3%, la población de memoria periférica CD45RA+CCR7- el 29.7% y la población de memoria central CD45RA-CCR7+ el 1.9%. Las poblaciones efectoras CD27-CD28- y CD27+CD28- constituyen un 45.7% y un 9.3% respectivamente de la población CD8 anti-CMV con un porcentaje de expresión de perforina de 27.5%. Finalmente la mediana de porcentaje de expresión de receptores inhibidores CD85j o PD1 fue de 20.9% y 32.2% respectivamente. No encontramos diferencias significativas comparando los pacientes +/- para PCR-CMV o edad del donante en los subtipos de poblaciones efectoras o en la expresión de receptores inhibidores.

Conclusiones: La población linfoide CD8+ específica anti-CMV en SP post alo-TPH es heterogénea. El porcentaje de población naive CD45RA+CCR7+ es significativamente superior cuando el donante es menor de 40 años y el receptor no ha desarrollado replicación viral, sin diferencias en la distribución de poblaciones efectoras o expresión de señales inhibitoras.

EL PERFIL DE METILACIÓN DE LOS microRNA TIENE IMPACTO PRONÓSTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS POR LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

CO-069

V. Martín-Palanco, G. Rodríguez, C. Cerrato, C. Martín, R. Rojas, F. Martínez, P. Gómez, A. Torres, J. Román-Gómez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides para la Investigación Biomédica de Córdoba

Introducción: La Leucemia Aguda Linfoblástica constituye una enfermedad heterogénea constituida por distintas entidades con pronóstico y tratamiento diferentes. Recientemente nuestro grupo ha analizado 78 islas CpG en cuya proximidad se encontraba un miRNA en líneas celulares de LAL y ha demostrado la presencia de aumento de K9H3me2 y descenso de K4H3me3 así como hipermetilación del promotor en 13 de estas 78 islas CpG. (J Clin Oncol. 2009;27(8):1316-22). El objeto de nuestro estudio es analizar el perfil de metilación de estos miRNAs y su relación con el pronóstico en un subgrupo de pacientes que han recibido un tratamiento más intensivo como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Material y métodos: Se ha analizado el perfil de metilación de estos miRNAs (hsa-miR-9-1, hsa-miR-9-2, hsa-miR-9-3, hsa-miR-10b, hsa-miR-34b/c, hsa-miR-124a1, hsa-miR-124a2, hsa-miR-124a3, hsa-miR-129-2, hsa-miR-132/212, hsa-miR-193a, hsa-miR-196b, hsa-miR-203, hsa-miR-375) mediante PCR específica de Metilación (MSP) en 33 pacientes sometidos a TPH por LAL (9 Auto-TPH y 24 Alo-TPH) entre Febrero de 1991 y Junio de 2007.

Resultados: La frecuencia de metilación fue de 33% para miR-9-1, 21% miR-9-2, 39% miR-9-3, 24% miR-10b, 36% miR-34b/c, 39% miR-124a1, 27% miR-124a2, 30% miR-124a3, 27% miR-129-2, 15% miR-132, 9% miR-193a, 27% miR-196b, 12% miR-203 y 18% miR-375. Establecimos 2 grupos para el análisis del perfil de metilación: CIMP negativo, los que presentaban 0-1 miRNA metilado (33,3%) y CIMP positivo los que presentaban más de 1 miRNA metilado (66,6%). El porcentaje de recaída y muerte post-trasplante fueron significativamente inferiores en el grupo CIMP negativo, 11,18% (2/11) vs 63,63% (14/22) p= 0.05, y 36,36% (n=4/11) vs 86,36% (n=19/22) p< 0.006, respectivamente. La SLE y la SG a los 14 años de seguimiento fue significativamente superior en el grupo CIMP negativo 80 ± 12 vs 20 ± 11, p= 0.019, y 64 ± 14 vs 6 ± 6, p= 0.019, respectivamente. El análisis multivariante mostró que sólo el tipo de trasplante y el fenotipo metilador constituyen factor pronóstico independiente en la predicción de la SG (p= 0.02 y p=0.01 respectivamente) y que sólo el fenotipo metilador constituye un factor pronóstico independiente en la predicción de la SLE, p=0.015.

Conclusiones: Un fenómeno biológico como la metilación del ADN tiene impacto pronóstico en términos de SLE y SG incluso cuando los pacientes son sometidos a tratamientos más intensivos como el TPH en la LAL. Esto nos permite estratificar mejor el riesgo y definir subgrupos de mal pronóstico que serían candidatos a otros tipos de tratamientos capaces de modificar los eventos epigenéticos como los agentes desmetilantes y los inhibidores de la deacetilasa de las histonas.
 Este trabajo ha sido financiado en parte por ayudas de la Junta de Andalucía 0004/2007 y 0206/2009. El primer autor disfruta de un contrato de formación en investigación Río Hortega (Instituto de Salud Carlos III).

| microRNA | Location | % Methylated patients |
|---------------|----------|-----------------------|
| Hsa-miR-9-1 | 1q22 | 33 |
| Hsa-miR-9-2 | 5p14.3 | 21 |
| Hsa-miR-9-3 | 15q26.1 | 39 |
| Hsa-miR-10b | 2q51.1 | 24 |
| Hsa-miR-34b/c | 11q23.1 | 36 |
| Hsa-miR-124.1 | 8p23.1 | 39 |
| Hsa-miR-124.2 | 8q12.3 | 27 |
| Hsa-miR-124.3 | 20q13.33 | 30 |
| Hsa-miR-129-2 | 11p11.2 | 27 |
| Hsa-miR-132.2 | 17p13.3 | 15 |
| Hsa-miR-193a | 17q11.2 | 9 |
| Hsa-miR-196b | 7p15.2 | 27 |
| Hsa-miR-203 | 14q52.33 | 12 |
| Hsa-miR-375 | 2q35 | 18 |

ESTUDIO MEDIANTE BIOLUMINISCENCIA DEL EFECTO DE LAS CÉLULAS MESEÑQUIMALES Y DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN EN EL INJERTO DE PROGENITORES DE CORDÓN UMBILICAL

CO-070

S. Carrancio^{1,2}, E.M. Sánchez-Guijo^{1,2}, P. Hernández-Campo^{1,2}, S. Muntión^{1,2}, L.I. Sánchez-Abarca^{1,3}, N. López-Holgado^{1,2}, M. Santos^{1,2}, R. Ortega¹, J.G. Biñón¹, J.F. San Miguel^{1,2}, M.C. del Cañizo^{1,2}
¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca. ²Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León y Red Nacional de Terapia Celular (TerCel, ISCIII). ³Centro de Investigación del Cáncer-IB/MCC. CSIC. ⁴Departamento de Biología Celular y Patología, Universidad de Salamanca

Uno de los mayores problemas asociados al trasplante de CPH cordón umbilical (CU) es el injerto pobre debido al bajo número de células. Nuestro grupo ha descrito previamente que la adición de células stem mesenquimales (CSM) de donante sano puede mejorar el injerto hematopoyético.

Objetivo: Analizar mediante técnicas de bioluminiscencia la vía óptima de infusión de CSM y CPH y valorar, en el contexto de trasplante hematopoyético de CPH de CU, si la infusión de CSM sanas, puede mejorar el injerto hematopoyético.

Métodos: Se inyectaron CSM humanas transducidas con luciferasa tanto por vía intravenosa (IV) como intratecal (IT) en ratones NOD/SCID y se observó su biodistribución durante 3 semanas mediante técnicas de bioluminiscencia.

Posteriormente, se analizó su capacidad para mejorar la hematopoyesis. Para ello se inyectaron células CD34+ humanas de CU seleccionadas por medios inmunomagnéticos por vía IV o IT en ratones NOD/SCID de 8 semanas que habían recibido una irradiación subletal con 300cGy. Con el fin de saber si las CSM podían mejorar el injerto, en ambos grupos de ratones se infundieron junto a las células CD34+ CSM o medio sin células como control por vía IT. El injerto de células hematopoyéticas humanas en ambos fémures del ratón se estudió mediante análisis del quimerismo por CMF utilizando anticuerpos humanos anti-CD45, CD19 y CD13 a las 3 y 6 semanas posttrasplante. Para analizar si existía quimerismo a nivel del estroma medular, se expandieron CSM a partir de las células nucleadas de ambos fémures de los ratones que habían recibido CSM. Tras 2 pases se analizó la presencia de CSM humanas mediante FISH para cromosomas X e Y humanos.

Resultados: Cuando las CSM se infundieron vía IV y se analizaron mediante bioluminiscencia se observó un acúmulo en los pulmones que se perdía a los 10 días de la infusión. Por el contrario, se infundieron vía IT la señal se mantenía en los fémures infundidos durante las 3 semanas de estudio.

Una vez establecida la permanencia de las CSM por vía IT realizamos estudios de quimerismo hematopoyético tras la infusión de células CD34+ de CU (Tabla 1). A las 3 semanas, el porcentaje de células CD45+ humanas en médula ósea era significativamente superior en los ratones cotrasplantados con CSM. A las 6 semanas, el quimerismo humano era mayor cuando la infusión de las células CD34+ se había realizado vía IT, especialmente si se habían confundido con CSM. Quisimos comprobar la existencia de CSM humanas al final del estudio. Observamos CSM en los fémures donde se habían infundido pero no en los contralesionales.

Nuestros datos muestran que las CSM intraóseas pueden favorecer el injerto hematopoyético en trasplante de cordón, permaneciendo las CSM humanas al cabo de 6 semanas.

Tabla 1: Quimerismo hematopoyético humano.

| | | CD34IV | CD34IV+CSM | p | CD34IF | CD34IF+CSM | p |
|-----------|-------|--------|------------|-------|--------|------------|-------|
| 3 semanas | hCD45 | 3.50* | 8.40 | <0.05 | 8.05* | 10.22 | N.S. |
| | hCD13 | 0.38 | 1.32 | N.S. | 1.47 | 3.36 | <0.05 |
| | hCD19 | 0.13 | 0.58 | N.S. | 0.29 | 1.33 | N.S. |
| 6 semanas | hCD45 | 19.88 | 19.90 | N.S. | 27.28 | 49.80 | N.S. |
| | hCD13 | 1.63 | 0.71 | N.S. | 2.74 | 3.41 | N.S. |
| | hCD19 | 6.56 | 5.90 | N.S. | 6.5 | 28.31 | N.S. |

Resultados expresados como % de células humanas en médula ósea.
 * $p < 0.05$ entre CD34IV y CD34IF; ** $p < 0.05$ entre CD34IV+MSC y CD34IF+MSC;
 N.S.=No significancia; IV=intravenoso; IF=intrafemoral; CSM=Células stem mesenquimales

PALONOSETRÓN + APREPITANT VERSUS GRANISETRÓN EN LA PREVENCIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS SECUNDARIOS AL ACONDICIONAMIENTO DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

CO-072

J. López-Jiménez, E. Martín, L. Vázquez, R. Carrión, D. Serrano, A. Bermúdez, M.A. Canales, R. Fernández, C. Fernández

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Hospital Universitario de Salamanca. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Hospital Clínico de San Carlos, Madrid

Fundamento: Las náuseas y vómitos en relación con el acondicionamiento (CINV) del Trasplante de Progenitores Hemopoyéticos (TPH) es un problema que dista de ser resuelto, afectando al 55-100% de los pacientes, especialmente en la fase demorada (24 horas tras el inicio del acondicionamiento). Existen en la actualidad nuevos fármacos (aprepitant, palonosetrón) que, fuera del TPH, parecen reducir la emesis aguda y demorada en relación a los setrones clásicos pero no estudios que hayan testado prospectivamente la eficacia de estos fármacos.

Objetivos: Evaluar si la combinación de Palonosetrón (0.25 mg/48h iv) y aprepitant (125mg el primer día seguidos de 80 mg el resto) durante el periodo de acondicionamiento mejoran el control de la CINV en el TPH en relación a granisetron (3m/24h).

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, estratificado por acondicionamiento, doble ciego en pacientes sometidos a TPH recibiendo como acondicionamiento BEAM, BUCY, CBV, CYTBI. Valoración de la emesis y las náuseas mediante cuestionarios validados. Valoración de la calidad de vida mediante herramienta FLIE.

61 pacientes consecutivos fueron incluidos en el estudio (32 en el grupo Palonosetrón+ Aprepitant) y 29 en el control. La edad media fue de 39.5±20 años. 48% eran mujeres. 53% fueron autotrasplantados por Linfoma no Hodgkin, 27% por E. Hodgkin y 14% por Leucosis aguda. El 93% de los TPH fue autólogo. El 79% fueron acondicionados con BEAM y el 17% con BUCY. No se observaron diferencias entre los dos grupos en las variables que más pueden influir en la emesis (sexo, tipo de acondicionamiento, vómitos previos, e ingesta habitual de alcohol).

Resultados: Palonosetrón+Aprepitant, en relación a granisetron, redujo la cantidad de las náuseas (Periodo demorado; $p < 0.05$), el porcentaje de pacientes con emesis (Periodo agudo y demorado; $p = 0.01$) y el número medio de episodios de vómitos al día (Periodo agudo y demorado; $p = 0.01$). El porcentaje de pacientes libres de emesis durante el periodo de observación fue superior en 25 puntos porcentuales en el grupo experimental en relación al control ($p = 0.01$).

No hubo diferencias significativas en cuanto a los tiempos de injerto, infecciones/infecciones graves, acontecimientos adversos o acontecimientos adversos/paciente.

Un paciente en el grupo experimental abandonó el estudio por hipo incoercible.

Conclusión: Palonosetrón+Aprepitant mejora el control de las náuseas y la emesis en el acondicionamiento del TPH, sin incrementar los efectos secundarios significativos.

Financiado con Beca Clínica MSD e Italfármaco. No publicado ni sometido a ninguna revista para publicación.

LA ADICIÓN DE CSM SANAS RECUPERA LA FUNCIÓN HEMATOPOYÉTICA IN VITRO TRAS QUIMIOTERAPIA ACTUANDO SOBRE EL ESTROMA Y LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

CO-071

S. Carrancio^{1,2}, B. Blanco^{1,2}, P. Hernández-Campo^{1,2}, S. Muntión^{1,2}, N. López-Holgado^{1,2}, L.I. Sánchez-Abarca^{1,3}, J.G. Biñón¹, M. Santos^{1,2}, R. Ortega¹, J.F. Blanco¹, J.F. San Miguel^{1,2}, E.M. Sánchez-Guijo^{1,2}, M.C. del Cañizo^{1,2}
¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca. ²Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León y Red Nacional de Terapia Celular (TerCel, ISCIII). ³Centro de Investigación del Cáncer-IB/MCC. CSIC. ⁴Departamento de Biología Celular y Patología, Universidad de Salamanca. ⁵Servicio de Traumatología, Hospital Universitario de Salamanca

El estudio del microambiente hematopoyético o estroma medular es fundamental para el control de la hematopoyesis. Estudios previos de nuestro grupo han demostrado que la adición de células stem mesenquimales (CSM) sanas repara el daño en el estroma producido por la quimioterapia mejorando así la hematopoyesis.

Objetivo: Analizar los mecanismos a través de los cuales la infusión de CSM sanas mejoran la hematopoyesis en un estroma dañado utilizando para ello un modelo *in vitro*.

Métodos: El modelo de daño en el estroma se realizó al tratar una capa adherente de CSM con etopósido (50 μ M) durante 48 horas. Para estudiar los mecanismos implicados en la reparación del estroma, dichos cultivos recibieron un segundo inóculo de CSM de donante sano (efecto directo) o bien sobrenadante de expansión de mesenquimales (efecto indirecto). En paralelo se realizaron cultivos control sin ninguna adición. A corto plazo (48 horas) y largo plazo (3 semanas) se estudió mediante inmunofluorescencia y western blot la expresión de SDF1 α y osteopontina sobre las CSM. Para estudiar el efecto sobre la hematopoyesis, se añadieron células CD34+ a los cultivos tratados que habían recibido o no un segundo inóculo de CSM mediante contacto directo o en placas transwell. Mediante CMF se analizó la viabilidad, proliferación, diferenciación y expresión de VLA4 y CXCR4 en las células hematopoyéticas.

Resultados: Tanto la expresión de osteopontina como de SDF1 α están alteradas tras dañar el estroma. La adición de CSM sanas o su sobrenadante reestablece su expresión. Además, en el caso de SDF1 α , se observan agrupaciones celulares que pueden responder a la formación de nichos y que se pierde en los cultivos tratados con etopósido.

El análisis de células hematopoyéticas muestra que la adición de CSM sanas mejora la capacidad de diferenciación y aumenta la expresión de CXCR4 y VLA4 cuando se añaden CSM sanas (Tabla 1).

Conclusión: Estos datos sugieren que la adición de CSM sanas mejora la hematopoyesis, actuando a través del eje SDF1 α /CXCR4 y aumentando la expresión de VLA4 en la población hematopoyética y osteopontina en la población mesenquimal.

Tabla 1. Expresión de VLA-4 y CXCR4 bajo distintas condiciones de cultivo.

| | | VLA-4 | | CXCR4 | |
|--------|---------------------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| | | Contacto directo | Paracrino | Contacto directo | Paracrino |
| 3 días | Control CD34+ | 24.2 | 13.1 | 4.3 | 4.4 |
| | Etopósido CD34 | 9.5 | 9.8 | 5.2 | 4.4 |
| | Etopósido CD34+/CSM | 15.9 | 7.9 | 5.1 | 5.1 |
| 5 días | Control CD34+ | 33.6 | 18.5 | 7.5 | 10.2 |
| | Etopósido CD34 | 16.3* | 15.4 | 5.4 | 6.3* |
| | Etopósido CD34+/CSM | 25.2 | 19.2 | 5.9 | 8.3 |

Resultados expresados como mediana del porcentaje de células que expresan VLA-4 y CXCR4.

*Significativamente bajo ($p < 0.05$) respecto a los controles.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ESQUEMAS CON LENALIDOMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EXTRAMEDULAR EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

CO-073

J.M. Calvo Villas, A. Alegre, M.T. Hernández, R. García-Sánchez, B. Íñigo, P. Giraldo, M. Zudaire, B. Gusmao, J.N. Rodríguez, C. Calle, G. Ramirez, J. Martínez, A. Oriol
Centros del Estudio del GEM/LEN/2010/01. Grupo GEM-PETHEMA

Fundamento y objetivo: Los resultados de la talidomida en el tratamiento del mieloma múltiple extramedular (ME) han sido decepcionantes, sin embargo el bortezomib ha demostrado alguna utilidad en esta entidad. Aunque datos preliminares apoyan la efectividad de la lenalidomida, su papel en el tratamiento del ME está actualmente por dilucidar. Se ha diseñado un estudio retrospectivo multicéntrico para evaluar la respuesta y toxicidad de los esquemas con lenalidomida en el tratamiento del ME.

Pacientes y métodos: Se incluyen 17 pacientes (pts) (edad mediana 67 años (54-87); 8 mujeres), entre Octubre 2007 y Febrero 2010, de 13 instituciones del grupo GEM/PETHEMA. La respuesta del MM se evaluó según criterios internacionales y la del plasmocitoma por exploración física e imágenes radiológicas. La toxicidad se clasificó con la escala de la OMS. En 9 pts la afectación extramedular fue extensión de un plasmocitoma óseo (cráneo (n=3), parrilla costal (n=4) y paravertebral (n=2), dos tuvieron nódulos subcutáneos y seis afectación visceral (hígado (n=2), pulmón y riñón (n=1), tejido periorbitario (n=1), cavum (n=1), y pleura (n=1). Ocho casos (47%) habían recibido algún tratamiento para el ME previo a la lenalidomida. La mediana desde el tratamiento inicial del MM a la lenalidomida fue 34 meses (5-251). La mediana de líneas de tratamiento previas fue 3 (1-8), incluyendo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en 3 pts y bortezomib en 16 (94.4%). Doce pts recibieron el esquema trisemanal de lenalidomida (25 mg/día) y dexametasona (40 mg/día oral de 1 a 12 dosis/ciclo) y 5 recibieron otros esquemas. En el 29,4% se redujo la dosis de lenalidomida por toxicidad o intolerancia al fármaco.

Resultados: La mediana de duración del tratamiento fue 3,2 meses (1-15). Se observó respuesta global en 66,7% de pts (25% con respuesta completa RC). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 46 días (rango 19-363). En ocho (47%) desapareció el plasmocitoma extramedular y en 3 se redujo el tamaño. El 73,3% de los que recibieron bortezomib respondieron a lenalidomida. La mediana de seguimiento fue 4 meses (1-16), la mediana de supervivencia global no se ha alcanzado todavía. Actualmente, trece pts están vivos y 10 continúan recibiendo terapia. Solo uno de los 11 que respondieron ha recaído. El perfil de toxicidad (grado 3/4) fue: trombopenia, 5 (29,4%); anemia, 5 (29,4%) y neutropenia, 5 (29,4%).

Conclusiones: Los esquemas con lenalidomida pueden ser una alternativa prometedora en pacientes con MM muy tratados con enfermedad extramedular. Estos resultados preliminares requieren mayor seguimiento y confirmación en estudios prospectivos.

EL IMPACTO DE LA REMISIÓN INMUNOFENOTÍPICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE EDAD AVANZADA NO CANDIDATOS A TRASPLANTE EN LA ERA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

CO-074

B. Paiva, M.^{B.} Vidiales, M.^{A.} Montalbán, J. Martínez, A. Oriol, E. Redondo, M.^{V.} Mateos, N.C. Gutiérrez, L. López-Corral, R. García-Sanz, J.J. Pérez, A. Martín, M.^{J.} Terol, Y. González, M.A. Echebeste, J. Hernández, F. de Arriba, R. de Paz, J. Blade, J.J. Lahuerta, A. Orfao, J.F. San Miguel
Hospital Universitario de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer (CIC, IBMCC USAL-CSIC)

Fundamentos: Diferentes trabajos han demostrado el valor clínico de los estudios de enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con mieloma múltiple (MM) tratados con terapia convencional y auto-trasplante. Sin embargo, no existe información en el contexto de nuevos fármacos y/o pacientes de edad avanzada.

Métodos: Hemos evaluado de modo prospectivo la frecuencia y el valor pronóstico de la obtención de remisión inmunofenotípica (ausencia de células plasmáticas mielomatosas con un límite de sensibilidad de 10-5) mediante citometría de flujo en 153 pacientes con MM incluidos en el protocolo GEM2005>65 años [inducción con Bortezomib/Melfalán/Prednisona (VMP, n=79) o Bortezomib/Talidomida/Prednisona (VTP, n=74)] analizada tras terapia de inducción.

Resultados: De los 153 pacientes analizados, 34 (22%) alcanzaron remisión inmunofenotípica (EMR-) tras inducción, sin diferencias significativas entre las ramas de tratamiento VMP vs. VTP (24% vs 19%, p=.4). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años fue significativamente superior en casos EMR- vs EMR+ (97% vs 44%, p<.001), situación que se mantenía cuando se analizaron los 48 pacientes que habían alcanzado una remisión completa (RC) por inmunofijación (IFE) (SLP, p=.03 y SG, p=.06). Así, una mayor calidad de respuesta se asocia a una supervivencia más larga, con tasas de SLP a 3 años de 97%, 70%, 45% y 0% para pacientes en remisión inmunofenotípica, RC, RC1-IFE+ o respuesta parcial (RP), y enfermedad estable, respectivamente (p<.001). El análisis multivariante identificó el estatus de EMR por CMF tras inducción como el factor pronóstico independiente más relevante para la SLP (RR=9,6, p=.03), mientras la obtención de RC no se seleccionó en el modelo. Finalmente, analizamos la cinética de respuesta en un grupo de 30 pacientes con resultados discordantes entre EMR y IFE (8 casos EMR-IFE+ y 22 EMR+IFE-), encontrando que en los 8 casos EMR-IFE+ (100%) el componente monoclonal desapareció en evaluaciones secuenciales posteriores, mientras que en el grupo EMR+IFE- se observó una tendencia a una reaparición del componente monoclonal (7/22, 32%).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran el valor de la evaluación de EMR por CMF en pacientes mayores con MM, con una supervivencia claramente superior para los casos EMR- respecto a los pacientes en RC con IFE-. Por tanto, ya en la era de los nuevos fármacos, alcanzar remisiones inmunofenotípicas debe ser también un objetivo en el MM de edad avanzada.

LA ALTERACIÓN PROGRESIVA DE LA DISTRIBUCIÓN DE CÉLULAS NORMALES Y NEOPLÁSICAS QUE COMPITEN POR NICHOS MEDULARES ASOCIADOS AL SDF-1 PUEDE SER UN FACTOR RELEVANTE EN LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LAS GMSI AL MIELOMA

CO-075

B. Paiva, M. Pérez-Andrés, M.^{B.} Vidiales, J. Almeida, N. de las Heras, M.^{V.} Mateos, L. López-Corral, N.C. Gutiérrez, J. Blanco, A. Oriol, M.T. Hernández, F. de Arriba, A. García de Coca, M.^{J.} Terol, J. de la Rubia, Y. González, A. Martín, A. Sureda, M. Schmidt-Hieber, H.E. Johnsen, J.J. Lahuerta, J. Blade, J.F. San Miguel, A. Orfao
Hospital Universitario de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer (CIC, IBMCC USAL-CSIC), Salamanca

Fundamentos: La disminución porcentual de células plasmáticas normales (CP-N) dentro del compartimento de CP de la médula ósea (MO) es un factor pronóstico en gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI), mieloma quiescente (MMq), y mieloma sintomático (MM). El eje SDF1/CXCR4 es clave en la migración y supervivencia de las CP-N, pero también de células stem hematopoyéticas CD34+ (CSH), precursores linfoides B (pro-B y pre-B) y CP monoclonales (CP-M), por lo que es probable que estas poblaciones compitan por los mismos nichos en la MO. Sin embargo, no se ha investigado hasta la fecha la distribución medular y periférica de estas poblaciones tanto en el MM como en las GMSI y MMq, a pesar de que la presencia de citopenias es un hallazgo común en los pacientes con MM con una elevada carga tumoral.

Métodos: Hemos investigado por citometría de flujo la distribución y características fenotípicas de las poblaciones celulares que comparten nichos de MO asociados al eje SDF1/CXCR4 en MO y sangre periférica (SP) de pacientes con GMSI (n=60), MMq (n=47) y MM (n=87) al diagnóstico, además de pacientes con MM tras auto-trasplante (n=12), empleando como controles individuos sanos con más de 60 años (n=36).

Resultados: Como era previsible, el número de CP-M aumenta progresivamente, tanto en la MO (p<.001) como en la SP (p<.001) desde los pacientes con GMSI y MMq hasta los MM. Por otro lado, las CP-M de SP presentaban un fenotipo ligeramente más inmaduro comparadas con las CP-M de MO. Particularmente interesante es el hallazgo de que el aumento progresivo del número de CP-M desde las GMSI al MM se asocia a una disminución progresiva del número de CP-N (p<.001), linfocitos pro-B (p=.001), pre-B (p=.001) y CSH (p=.001) en la MO y con un incremento paralelo de estas poblaciones en SP. Sin embargo, la evaluación en el día 100 post-trasplante en pacientes con MM mostraba una distribución de estas poblaciones en MO y SP similar a la observada en individuos sanos. Esta hallazgos sugerían una ventaja de las CP-M en la competición por los nichos de MO compartidos con otros tipos celulares, lo que se confirmó en un modelo ex-vivo representativo de migración (Transwell®) con distintas concentraciones de SDF1, en el que observamos que las CP-N, los precursores linfoides B y las CSH eran capaces de revertir la tasa de migración de las CP-M en los pacientes con GMSI y MMq, pero no en los casos de MM.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren un importante papel del eje SDF1/CXCR4 en el desplazamiento progresivo de las CP-N, precursores linfoides B y CSH por las CP-M, lo que podría contribuir a la transformación de entidades pre-malignas como las GMSI y MMq a MM sintomático.

LAS CÉLULAS MADRE MIELOMATOSAS PODRÍAN ENCONTRARSE EN UNA POBLACIÓN CON FENOTIPO INMADURO CD138^{low} QUE TIENE MAYOR CAPACIDAD CLONOGÉNICA Y TUMORIGÉNICA

CO-076

T. Paino¹, B. Paiva², E.M. Ocio^{1,2}, M. Garayoa¹, L. San Segundo¹, D. Fernández¹, A. García-Gómez¹, L.I. Sánchez-Abarca³, A. Pandiella¹, J.F. San Miguel^{1,2}
¹Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC-CSIC. Universidad de Salamanca.
²Hospital Universitario de Salamanca

Fundamento y objetivos: La existencia y las características de la célula madre del Mieloma Múltiple (MM) es un tema no esclarecido por el momento. Por ello, en el presente trabajo se han planteado dos objetivos: 1) identificar y caracterizar en las líneas de MM la posible existencia de una población minoritaria que pudiera corresponder a la célula madre y 2) partiendo de la hipótesis de que los plasmocitomas en ratones inmunodeprimidos se generan a partir de las células madre implantadas; estudiar el fenotipo, las características clonogénicas y la sensibilidad a fármacos de las células mielomatosas antes y después de promover plasmocitomas en ratones SCID.

Métodos: Se han estudiado varias líneas de MM (MM1S, MM1R, RPMI 8226, RPMI-LR5, U266, U266-LR7, U266-Dox4 y NCI-H929) así como los plasmocitomas que algunas de ellas promovieron mediante inyección en ratones SCID. El fenotipo se realizó mediante análisis multiparamétrico en citómetro de 8 colores FACSCanto, analizándose los marcadores CD19, CD20, CD22, CD27, CD28, CD38, CD40, CD43, CD45, CD56, CD117, CD138 y FMC7. Para estudiar la capacidad clonogénica se empleó el cultivo in medio semisólido, Methocult. El análisis de la expresión de aldehído deshidrogenasa (ALDH) se realizó con el kit Aldefluor. Los ensayos de sensibilidad a fármacos se realizaron mediante el método del MTT.

Resultados: Las líneas de MM presentan un fenotipo heterogéneo aunque comparten la expresión de los marcadores CD38, CD138 y CD28. Se observó en todas las líneas la presencia de una población minoritaria fenotípicamente inmadura, CD138^{low}, aunque negativa para los marcadores CD19, CD20 y CD27 y que, respecto a la población CD138^{high}, no presentó mayor nivel de expresión de la enzima ALDH, asociada a la resistencia farmacológica de la célula madre. Estos datos discrepan de trabajos previos en los que se atribuye a la célula madre de mieloma características de linfocito B. En la línea RPMI destacó la presencia de una población minoritaria (< 1%) CD138^{high}CD20⁺.

Los plasmocitomas generados a partir de RPMI 8226 y MM1S mostraron un fenotipo más inmaduro que la propia línea, con menor nivel de CD138. Además, las células extraídas de dichos tumores presentaron mayor capacidad de autorrenovación que la línea original al ser más clonogénicas en ensayo de colonias y tener mayor capacidad tumorigénica in vivo en trasplantes secundarios y fueron más resistentes al tratamiento con melfalán y dexametasona.

Conclusiones: Los resultados obtenidos sugieren que la célula de mieloma con características clonogénicas podría ser una célula plasmática con fenotipo más inmaduro y no demuestran la existencia de un precursor linfocito CD138-CD19+CD20+.

SIGNIFICADO CLÍNICO Y BIOLÓGICO DE LA EXPRESIÓN DE CD81 EN MIELOMA MÚLTIPLE

CO-078

B. Paiva, M.²B. Vidriales, N. Gutiérrez, M.²A. Montalbán, A. Oriol, J. Martínez, M.²V. Mateos, L. López-Corral, R. García-Sanz, J.J. Pérez, M.²E. Sarasquete, J. García Laraña, F. de Arriba, L. Palomera, M.²A. Echebeste, M.²J. Terol, R. de Paz, A. Martín, J. Hernández, Y. González, J. Blade, J.J. Lahuerta, A. Orfao, J.F. San Miguel
 Hospital Universitario de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer (CIC, IBMCC USAL-CSIC). Salamanca

Fundamentos: En el mieloma múltiple (MM) la expresión de CD19 en células plasmáticas mielomatosas (CP-MM) en el momento del diagnóstico es poco frecuente (4%), y se correlaciona con un pronóstico adverso. La expresión de CD19 es regulada por CD81, una tetraspanina involucrada en mecanismos de proliferación celular. Sin embargo, existe por el momento muy poca información sobre el valor de los estudios fenotípicos o genómicos de la expresión de CD81 en MM.

Métodos y pacientes: Hemos analizado, en el momento del diagnóstico, la expresión de CD81 por citometría de flujo (CMF) en 36 pacientes con mieloma quiescente (MMq) y 229 MM sintomáticos tratados de modo uniforme según el protocolo GEM2005>65. En un subgrupo de pacientes (23 MM) se realizaron estudios de expresión génica (PEG) sobre CP separadas con métodos inmunomagnéticos.

Resultados: Hemos detectado expresión de CD81 en 15/36 (42%) y 90/229 (39%) pacientes con MMq y MM, respectivamente. En cuanto al valor pronóstico, los MMq CD81+ presentaban un tiempo hasta la progresión a enfermedad activa significativamente inferior (p=.04) que los casos CD81-. Igualmente, los pacientes con MM CD81+ presentaban menores tasas de remisión completa (p=.01), y una supervivencia libre de progresión (SLP, p<.001) y supervivencia global (p=.03) disminuidas respecto a los casos CD81-. El análisis multivariante para SLP en MM mostró que la expresión de CD81 (RR=2.2, p=.02) y las alteraciones citogenéticas de alto riesgo (RR=3.0, p=.008) tenían valor pronóstico independiente. Además, cuando comparamos los casos CD81+ con los CD81- tanto en el MMq como en MM observamos en los pacientes CD81+ mayor expresión de CD19 (13% vs 0%, p=.08 y 7% vs 1%, p=.01, respectivamente) y más proliferación (% de CP-MM en fase S: 1.4% vs 0.8%, p=.09 y 1.4% vs 0.9%, p=.003, respectivamente). En relación a los estudios de PEG, se observó una correlación significativa entre la expresión de CD81 por CMF y la cantidad de RNAm del gen CD81 (R2=803, p<.001), y también que los pacientes CD81+ por CMF presentaban niveles de expresión de SYK (P=.02) y CD79a (p=.03) significativamente superiores, mientras que el gen BLIMP1 se encontraba disminuido (p=.05).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran la existencia de una correlación en la expresión fenotípica y genómica de CD81 en CP-MM, con asociación de los casos CD81+ por CMF con un perfil genómico de linfocitos B en estadio proliferativo del centro germinal, que se traduce clínicamente en un impacto pronóstico adverso tanto en MMq como en MM.

LOS REORDENAMIENTOS DH-JH EN EL MIELOMA MÚLTIPLE SE ASOCIAN CON SOBREEXPRESIÓN DE CASP8 Y NADK Y PEOR SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

CO-077

E. Fernández-Rodríguez¹, J.J. Lahuerta², P. Martínez-Sánchez³, M.V. Mateos⁴, J. Blade⁵, J. Besiduch⁶, J. Baragán⁷, E. Conde⁸, M. Canales⁹, A. Alegre¹⁰, J. García-Laraña¹¹, M.T. Hernández¹², R. Martínez¹³, J.F. Tomás¹⁴, J. San Miguel¹⁵, J. Martínez-López¹⁶; en representación del Grupo Español de Mieloma y Fundación PETHEMA
¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ²Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ³Hospital Clínic, Barcelona. ⁴Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca. ⁵Hospital Universitario Son Llàtzer, Mallorca. ⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁷Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁸Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ¹⁰Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ¹¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ¹²Centro Oncológico MD Anderson Internacional

Objetivos: 1) Determinar el valor pronóstico de la presencia de reordenamientos DH-JH del gen IGH al diagnóstico en pacientes con MM de nuevo diagnóstico. 2) Correlacionar la presencia de reordenamientos DH-JH con otras variables clínicas biológicas. 3) Determinar el perfil de expresión génica diferencial de los pacientes con reordenamiento DH-JH.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 334 pacientes diagnosticados de MM todos ellos incluidos en dos ensayos clínicos del grupo GEM: GEM2000(n=172) y GEM2005 (n=162). La presencia de DH-JH se determinó en muestras de ADN genómico mediante PCR cualitativa fluorescente. Para los estudios de expresión génica se purificaron células plasmáticas de 66 pacientes incluidos en el GEM2005. Se estudio la expresión de 96 genes candidatos seleccionados bajo criterios clínicos y biológicos referidos en bibliografía mediante PCR cuantitativa en tiempo real utilizando Taqman Low density Array. Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo mediante las curvas Kaplan-Meier (test log-rank). Se realizó un análisis multivariante de regresión de Cox junto con un estudio de regresión logística para valorar las variables asociadas a la presencia de reordenamientos DH-JH.

Resultados: En los pacientes con reordenamientos DH-JH la SLP fue inferior (P=0.001). No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (SG) entre ambos grupos de enfermos (P=0.6). La presencia de reordenamientos DH-JH fue la única variable entre las estudiadas con efecto en la SLP (OR=2.086 (IC-95%: 1.262-3.450) P=.004). Al comparar los perfiles de expresión génica se encontró una relación entre los grupos con DH-JH y sobreexpresión de CASP8 (rango promedio: 34 vs 21.42, P=0.03) y, NADK (rango promedio: 36 vs 25, P=0.01); las correlaciones con sobreexpresión de DKK-1, UBE2C y TP53 se encuentra en el límite de la significación estadística.

Conclusiones: La presencia de reordenamientos DH-JH al diagnóstico se asocia con peor SLP y sobreexpresión de los genes CASP8 y NADK.

Financiado por la Fundación Española de Hematología y Hemoterapia.

LINFOMAS II

COMPARACIÓN DE CUATRO ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LINFOMA T PERIFÉRICO

CO-080

G. Gutiérrez-García¹, A. García-Herrera², A. Martínez³, N. Villamor², J. Rovira¹, A. Martínez¹, L. Colomo², X. Setoain³, S. Rodríguez², E. Giné¹, E. Campo², A. López-Guillermo¹

Servicios de ¹Hematología, ²Patología, ³Medicina Nuclear y ⁴Radiología. Hospital Clínic. Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer. Barcelona

Fundamento y objetivo: El LTP comprende un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides de mal pronóstico. Se han descrito diferentes índices pronósticos en LTP: "International Prognostic Index" (IPI), el "Prognostic International Index" (PII), modificado por Went et al. [mPTT] y "International PTCL Project score" [IPTCLP]. Aunque todos ellos tienen capacidad predictiva, no se han comparado entre sí. El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínico-biológicas de los pacientes con LTP en una sola institución, aplicar los índices pronósticos y realizar una comparación entre ellos.

Pacientes y métodos: 121 pacientes (77M/36F); edad mediana, 53 años diagnosticados de LTP en una sola institución entre 1990 y 2008. La distribución según el tipo histológico fue la siguiente: LTP "no especificado" (LTP-NOS) 56 (47%), anaplásico (ALCL) 21 (17%), angioimmunoblástico 19 (16%), T/NK 15 (12%), hepatoesplénico 7 (6%) y panículo subcutáneo 3 (2%). Los pacientes con ALCL se analizaron por separado dado su particular pronóstico. La mediana de seguimiento fue de 3,9 años (extremos 0,1 a 15,5); Las características de los pacientes incluyeron: Estado general (EG) >1, 40%; estadio III-IV, 81%; afectación de médula ósea (MO), 39%; afectación extraganglionar, 76%; LDH elevada, 56%; recuento plaquetario <150x10⁹/L, 28% y 56 (72%), 91 pacientes (91%) recibieron quimioterapia (QT) con anticiclínicos, incluyendo 21 pacientes (21%) que recibieron dosis altas de QT y un trasplante como parte de la primera línea de tratamiento. Las variables utilizadas para calcular los diferentes índices fueron las previamente establecidas: IPI [edad, EG, LDH, estadio y afectación extraganglionar], PII [edad, EG, LDH y MO], IPTCLP [edad, EG y recuento plaquetario] y mPTT [edad, EG, LDH y Ki-67].

Resultados: La distribución de los pacientes según el grupo de riesgo, la tasa de respuesta completa (RC) y la supervivencia global (SG) se detallan en la Tabla. En el análisis estadístico, en la regresión logística el IPI (riesgo bajo frente a intermedio/alto) fue el índice que mejor predijo la RC. Un análisis multivariante que incluyó los 4 índices (IPI, PII, IPTCLP and mPTT) fue realizado para seleccionar el mejor índice predictor de la SG, siendo IPTCLP (riesgo bajo frente a intermedio/alto) la variable más importante (RR=3,52; p<0,0001). Estos resultados fueron similares cuando el subgrupo de LTP-NOS se analizó individualmente.

Conclusiones: Todos los índices demostraron su utilidad para predecir el pronóstico de los pacientes con LTP, pero IPTCLP demostró ser el índice más significativo.

| Índices pronósticos | N (%) | RC (%) | SG a 5 años (%) |
|------------------------|---------|--------|-----------------|
| Serie | 100 | 36 | 25 |
| IPI | | | |
| Bajo riesgo | 25 (25) | 36 | 45 |
| Riesgo intermedio/bajo | 23 (23) | 33 | 28 |
| Riesgo intermedio/alto | 30 (30) | 17 | 21 |
| Riesgo alto | 22 (22) | 14 | 0 |
| PII | | | |
| Bajo riesgo | 16 (16) | 25 | 75 |
| Riesgo intermedio/bajo | 26 (26) | 31 | 26 |
| Riesgo intermedio/alto | 35 (35) | 33 | 17 |
| Riesgo alto | 23 (23) | 11 | 0 |
| IPTCLP | | | |
| Bajo riesgo | 29 (29) | 31 | 58 |
| Riesgo intermedio/bajo | 44 (44) | 52 | 15 |
| Riesgo intermedio/alto | 20 (20) | 14 | 5 |
| Riesgo alto | 7 (7) | 3 | 0 |
| mPTT* | | | |
| Riesgo bajo | 24 (58) | 57 | 38 |
| Riesgo intermedio | 8 (20) | 7 | 0 |
| Riesgo alto | 9 (22) | 36 | 0 |

*mPTT disponible en 41 casos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON CORTA Y LARGA SUPERVIVENCIA: UN ANÁLISIS POBLACIONAL RETROSPECTIVO BASADO EN UNA SERIE DE 1.155 CASOS DEL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

CO-079

T. Baumann, A. Pereira, A. López-Guillermo, F. Bosch, P. Abrisqueta, M. Aymerich, N. Villamor, M. Rozman, E. Campo, A. Urbano-Ispizua, E. Montserrat
 Instituto de Hematología y Oncología, Departamento de Hematología y Centro de Diagnóstico Biológico y Anatomía Patológica, Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona

Objetivos: El análisis de factores pronósticos en cáncer se basa en métodos actuariales sobre pacientes en los que el evento a estudiar aún no se ha producido. Una alternativa es restringir el análisis a los pacientes de los que tenemos información cierta sobre la ocurrencia o no del evento tras un periodo de seguimiento predeterminado. El objetivo de este estudio ha sido comparar las características clínico-biológicas de dos grupos de enfermos afectados de LLC con supervivencia claramente diferenciada. Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo monocéntrico de 1155 pacientes diagnosticados de LLC entre 1960 y 2010; mediana de seguimiento: 10,6 años. De forma arbitraria, se definieron dos grupos de pacientes: 1. Bajo riesgo: supervivencia global (SG) >10 años sin necesidad de tratamiento; 2. Alto riesgo: muerte antes de transcurridos 3 años desde el diagnóstico.

Resultados: Se identificaron 49 pacientes con un riesgo bajo y 187 con un riesgo alto. En la tabla se detallan las principales características que diferenciaron a los dos grupos. Los pacientes del grupo de alto riesgo eran con más frecuencia varones y de mayor edad al diagnóstico. Asimismo se observó una diferencia significativa en cuanto al grado de la extensión de la enfermedad, la infiltración medular, la cifra de linfocitos en sangre periférica, el grado de anemia y cifras séricas de LDH y beta2-microglobulina. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos respecto a la expresión de ZAP70 ni respecto a la presencia de la delección 13q.

Conclusiones: La identificación de grupos de pacientes con LLC y pronóstico claramente diferenciado, tomando como base la observación de los eventos ocurridos realmente a lo largo de un prolongado periodo de tiempo, debiera de servir para estudios pronósticos prospectivos de las variables así identificadas, así como para estudios moleculares de alta definición de los marcadores biológicos más relevantes.

| | SG > 10 años n=49 | SG < 3 años n=187 | P |
|---|----------------------|----------------------|--------|
| Edad (media ± DS) | 61 (9) | 70 (12) | <0,001 |
| Sexo masculino (%) | 45 | 62 | 0,03 |
| Rai III/IV (%) | 0 | 35 | <0,001 |
| Binet C (%) | 0 | 32 | <0,001 |
| Patrón difuso biopsia medular (%)* | 3 | 24 | <0,001 |
| Linfocitos (media ± DS) x10 ⁹ /L | 13,5 (9,1) | 60,6 (84,2) | <0,001 |
| Hb (media ± DS) (g/dL) | 14,1 (1,3) | 12,2 (5,8) | <0,001 |
| LDH elevada (%) | 0 | 32 | <0,001 |
| β2-microglobulina (media ± DS) (mg/L) * | 2,2 (2,0) | 4,2 (2,2) | <0,001 |
| ZAP70 (media ± DS) * | 9,1 (12,5) | 20,2 (21,0) | NS |
| CD38 (media ± DS) * | 13,6 (23,8) | 47,2 (38,4) | 0,005 |
| Citogenética * | | | |
| delección 13q (%) | 56 | 68 | NS |
| delección 11q (%) | 0 | 0 | --- |
| trisomía 12 (%) | 0 | 26 | 0,002 |
| delección 17p (%) | 0 | 18 | 0,01 |

* Se dispón de siguiente número de pacientes: Biopsia medular=184, β2-microglobulina = 102, ZAP70= 72, CD38= 51, citogenética= 57

EL EFECTO CITOTÓXICO DE ACADESINA EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA ES INDEPENDIENTE DEL ESTADO MUTACIONAL DE LAS INMUNOGLOBULINAS Y DE LA EXPRESIÓN DE ZAP-70

CO-081

S. Pairet, A. Ferrer, E. Abella, M.^oC. Vela, R. Longarón, C. Campàs, M. de Frias, A. Pons, B. Espinet, C. Besses, S. Serrano, B. Bellosillo
 Servicios de Patología y Hematología. Hospital del Mar. Barcelona. ADVANCELL-Advanced in vitro cell technologies. Barcelona

Introducción: El precursor de biosíntesis de nucleótidos acadesina o 5-aminoimidazol-4-carboxamido (AICA) ribosida induce apoptosis en células B de leucemia linfática crónica (LLC), y otras enfermedades linfoproliferativas. Este efecto es selectivo para células B, al menos in vitro, sin embargo, no se ha analizado si es dependiente de variables pronósticas como la expresión de ZAP-70, el estado mutacional de los genes IgVH, o las alteraciones citogenéticas.

Objetivo: Correlacionar el efecto citotóxico ex vivo de acadesina en células de pacientes diagnosticados de LLC con las variables de valor pronóstico conocidas: ZAP-70, estado mutacional de IgVH y alteraciones citogenéticas.

MÉTODOS: Se incubaron células de 61 pacientes de LLC ex vivo con acadesina (0,2, 0,5 y 1mM) durante 24 horas. La viabilidad celular se determinó por citometría de flujo mediante marcaje con Anexina V-FITC y DAPI combinados con CD19-PE y CD3-PerCP. Las células se consideraron sensibles al fármaco cuando la disminución de su viabilidad fue igual o superior al 15% respecto a la viabilidad de las células control. El estado mutacional de los genes IgVH se determinó por secuenciación directa y análisis con el software V-QUEST de la base de datos IMGT. Las muestras que diferían en un porcentaje inferior al 2% de la secuencia consenso se consideraron no mutadas. La expresión de ZAP-70 se cuantificó por citometría de flujo (punto de corte:20%) y las alteraciones citogenéticas asociadas con LLC (trisomía 12, del13q, del17p y del11q) fueron estudiadas mediante FISH.

Resultados: La incubación ex vivo con acadesina (0,2mM) de las células de LLC durante 24h produjo un efecto citotóxico significativo (> 15%) en 31 de 62 pacientes (50%). Concentraciones más altas del fármaco (0,5mM y 1mM) indujeron un efecto citotóxico significativo en 57 de 62 pacientes (91,4%) y en 61 de 62 pacientes (98%), respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre los casos no mutados (n= 20) y mutados (n= 37) o entre los casos ZAP-70 positivos (n= 24) y negativos (n= 34). 3 casos que presentaban delección de 17p como única alteración citogenética resultaron sensibles al tratamiento con acadesina a todas las concentraciones, de acuerdo con estudios publicados previamente que demuestran que el efecto apoptótico inducido por acadesina es independiente de p53.

Conclusiones: Acadesina induce apoptosis en células B de LLC independientemente de la expresión de ZAP-70 y el estado mutacional de IgVH.

LA QUINASA ROCK: ¿UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA?

CO-082

C. Cuesta Mateos¹, M. Alfonso Pérez¹, S. Guasch Vidal¹, A. Beltrán Núñez¹, V. Gómez García de Soria², J. Loscertales², J.M. Zapata³, C. Muñoz Calleja¹
 Servicios de ¹Inmunología y ²Hematología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Objetivo: La Leucemia Linfática Crónica de células B (LLC) se caracteriza por una infiltración diseminada de células tumorales en médula ósea y órganos linfoides secundarios (OLS). Estos OLS proporcionan microambientes de supervivencia para las células de LLC que pueden así escapar a las terapias citotóxicas contribuyendo a la progresión de la enfermedad.

En este sentido, el receptor de quimioquinas CCR7 y sus ligandos, las quimioquinas CCL19 y CCL21, parecen jugar un papel esencial en la entrada de las células de LLC en los OLS. Nuestro grupo ha demostrado que células de LLC de pacientes con linfadenopatía crónica migran más eficientemente a los ligandos de CCR7, siendo la vía de la pequeña GTPasa RhoA-ROCK-MLC una de las vías implicadas.

Uno de los inhibidores químicos de ROCK (la molécula efectora de RhoA) es Fasudil, usado en la actualidad para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y para mejorar la capacidad cognitiva de las víctimas de infarto o de pacientes con Alzheimer. El presente trabajo se ha centrado en investigar el papel de Fasudil en las vías de señalización dependientes de CCR7 implicadas en migración y supervivencia celular de las células de LLC, en busca de nuevas aplicaciones en el campo de la oncohematología.

Métodos: Se realizaron estudios de quimiotaxis y de apoptosis en presencia de Fasudil y de los ligandos de CCR7. La activación de la GTPasa RhoA se estudió mediante ensayos de pull-down y el papel de la inhibición del Fasudil sobre los sustratos de Rho mediante ensayos de inmunoblot.

Resultados: La actividad quimiotáctica inducida por los ligandos de CCR7 en células de LLC se redujo significativamente en presencia de Fasudil. Esta inhibición tiene lugar a través del bloqueo de la vía Rho/ROCK/MLC como se ha demostrado con ensayos de inmunoblot en los que se constató que Fasudil inhibe la fosforilación de MLC inducida por CCL19 o CCL21. Para descartar que la inhibición de la migración fuera debida a un efecto tóxico se realizaron experimentos de viabilidad celular en presencia de Fasudil a 24, 48 y 96 horas que demostraron que la viabilidad de las células tratadas con Fasudil es equiparable a la de las células sin tratar.

Conclusión: Estos resultados sugieren que los inhibidores de la vía RhoA/ROCK/MLC pueden tener una aplicación terapéutica en la LLC-B ya que se bloquearía la entrada de las células de LLC en los nichos de supervivencia, haciéndolas más sensibles a la terapia de elección empleada. Pretendemos explorar esta posibilidad en ensayos preclínicos en un modelo murino de la enfermedad utilizando Fasudil como agente único o en combinación con agentes terapéuticos de primera elección como Fludarabina, Ciclofosfamida o Rituximab.

UTILIDAD CLÍNICA DE 4 ALGORITMOS INMUNOHISTOQUÍMICOS PARA DEFINIR EL ORIGEN CENTROGERMINAL (CG) Y NO-CG DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

CO-084

C. Gutiérrez-García, T. Cardesa, L. Colomo, A. Martínez-Trillos, E. González-Barca, S. Mercadal, J.M. Ribera, A. Salar, L. Escoda, J. Rovira, E. Gainza, N. Villamor, L. Arenillas, A. Martínez-Pozo, E. Campo, A. López-Guillermo
 Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB)

Fundamento y objetivo: Los estudios de expresión genotípica (GEP) han permitido correlacionar el origen del LDCCG (CG frente a ABC) con la supervivencia. Sin embargo, las técnicas de GEP no son aplicables a la práctica clínica asistencial. Mediante la inmunohistoquímica (IHQ) se puede remedar los GEP. El objetivo del estudio fue aplicar los algoritmos de IHQ a la serie de pacientes del GELCAB, a fin de analizar su correlación con las características iniciales, la respuesta terapéutica y el pronóstico de los pacientes.

Pacientes y métodos: De una serie de 478 pacientes con LDCCG de varios centros del GELCAB diagnosticados entre 2002 y 2006, se seleccionaron 157 (64V/36M; edad mediana, 65 años) con material histológico disponible para aplicar los algoritmos de IHQ. Los pacientes se hallaban en un estadio avanzado en 94 casos (60%), con afectación de MO en 46 casos (29%) e IPI de riesgo intermedio/alto o alto en 74 casos (47%). Todos ellos recibieron poliquimioterapia (PQT) con rituximab. La mediana de seguimiento fue de 4,3 años (extremos 0,2 a 9,67). Se realizó un panel de anticuerpos que incluyó CD20, CD79a, CD10, IRF4/MUM1, bcl-6, bcl-2, GCET1 y FOXP1, y se aplicaron los 4 algoritmos según las publicaciones originales: Hans (CD10, bcl-6 y MUM1), Colomo (MUM, bcl-6 y CD10), Choi (GCET1, MUM1, CD10, FOXP1 y bcl-6) y Muris (MUM1 y CD10). Se dispuso de estudios de GEP en 26 casos.

Resultados: En 102 de 116 casos (88%) los 4 algoritmos mostraron igual origen (CG, 49 casos y no-CG, 53 casos). En los 26 pacientes con información de GEP, la correlación de los perfiles genotípicos y los diferentes algoritmos (Hans, Colomo, Choi y Muris) fue de 65%, 65%, 63% y 60% respectivamente. La distribución de los pacientes según el algoritmo, la tasa de respuesta completa (RC), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se detallan en la Tabla. Los grupos CG frente a no-CG no fueron útiles para determinar el pronóstico de los pacientes. En el estudio multivariante solo el IPI [riesgo bajo frente a intermedio y alto] (P=0,001; RR=0,21) y la expresión de bcl-2 [≤75% frente a >75%] (P=0,001; RR=0,47) fueron predictoras de la SG.

Conclusión: Es posible definir el LDCCG CG o no-CG en base a los algoritmos de IHQ, con buena correlación entre sí y con los datos de GEP. Sin embargo, tales agrupaciones no correlacionan con los datos clínicos ni con el pronóstico de los pacientes.

| Algoritmos | N (%) | RC N (%) | SLP a 5 años (%) | SG a 5 años (%) |
|---------------|-----------|-------------|---------------------|--------------------|
| Toda la serie | 157 (100) | 119 (76%) | 53 | 60 |
| Hans | | | | |
| CG | 71 (45) | 52 (73) | 50 | 60 |
| No-CG | 85 (55) | 67 (79) | 58 | 60 |
| Colomo* | | | | |
| CG | 60 (47) | 44 (73) | 49 | 61 |
| No-CG | 68 (53) | 53 (78) | 59 | 62 |
| Choi** | | | | |
| CG | 68 (49) | 50 (74) | 49 | 57 |
| No-CG | 72 (51) | 55 (76) | 54 | 63 |
| Muris*** | | | | |
| CG | 87 (57) | 63 (88) | 50 | 59 |
| No-CG | 65 (43) | 51 (78) | 57 | 63 |

*Colomo, **Choi y ***Muris se realizaron en 128, 140 y 152 casos respectivamente

PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT VIH-POSITIVOS NO PRESENTAN DIFERENCIAS EN TÉRMINOS DE RESPUESTA Y SUPERVIVENCIA COMPARADOS CON COHORTE DE PACIENTES VIH-NEGATIVOS

CO-083

A. Martínez-Trillos¹, G. Gutiérrez-García¹, E. Gainza¹, A. Valera², Ll. Colomo², J. Esteve¹, M. Rozman¹, E. Giné¹, A. Martínez², E. Campo², N. Villamor², A. López-Guillermo¹
 Servicios de ¹Hematología y ²Patología. Hospital Clínic. Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer. Barcelona

Fundamento y objetivo: El LB es un linfoma agresivo cuyas tasas de respuesta y supervivencia han mejorado sustancialmente con el uso de tratamientos intensivos y rituximab. Los pacientes HIV positivos frecuentemente desarrollan LB. El papel de la inmunoterapia en este grupo no está bien definido. El objetivo del presente estudio fue analizar las principales características clínicas de una serie de pacientes con LB en una sola institución y en particular estudiar la respuesta al tratamiento y la supervivencia según el estado de infección por el VIH.

Pacientes y métodos: Cuarenta y siete pacientes (35V/12F; edad mediana, 39 años) diagnosticados de LB, según los criterios de la OMS entre 1994 y 2009 en una sola institución. La mediana de seguimiento fue de 4,5 años (extremos 0,1 a 15). Los pacientes presentaban un estadio avanzado en 37 casos (79%), con afectación extranodal en 38 casos (81%) e IPI de riesgo intermedio o alto en 34 (72%). 21 pacientes (45%) eran VIH-positivos y 26 pacientes (55%) negativos. Todos los pacientes VIH-positivos recibieron tratamiento antirretroviral de alta afinidad. La mediana de linfocitos CD4+ en los pacientes VIH-positivos al momento del diagnóstico fue de 285 células/mL (extremos, 33 a 540). 23 pacientes (49%) fueron tratados con regímenes intensivos, incluyendo 20 pacientes (43%) que recibieron rituximab. Se analizaron las principales variables clínicas y evolutivas.

Resultados: La tasa de respuesta completa (RC), la mortalidad precoz (MP), la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), según el estado de infección por VIH se detallan en la tabla. El tratamiento (regímenes intensivos frente a quimioterapia convencional) predijo tanto SG (81% frente a 52%, p=0,009, respectivamente) y la SLP (77% frente a 40%, p=0,002 respectivamente). Sin embargo el estado de infección por VIH (negativo frente a positivo) no fue una variable predictora para la SG (61% frente a 71%, p=0,5 respectivamente) ni para la SLP (47 frente a 62%, p=0,7 respectivamente).

Conclusión: En la presente serie el estado de infección por VIH no predijo la supervivencia de los pacientes con LB.

TROMBOSIS E HIPERCOAGULABILIDAD II

IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS DETERMINANTES GENÉTICOS DE LOS NIVELES DE FACTOR VIII

CO-086

R. Pérez-Calleja¹, A. Rocañin¹, A. Buil¹, J.C. Souto², L. Almasy³, J. Fontcuberta², J.M. Soria¹
¹Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ²Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei de Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ³Population Genetics Department. Southwest Foundation for Biomedical Research. San Antonio, TX (USA)

Fundamentos: Los niveles de FVIII en plasma constituyen un importante factor de riesgo de enfermedad tromboembólica, recurrencia de trombosis venosa, infarto de miocardio y accidente cerebro vascular. Individuos con niveles elevados de FVIII (superiores a 150U/dL), que representan el 10% de la población, presentan un riesgo 6 veces superior de padecer eventos tromboticos que los individuos con niveles por debajo de este umbral. El mecanismo implicado en el aumento de los niveles de FVIII es desconocido. Se ha establecido que el nivel plasmático de FVIII presenta una heredabilidad del 60%, indicando la importancia de factores genéticos en su determinación.

Métodos: Para identificar los factores genéticos que pueden influir en los niveles plasmáticos de FVIII hemos realizado un Análisis de Ligamiento en todo el genoma (Whole Genome Scan) con 400 marcadores genéticos tipo microsatélite en los 398 individuos de la muestra GAIT. En las zonas con ligamiento significativo (LOD score >3) se ha refinado la búsqueda, usando los SNPs genotipados en el Genome-Wide Association Study (GWAS) en la misma muestra GAIT.

Resultados: El análisis de ligamiento ha detectado dos regiones, una en el cromosoma 2 (LOD score de 3,52; p=0.001) y otra en el cromosoma 3 (LOD score de 3,67; p=0.001), completamente ligadas a los niveles plasmáticos de FVIII. En la región de ligamiento del cromosoma 2 tenemos 768 SNPs, de los 317.000 que constituyen el GWAS, de los cuales 3 mostraron asociación con los niveles de FVIII. Los 3 SNPs mapan en el mismo gen.

Conclusiones: Estos resultados ponen de manifiesto la presencia de un gen, QTL (Quantitative trait locus), en esta zona del cromosoma 2 que está determinando la variabilidad de FVIII y que podría tener gran influencia en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y arterial.

ANÁLISIS FUNCIONAL DEL POLIMORFISMO C1418T DEL GEN DE LA TROMBOMODULINA Y SU ASOCIACIÓN CON EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

CO-085

S. Navarro, P. Medina, J. Corral, M. Ferrando, V. Martínez-Sales, A. Estellés, F. Ferrando, I. Alberca, V. Roldán, Y. Mira, A. Vayá, V. Vicente, F. España
 Hospital Universitario La Fe, Valencia. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Hospital Universitario de Salamanca

La trombomodulina (TM) es un anticoagulante que estimula la activación de la proteína C (PC) por trombina. El cambio A455V causado por el polimorfismo C1418T en el gen de la TM se ha asociado con tromboembolismo venoso (TEV), aunque los resultados son contradictorios. **Objetivo:** Analizar la funcionalidad del polimorfismo C1418T y su papel en el TEV. **Métodos:** Estudiamos los niveles de ARNm y TM en cultivos de células endoteliales de vena de 64 cordones umbilicales humanos (HUVEC), analizando tanto proteína soluble (TMs) en medio de cultivo, como unida a membrana (en los lisados celulares). También re-evaluamos, en función de la edad de los sujetos de estudio (punto de corte 45 años), la asociación de este polimorfismo con el riesgo de TEV observado en un estudio caso-control previo de 1173 pacientes con TEV y 1311 controles, en el que también determinamos niveles plasmáticos de TMs y PC activada (APC). **Resultados:** La frecuencia del alelo 1418T fue menor en pacientes que en controles en el subgrupo de individuos con edad <45 años (OR=0,58; IC95%=0,47-0,72) pero no en los de edad ≥ 45 años (1,03; 0,82-1,31). Destacamos la existencia de una correlación inversa entre los niveles de TMs y el número de alelos 1418T tanto en controles como en pacientes (P< 0,001) y, significativamente, la mediana de TMs fue mayor en pacientes que en controles (P< 0,001). En consonancia, el nivel de APC circulante fue menor en pacientes que en controles (P< 0,001) y, en controles, el nivel de APC tendía a ser mayor al aumentar el número de alelos 1418T (P=0,090). Los estudios funcionales en HUVEC confirman estos resultados, ya que al aumentar el número de alelos 1418T tendía a disminuir el nivel de TMs liberada al medio de cultivo de HUVEC (extrapolable a la TMs en plasma) (P=0,061) mientras que el nivel de TM unida a la membrana, obtenida de los lisados celulares (indicador de la TM funcional unida a la membrana in vivo), aumentó (P< 0,001). Este efecto no es debido a cambios transcripcionales ya que el nivel de ARNm en HUVEC portadoras del alelo 1418T fue similar al de las no portadoras (P=0,719). **Conclusiones:** Los datos indican que el alelo 1418T del gen de la TM se asocia con una reducción de TMs, tanto en plasma como en el medio de cultivo de HUVEC, y con un aumento en la TM de membrana. Los niveles similares de ARNm de TM en células con y sin el alelo 1418T descartan una mayor expresión génica responsable del aumento de TM de membrana, y sugieren que la variante 455Val (alelo 1418T), situada cerca del punto de corte de la proteína liberada al medio, pueda favorecer una mayor estabilidad de la TM en la membrana. Estos efectos funcionales justifican la mayor generación de APC y son compatibles con el menor riesgo de TEV que detectamos en los portadores de este alelo. El que el efecto protector solo se observe en individuos con una edad <45 años podría explicar la discrepancia de nuestros resultados con los de publicaciones previas que observan un efecto neutro del alelo, ya que dichos estudios se realizaron con sujetos de una edad significativamente mayor.

HS P509/006-10, RECAVA RD06/0014/0004 y RD06/0014/0039 y Fundación para la Investigación Hospital La Fe.

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO FACTOR GENÉTICO QUE INFLUYE PLEIOTRÓPICAMENTE EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y EN EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA

CO-087

J.C. Souto¹, D.A. Trégouët², A. Buil³, N. Saut¹, A. Martínez², M. Germain², S. López³, J. Fontcuberta¹, L. Almasy⁴, P. Morange⁵, J.M. Soria¹
¹Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei de Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ²INSERM UMRS 937. Université Pierre et Marie Curie. Paris (France). ³Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁴INSERM UMRS 626. Université de la Méditerranée. Marseille (France). ⁵Population Genetics Department. Southwest Foundation for Biomedical Research. San Antonio, TX (USA)

Fundamentos: El Índice de Masa Corporal (IMC) es un factor independiente de riesgo para el infarto de miocardio, la obesidad y la diabetes tipo 2. Además, existen pruebas epidemiológicas recientes que relacionan la obesidad y el IMC con el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Sin embargo, los datos actuales no permiten conocer si esta relación se debe a factores causales comunes de tipo genético. Ninguno de los múltiples loci genéticos asociados con la obesidad o el IMC se ha vinculado con la trombosis venosa.

Métodos: Con el objetivo de identificar los determinantes genéticos del IMC, hemos realizado un Genome-wide Association Study (GWAS) con 317.000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) distribuidos por todo el genoma y genotipados en los 398 individuos de las familias del Proyecto GAIT. Los SNPs que presentaron valores significativos de asociación con el IMC (p<0.00001) fueron replicados en la cohorte MARTHA (419 pacientes con trombosis venosa y 1.228 controles).

Resultados: Varios SNPs en una misma región del cromosoma 1 se asociaron con IMC, siendo el grado de significación más intenso de p=0.000007. Este mismo SNP mostró asociación significativa (p=0.026) con el riesgo de trombosis en la cohorte francesa. Un haplotipo concreto de esta región también se asoció con el riesgo de trombosis (OR 2.72, IC 1.7 - 4.2, p=0.00001). Tanto el SNP original como el haplotipo se encuentran en un mismo gen, previamente implicado en obesidad.

Conclusiones: Nuestros resultados identifican una región del genoma como determinante genético del IMC con un efecto pleiotrópico sobre el riesgo de trombosis venosa. La estrategia empleada supone un avance en el diseño del análisis genético de rasgos complejos (búsqueda genómica en un estudio familiar y replicación en un estudio de caso y controles en poblaciones de origen diferente). Este resultado pone de manifiesto, por primera vez, la base genética común entre obesidad y trombosis venosa, circunstancia que pueden tener una implicación clínica relevante.

Agradecemos: El trabajo se enmarca dentro del proyecto GALIA-Thromb parcialmente financiado por el Premio 25 Aniversario de la SETH.

INFLUENCIA DE LAS CONDICIONES PREANALÍTICAS EN EL ESTUDIO DE MICROPARTÍCULAS. CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE MICROPARTÍCULAS Y SU CAPACIDAD PROCOAGULANTE

CO-088

V. Vila, S. Navarro, V. Martínez-Sales, F. España, A. Estellés, J. Vallés, M. T. Santos, E. Réganon
Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: Las diversas condiciones preanalíticas utilizadas en el análisis de micropartículas circulantes (MPs) pueden explicar la variabilidad de resultados. Además, la correlación entre los niveles de MPs circulantes y su capacidad procoagulante no está bien establecida. **Objetivo:** Analizar la influencia de las condiciones preanalíticas en los niveles de MPs y en su actividad procoagulante y valorar la correlación entre el número y la actividad de las MPs. **Métodos:** Se analizaron muestras de 20 individuos sanos (50% mujeres) utilizando cuatro condiciones preanalíticas de obtención de plasma citratado rico en MPs (PRMPs): por única centrifugación a 1.500xg 30 min, a 4 °C (P1) ó 20 °C (P3); y por doble centrifugación a 2.500xg 10 min, a 4 °C (P2) ó 20 °C (P4). Las muestras se analizaron en plasma fresco (F) y después de congelarlo a -80 °C (C). El no de MPs totales se cuantificó por citometría de flujo (EPICS XL-Beckman Coulter) después de marcar los distintos PRMPs con anexinaV-FITC (TACS Annexin Kit, Trevigen). La actividad procoagulante del plasma se analizó mediante el ensayo de generación de trombina (CAT, Thrombinoscope BV) en un espectrofluorímetro (Fluoroskan Ascent, Thermo) y mediante la medida del tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos procoagulantes (TFP) (STA-ProcoagPPL, Stago). **Resultados:** El análisis de los PRMPs mostró que no existen diferencias dependientes de la temperatura (P1vsP3, P>0.05) (P2vsP4, P>0.05) tanto en plasma fresco como congelado. Sin embargo, la congelación produjo un aumento del no de MPs (F:428±409 vs C:2668±1911/μl, P<0.001) y de la generación de trombina (F:20±15 vs C:65±51 nM, P<0.01) y una disminución del TFP (F:97±13 vs C:49±15 s, P<0.001). La doble centrifugación (P2, P4), frente a la simple centrifugación (P1, P3), causó disminución del no de MPs (F: 294±241 vs 557±579/μl, P<0.05; C:1676±1250 vs 3667±1980/μl, P<0.001) y de la generación de trombina (F: 16±12 vs 24±15 nM, P<0.05; C: 42±27 vs 87±58 nM, P<0.001) y un aumento del TFP (F:102±14 vs 92±10 s, P<0.01; C: 58±15 vs 41±9 s, P<0.001). Se observó una importante correlación del no de MPs con el TFP (r=-0.77, p<0.001) y con la generación de trombina (r=0.69, p<0.001). También se encontró correlación entre la generación de trombina y el TFP (r=-0.65, p<0.001). **Conclusión:** Las condiciones preanalíticas de velocidad de centrifugación, pero no de temperatura, influyen en la evaluación de las MPs. La congelación del plasma produce aumento del número de MPs y de la actividad procoagulante. La correlación entre los ensayos de cuantificación y función de MPs muestra la contribución de las MPs a la actividad procoagulante del plasma.

Proyecto financiado en parte por Diagnostica Stago y Roche Diagnostics, S.L.

MIEMBROS DEL CLUSTER MIR 17-92 REGULAN LA EXPRESIÓN DE FACTOR TISULAR. POSIBLE PAPEL EN EL ESTADO PROTROMBÓTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

CO-090

R. Teruel¹, R. López-Pedreira², C. Pérez-Sánchez³, J. Corral¹, N. García-Barberá¹, M.T. Herranz², E. Sainz⁴, V. Roldán¹, I. Martínez-Martínez¹, V. Vicente¹, C. Martínez¹
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Murcia. ²Unidad de Investigación. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ³Servicio de Medicina Interna; ⁴Sección de Reumatología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

El factor tisular (FT) es el principal elemento iniciador de la cascada de la coagulación por lo que factores que incrementen su expresión pueden dar lugar a procesos trombóticos. Un elemento que podría afectar a dicho entorno sería los microRNAs (miRNAs), moléculas con funciones esenciales en la regulación de los niveles de proteínas. **Objetivo:** Evaluar si miRNAs podrían estar implicados en el control de expresión de FT. **Métodos:** Se realizó una búsqueda in silico de miRNAs que modulan la expresión de FT. Se transfectó una línea celular de cáncer de mama que expresa FT (MDA-MB-231) con precursores de miRNAs (pre-miRs), cuantificándose los niveles de FT por RT-PCR y western blot. Se evaluó la interacción FT/miRNA mediante expresión de luciferasa en células HEK-293T. Se aislaron monocitos de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF), lupus eritematoso sistémico (LES) y controles sanos, en los que cuantificamos niveles de miRNAs por RT-PCR y de FT de membrana por citometría de flujo. Estudios similares se realizaron en células THP-1 y/o monocitos de controles activados (entre 0 y 24h) con anticuerpos purificados a partir de plasma de individuos sanos o de pacientes con SAF o con lipopolisacárido (LPS). **Resultados:** La búsqueda in silico nos permitió caracterizar miRNAs del clúster miR 17-92 (miR-20a y -19b) como candidatos a regular la expresión de FT. Transfectando MDA-MB-231 con pre-miRs, observamos una reducción en los niveles de proteína y RNAm de FT, de hasta un 60%. En HEK-293T, observamos una reducción significativa en los niveles de luciferasa cuando se co-transfectaron el pre-miR-20a y el vector con el 3' UTR de FT intacto; la mutación del sitio de unión de miR-20a anuló este efecto. Los niveles de miR-20a y -19b fueron significativamente más bajos en monocitos de pacientes con SAF y LES que de controles, y observamos una correlación significativa entre los niveles de FT y los niveles de miR-20a y -19b. En THP-1 activadas con anticuerpos de un paciente con SAF se observó una reducción en los niveles de miR-20a y -19b. Consistentemente, la activación con LPS de THP-1 y monocitos de controles también disminuyó los niveles de miRNAs de miR 17-92. **Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que miembros de miR 17-92 inhiben de forma directa la expresión de FT. La disminución de estos miRNAs que induce el LPS o anticuerpos identificados en pacientes con SAF podría contribuir al aumento de la expresión de FT, y por tanto al estado de hipercoagulabilidad que aparece en pacientes con SAF y LES. Es el primer trabajo que muestra que los miRNAs pueden ser importantes moduladores del sistema hemostático y estar implicados en procesos fisiopatológicos.
P108/1506, EMER07/035, RD06/0014/0039; 04515/GERM/06, PS09/01809, P10246 y P08-CVI-04234.

LA REGIÓN DEL C4BPB/C4BPA COMO NUEVO FACTOR GENÉTICO DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO: RESULTADOS DE UN GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY (GWAS) Y ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GENÉTICA, REPLICADO EN UN ESTUDIO DE CASOS/CONTROLES

CO-089

A. Buil¹, D.A. Tréguier², J.C. Souto³, N. Sauri⁴, M. Germain⁵, M. Rotvajl⁶, L. Tirez⁷, F. Cambieri⁸, M. Lathrop⁹, T. Zeller¹⁰, M.Ch. Alessi¹¹, S. Rodríguez de Córdoba¹², T. Münzel¹³, P. Wild¹⁴, J. Fontcuberta¹⁵, F. Gagnon¹⁶, J. Emmertich¹⁷, L. Almasy¹⁸, S. Blankenberg¹⁹, P.E. Morange²⁰, J.M. Sorria²¹
¹Unitat de Genètica de Malalties Complexes. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²INSERM UMRS 957. Université Pierre et Marie Curie Paris (France). ³Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei de Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁴INSERM UMRS 636. Université de la Méditerranée. Marseille (France). ⁵Commissionariat à l'Énergie Atomique. Institut de Génétique. Centre National de Génotypage. Evry (France). ⁶Medizinische Klinik und Poliklinik. Johannes Gutenberg Universität Mainz. Universitätsmedizin. Mainz. (Germany). ⁷Département de Immunologie. Centre de Recherches Biologiques. Centre Supérieur de Recherches Génétiques. Madrid. ⁸Dalla Lana School of Public Health. University of Toronto. Ontario (Canada). ⁹INSERM U765. Médecine Vasculaire-HTA. Hôpital Européen Georges-Pompidou. Université Paris-Descartes. Paris (France). ¹⁰Population Genetics Department. Southwest Foundation for Biomedical Research. San Antonio, TX (USA)

Fundamentos: Por su unión con la proteína S (PS), un elemento clave de la cascada de coagulación/fibrinólisis, se ha hipotetizado que el C4b-binding protein (C4BP) podría estar implicado en la susceptibilidad a la trombosis venosa.

Métodos: Para identificar los factores genéticos que pueden influir en los niveles plasmáticos de las tres isoformas de C4BP, hemos realizado un Genome-Wide Association Study (GWAS) con 283.437 SNPs en 387 individuos de la muestra GAIT.

Resultados: Tres SNPs en el locus C4BPB/C4BPA, en el cromosoma 1, mostraron asociación significativa con los niveles de la isoforma Alpha7Beta0. Uno de estos SNPs explica el 11% de la variabilidad de los niveles de mRNA del C4BPA en el Gutenberg Heart Study (compuesto por 1.490 individuos sanos). Sin embargo, estos SNPs no mostraron ningún efecto sobre los niveles de mRNA de la isoforma C4BPB. El mismo alelo que se asoció al aumento de niveles de la isoforma Alpha7Beta0 y aumento de la expresión de C4BPA, se asoció a un incremento de riesgo de trombosis (OR = 1.24, 1.03 - 1.53) en dos estudios independientes (MARTHA Y FARIVE) que suman un total de 1.706 pacientes con trombosis y 1.379 controles. Este SNP no se asoció con los niveles de PS libre, ni de PS total.

Conclusiones: Nuestro estudio ofrece evidencias sobre la importancia de la región del C4BPB/C4BPA como un nuevo locus implicado en la susceptibilidad de desarrollar eventos tromboembólicos, a través de un mecanismo independiente de la PS.

Agradecimientos: Este trabajo se enmarca dentro del proyecto GALIA-Thromb parcialmente financiado por el Premio 25 aniversario de la SETH.

MIELODISPLASIA Y APLASIA MEDULAR

EFFECTIVIDAD DE DIFERENTES PAUTAS POSOLÓGICAS DE AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: DATOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LA AZACITIDINA EN USO COMPASIVO

CO-092

R. García Delgado, D. de Miguel Llorente, A. Bailén, J. Bargay, T. Bernal, J.R. González Porras, M. Tormo, F. Ramos, A. Lapedra, J. Falantes, B. Xicoy, G. Sanz, S. Brunet, J. Sánchez
 Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Hospital de Guadalajara. Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. Hospital Universitario San Lázaro, Mallorca. Hospital Central de Asturias, Oviedo. Hospital Universitario de Salamanca. Hospital Clínica Valencia. Hospital de León. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). Hospital Universitario La Fe, Valencia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Grupo Andaluz de Síndromes Mielodisplásicos

Antecedentes: Azacitidina (AZA), un fármaco hipometilante recientemente aprobado en Europa para el tratamiento de los SMD, prolonga la mediana de la supervivencia en los pacientes incluidos en ensayos clínicos (Fenaux et al., 2009). AZA estuvo disponible para ensayos clínicos o uso compasivo en España antes de recibir la autorización de comercialización en España en mayo de 2009. La pauta posológica de AZA en práctica clínica habitual (fuera de ensayo clínico) pudiera haberse adaptado al entorno asistencial de cada centro.

Materiales y métodos: Presentamos el análisis preliminar de los resultados clínicos de un registro español de pacientes longitudinal y multicéntrico. Recoge retrospectivamente los datos clínicos del tratamiento y de la evolución de pacientes con SMD que habían recibido AZA en condiciones de uso compasivo y en los cuales la pauta posológica estaba documentada. Las dosis de AZA se administraron a los pacientes en tres pautas posológicas diferentes al comienzo de cada ciclo de 28 días; grupo A: días 1-5, 9 (L-V) / grupo B: días 1-5, 9, 9, 9 (L-V, L-V) / grupo C: días 1-7 (L-D). Se excluyeron del análisis los pacientes que recibieron una dosis diferente a la de 75 mg/m². La asignación del tratamiento se basó en el estado del paciente y en la viabilidad del entorno asistencial para la administración del fármaco durante S-D. Se recogieron datos de 189 pacientes con diagnóstico según la OMS de SMD.

Resultados: Evaluamos a 189 pacientes. Sus características demográficas eran similares en el inicio del estudio, excepto por el estado funcional ECOG, con una mayor prevalencia estadísticamente significativa de un ECOG > 2 en el grupo de administración los días 1-7 (Tabla 1). Las tres pautas posológicas de AZA se aplicaron en las siguientes proporciones: grupo A (32,3%), grupo B (27,5%) y grupo C (36,5%). A pesar de la pauta posológica, la mediana del número de ciclos administrados fue similar en todos los grupos (6 ciclos). Las tasas de respuesta global al tratamiento (criterios IWG 2006) variaron en función de la pauta posológica: 38% en el grupo A, 71% en el grupo B y 52% en el grupo C (A vs B p=0,0005, A vs C p=0,0982, B vs C p=0,0418). En general, el tratamiento con AZA

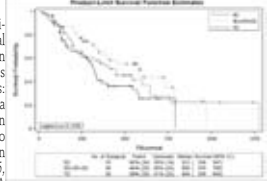


Tabla 1. Análisis de los datos según la pauta posológica utilizada

| Grupo posológico (Días de administración de AZA en cada ciclo de 28 días) | A (L-V) | B (L-V+L-Ma) | C (L-D) | P-Value |
|---|-----------|--------------|-----------|---------|
| N | 61 | 51 | 69 | |
| Edad (mediana, años) | 70,5±14,0 | 69±10,0 | 72,5±12,5 | 0,5326 |
| Sexo (masculino %) | 70,5% | 67,3% | 66,7% | 0,8965 |
| SMD original (primario %) | 91,7% | 96,2% | 88,4% | 0,2793 |
| Estado ECOG (>2 %) | 27,8% | 16,3% | 36,1% | 0,0699 |
| Riesgo IPS (int-2/elevado %) | 29,6% | 29,8% | 30,5% | 0,9941 |
| Ciclos administrados (mediana) | 6±5,0 | 6±4,0 | 5±7,0 | 0,3776 |
| Respuesta Global (%) | 37,7% | 70,6% | 52,2% | |
| Respuesta completa (%) | 11,5% | 21,6% | 15,9% | |
| Respuesta parcial (%) | 8,2% | 11,8% | 15,9% | |
| Respuesta completa de la médula ósea (%) | 9,8% | 23,5% | 11,6% | |
| Respuesta hematológica (%) | 8,2% | 13,7% | 8,7% | |
| Enfermedad estable (%) | 26,2% | 11,8% | 14,5% | |
| Neutropenia de grado 3/4/5 (%) | 47,5% | 48,1% | 33,3% | |
| Trombocitopenia de grado 3/4/5 (%) | 36,1% | 28,8% | 26,1% | |
| Anemia de grado 3/4/5 (%) | 32,8% | 23,1% | 26,1% | |

Percentajes (Chi-Square Test, Exact's Fisher Test, LR Test según el cumplimiento de sus criterios de aplicación). Mediana ± IQR. (KruskalWallis).

fué bien tolerado, aunque el perfil de los acontecimientos adversos difirió en función del grupo posológico (Tabla 1). En el análisis preliminar de supervivencia también parece que hay diferencias entre las distintas pautas (Figura 1). **Conclusión:** Estos datos demuestran que en la práctica clínica habitual se prescriben diferentes pautas posológicas a los pacientes con SMD tratados con AZA. La eficacia y la tolerancia son distintas cuando se emplean diferentes pautas posológicas, mostrándose un perfil de eficacia más adecuado en esquemas de dosificación de 7 días y parece que con impacto en la supervivencia.

DICER Y DROSHA PRESENTAN MENOR EXPRESIÓN EN CÉLULAS STEM MESENIQUIMALES DE PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

CO-091

C. Santamaría, O. López-Villar, B. Blanco, S. Carrancio, S. Muntión, C. Romo, E. Villarón, F.M. Sánchez-Guijo, J.F. San Miguel, M.C. del Cañizo
 Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca. Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

Fundamento: El papel de las células stem mesenquimales (CSM), en la fisiopatología de los SMD ha sido estudiado por diversos grupos en los últimos años. Recientemente, Raaijmakers et al describieron en Nature (Vol 464/8 April 2010) que cuando el gen DICER, que genera una proteína clave en el procesamiento de microRNA, era reprimido en osteoblastos de ratón se inducía citopenias, cambios displásicos y una mayor probabilidad de desarrollar tumores mieloides en un modelo murino con células hematopoyéticas normales. Tomando en cuenta que existe amplia evidencia del importante papel de los microRNA en la hematopoyesis, y que los osteoblastos son derivados de las CSM, nuestro objetivo en el presente trabajo fue analizar la expresión de DICER y DROSHA, una proteína nuclear que también participa en el procesamiento de microRNA, en CSM y células hematológicas (CH) de pacientes con SMD e individuos sanos. **Métodos y pacientes:** Se analizaron 34 muestras de CSM de pacientes con SMD al diagnóstico (8 síndrome 5q-, 4 AR, 5 ARSA, 10 CRDM, 4 AREB, 2 SMD-I y 1 SMD hipocelular), así como 15 muestras de CSM provenientes de donantes sanos. Las CSM fueron expandidas in vitro hasta el tercer pase siguiendo métodos de cultivo celular estándar. Además, de 11 pacientes SMD se extrajeron CH de la misma muestra de médula ósea donde se obtuvo las CSM, así como de 7 donantes sanos como controles. A todas estas muestras, se extrajo ARN total y se sintetizó el ADN copia. La expresión génica de DICER y DROSHA se cuantificó por medio de PCR cuantitativa, aplicando la fórmula 2- Δ Ct y utilizando GAPDH como gen control. La comparación de expresión entre los distintos grupos se realizó por pruebas no paramétricas. **Resultados:** Al comparar CSM de pacientes con SMD y controles sanos, se observó una menor expresión promedio de DICER (0.0035±0.0023 vs. 0.0089±0.0103, p=0.037) y DROSHA (0.0067±0.0026 vs. 0.0147±0.0202, p=0.016). Por el contrario, cuando se compararon CH de SMD y controles sanos no se encontraron diferencias para DICER (0.0212±0.0161 vs. 0.0169±0.0120, p=0.3) y se observó una tendencia a mayor expresión de DROSHA en CH de SMD en relación a los controles (0.0086±0.0020 vs. 0.0062±0.0036, p=0.06). En los 11 pacientes SMD con muestras pareadas, se observó una menor expresión de DICER (0.0027±0.0015 vs. 0.0212±0.0161, p=0.003) y DROSHA (0.0053±0.0021 vs. 0.0086±0.0020, p=0.008) en CSM en comparación con las CH. **Conclusiones:** Las CSM de pacientes con SMD tienen una menor expresión de los genes DICER y DROSHA que las CSM controles sanos, además de sus propias células hematológicas, lo cual eventualmente estaría afectando la expresión de microARN importantes para la regulación de la hematopoyesis por parte del nicho hematopoyético.

ESTUDIO 20 CH: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

CO-093

F. Solano¹, T. Pascual², T. Bernal³, R. de Paz⁴, P. Giraldo⁵, C. Pedro⁶, A. Llorente⁷, M. Dueñas⁸, J.M.⁹ Beltrán¹⁰, M. Jurado Chacón¹¹, J.L. Díez¹², L. Palomera¹³
¹Hospital de Talavera (Toledo). ²Hospital Universitario Príncipe Asturias. Alcalá de Henares (Madrid). ³Hospital Ntra. Sra. de Covadonga. Oviedo. ⁴Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁵Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁶Hospital del Mar. Barcelona. ⁷Hospital Joan XXIII. Tarragona. ⁸Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). ⁹Hospital de Basurto. Bilbao. ¹⁰Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ¹¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ¹²Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

Fundamentos u objetivos: En pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD), la sobrecarga férrica es debida principalmente a la dependencia transfusional crónica. El objetivo de este análisis de subgrupo del Estudio 20CH ha sido describir las características clínicas y transfusionales de los pacientes con SMD en España. **Métodos y/o pacientes:** Estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico en condiciones de práctica clínica habitual realizado en servicios de Hematología. Se recogieron datos de pacientes con edad \geq 18 años, con dependencia transfusional crónica, que hubiesen recibido su primera transfusión a partir de enero de 2007 y que se hubiesen transfundido como mínimo 10 concentrados de hemaféts desde entonces hasta la inclusión en el estudio. **Resultados:** Se analizaron un total de 631 pacientes con dependencia transfusional, de los cuales el subgrupo más representado fue el de los SMD con 225 pacientes (35,7%). La media de edad era de 74 años (DT=11,6). Los SMD se clasificaron según la OMS, siendo los más frecuentes la anemia refractaria simple (19,6%), la citopenia refractaria con displasia multilinea (CRDM) (13,8%) y AREB tipo II (13,8%). El 24,0% de los pacientes presentaban un índice pronóstico IPPS bajo e intermedio 1 respectivamente. Se recogieron datos de la historia transfusional, observándose que los pacientes con SMD habían recibido una media de 33,8 concentrados de hemaféts transfundidos (CH) (DT=27,5), siendo el número medio de CH transfundidos en el año anterior de 21,4 (DT=20,0). El ritmo transfusional medio fue de 32,9 días (DT=54,8). Se observó que el 55,6% de los pacientes presentaban un nivel de ferritina sérica \geq 1000ng/ml. Los pacientes con anemia refractaria simple y CRDM presentaban niveles de ferritina sérica \geq 1000ng/ml en un 20% y 15,2% respectivamente. El 24% y el 20,8% de los pacientes con índice pronóstico bajo e intermedio 1, respectivamente, tenían los niveles de ferritina sérica \geq 1000ng/ml. Los pacientes con SMD y nivel de ferritina \geq 1000ng/ml presentaban más patologías cardiovasculares, endocrinas y hepáticas. El 72% de los pacientes con SMD no recibían terapia quelante, de los cuales un 46,9% presentaban ferritina sérica \geq 1000ng/ml. Las causas de no administración de tratamiento quelante fueron principalmente presentar niveles de ferritina sérica y/o IST normales (30,9%) y edad avanzada (25,9%). **Conclusiones:** En el Estudio 20CH los SMD fueron la causa más frecuente de dependencia transfusional (35,7%), el 55,6% de estos pacientes presentaban niveles de ferritina sérica \geq 1000ng/ml.

IMPACTO DE LA NEUTROPENIA SEVERA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO (IPSS BAJO/INTERMEDIO-1)

CO-094

I. Córdoba Franco, J.R. González Forras, E. Such, B. Nomdedeu, T. Vallespí, F. Carbonell, E. Luño, M. Ardanaz, F. Ramos, C. Pedro, R. Andreu, V. Marco, M. Tormo, V. Gómez, R. de Paz, S. Bonanad, J. de la Serna, J.A. Muñoz, L. Benlloch, D. Costa, J. Bueno, T. Bernal, G.F. Sanz, C. del Cañizo
Hospital Universitario de Salamanca. Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (RESMD)

Antecedentes: Pese a la indudable utilidad del índice pronóstico internacional (IPSS), su valor pronóstico para la toma de decisiones terapéuticas en Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de bajo riesgo es limitado. Las guías terapéuticas existentes recomiendan el trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con SMD de bajo riesgo que presentan citopenias graves con riesgo de vida, pero el valor pronóstico de la neutropenia severa en estos casos no ha sido estudiado específicamente.

Objetivos: Evaluar el impacto de la neutropenia severa en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de transformación a Leucemia Aguda (SLT). Material y pacientes: Se analizaron 1470 pacientes con SMD de novo y riesgo bajo (IPSS bajo o intermedio-1) (edad mediana: 74 años, 58% hombres), incluidos en el RESMD. La neutropenia se definió como una cifra de neutrófilos inferior a 1.5 x 10^9/L y clasificada en leve (1 - 1.5 x 10^9/L), moderada (0.5 - 1 x 10^9/L) y severa (< 0.5 x 10^9/L).

Resultados: 499 pacientes (33.9%) presentaron neutropenia siendo leve en 201 (13.7%), moderada en 175 pacientes (12%) y severa en 122 pacientes (8.3%). La cifra de neutrófilos se relacionó de manera inversa con un acortamiento de la SG (Log Rank < 0.0001) (mediana de SG en neutropenia severa, moderada y leve fue: 40, 44 y 61 meses, frente a los 72 meses en pacientes sin neutropenia) y la SLT a los 2 años (Log Rank < 0.0001) (mediana de progresión a los 2 años fue: 21, 10 y 9%, frente al 6% en pacientes sin neutropenia). Esta asociación estadística de la SG y la SLT se mantuvo en el análisis multivariante de Cox (p= 0.01 y P= 0.01, respectivamente), tras ajustar por edad, sexo, cifra de hemoglobina, recuento leucocitario, subtipo FAB y OMS, grupo de riesgo citogenético IPSS, proporción medular de blastos y cifras de LDH y ferritina al diagnóstico.

Conclusiones: La neutropenia es común en los SMD y tiene impacto pronóstico en los SMD de bajo riesgo. Una cifra de granulocitos inferior a 0.5 x 10^9/L reduce notablemente la SG y debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo.

TRASPLANTE ALOGÉNICO EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL. ACTUALIZACIÓN

CO-096

I. Córdoba Franco, M. Díez Campelo, O. López-Villari, V. Gómez-García de Soñar, R. Martino, G. Sanz, A. Insunza, T. Bernal, R. Duarte, M.L. Amigo, B. Xicot, M. Tormo, F. Iniesta, A. Bailén, L. Benlloch, C. del Cañizo
Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, ICD-Hospital Duran i Reynals, Hospital de Liekegrog (Barcelona), Hospital Universitario Alcala de Henares, Madrid, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Hospital Universitario Virgen de Arzobispo, Murcia, Hospital Regional Universitario Carlos Haay, Málaga, Data Manager, RE-SMD, Registro Español de SMD, GETH

Objetivo: Los síndromes Mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células stem. El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico (aloTPI), el cual presenta una considerable morbi-mortalidad. El objetivo de este estudio es analizar la evolución y las variables que influyen en la misma. Métodos: Dentro del RE-SMD, se han recogido datos de 291 pacientes, que han recibido un aloTPI en 12 centros españoles. Las variables analizadas fueron las habituales para clasificar los SMD, características del paciente y del trasplante. Además se analizó una nueva variable, IPSS pretrasplante. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 15.0. los valores de p<0.05 se consideraron significativos. Resultados: La mediana de edad al aloTPI fue de 47 años; el diagnóstico de SMD se realizó según la clasificación de la OMS de 2001: la distribución de pacientes por diagnóstico, características de la enfermedad y del trasplante, están reflejados en las Tablas 1 y 2. La distribución por IPSS pre-trasplante fue: bajo riesgo 14%, intermedio-1 44%, intermedio-2 32% y alto 10%. La incidencia de EICH agudo fue del 46% y de EICH crónico del 55%. El estado de la enfermedad al día +100 del Alo fue: fallo de injerto 3%, muerto no evaluable 19%, recaída/no respuesta 7% y remisión completa 71%. Treinta y nueve pacientes recayeron (27%), sin diferencia entre el régimen de acondicionamiento utilizado (27% mieloablativo y 25% intensidad reducida). La mortalidad relacionada con el trasplante fue del 36% (38% en mieloablativo y 31% en intensidad reducida). La SG y la SLE fue del 33% y 32% respectivamente, con una mediana de seguimiento de 15.5 meses. Los pacientes que alcanzaron RC pre-trasplante, obtuvieron una supervivencia global más larga (SG: 47%), frente a los que no fueron al trasplante en RC (SG: 24%). Otros factores que resultaron predictivos para la SG y SLE en el análisis univariante fueron: edad, diagnóstico según la clasificación OMS, valores de hemoglobina y plaquetas al trasplante, porcentaje de blastos y citogenética pre-trasplante, IPSS pre-trasplante, identidad HLA, presencia de EICH agudo y crónico y la respuesta al día +100 post-trasplante. (Tabla 3). Con respecto al IPSS pre-trasplante la supervivencia global y libre de evento (SGSLE) fue: bajo riesgo (50%; 42%), intermedio-1 (38%; 39%), intermedio-2 (36%; 32%) y alto grado (11%; 13%). Conclusiones: El trasplante alogénico continúa siendo el único tratamiento curativo, confirmando que ciertas variables previamente descritas (porcentaje de blastos en médula ósea, citogenética, etc), condicionan la evolución, así como el IPSS establecido en el momento del trasplante.

Tabla 1. Distribución según diagnóstico

Table with 4 columns: FAB, n (%), OMS, n (%). Rows include MDS, AML, MDS+AML, MDS+MDS, MDS+MDS+AML, MDS+MDS+AML+MDS, MDS+MDS+AML+MDS+MDS.

Tabla 2. Características según diagnóstico

Table with 4 columns: Características, n (%), OMS, n (%), p. Rows include Características pronósticas, Grado de riesgo según IPSS, Hemograma, Citogenética, etc.

Tabla 3. Variables significativas

Table with 6 columns: Variable, n (%), OMS, n (%), HR, p. Rows include Edad (años), Hemoglobina, Plaquetas, etc.

PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: LA SOBREENEXPRESIÓN DE TERT Y WT1 SE ASOCIAN A UN IPSS ALTO Y A PEOR PRONÓSTICO

CO-095

C. Santamaría, N. Puig, N. de las Heras, C. Pedro, A. Insunza, C. del Cañizo, M. Díez-Campelo, J. Sánchez del Real, E. Barragán, M.C. Chillón, M.E. Sarasquete, M. Alcoceba, J.F. San Miguel, R. García-Sanz, F. Ramos, M. González
Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Hospital de León, Hospital del Mar, Barcelona, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Instituto de Biomedicina (BIOMED), Universidad de León, Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca

Fundamento: Los SMD constituyen una serie de hemopatías altamente heterogéneas. Al respecto, se han propuesto varias clasificaciones de riesgo, siendo las más difundidas el IPSS y el WPSS. A pesar de su utilidad clínica, estas escalas tienen algunas limitaciones como que hasta en el 30% de los pacientes no tienen metafases para el estudio citogenético. Por ello, en los últimos años se han descrito diversos marcadores con impacto pronóstico en los SMD. El objetivo del presente trabajo fue valorar de forma simultánea la expresión de 14 genes de relevancia clínica en un grupo de SMD al diagnóstico.

Métodos y pacientes: En 121 muestras de MO de SMD al diagnóstico (82 del estudio INBIOMED HEMA-001/2006 y 39 del Hospital Universitario de Salamanca) se analizó la expresión de los siguientes genes: BMI1, DLK1, ERG, EVI1, IER3, IFTM1, LEF1, p15, p16, PRAME, RUNX1, TERT, TET2 y WT1. La expresión relativa de cada gen se cuantificó por medio de ensayos comerciales de PCR en tiempo real Gene Expression Assay®, utilizando como referencia 10 muestras de MO de individuos sanos.

Resultados: Del total de pacientes, se objetivaron 14 progresiones a LMA y 22 exitus, con una mediana de seguimiento de 16 meses (intervalo 1-75). Los marcadores asociados a menor supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años fueron: IPSS (p<0.001), expresión alta (definida como valor superior a la mediana) de WT1 (67 vs. 98%; p<0.001), ERG alto (72 vs. 98%; p=0.001), TERT alto (76 vs. 96%; p=0.003), PRAME alto (72 vs. 94%; p=0.004), BMI1 alto (77 vs. 96%; p=0.032) y IFTM1 bajo (80 vs. 94%; p=0.033). En un análisis ANOVA, las siguientes expresiones se asociaron de manera significativa con el IPSS: EVI1 (p<0.001) TERT (p<0.001) BMI1 (p=0.005) y WT1 (p=0.023). Así, al hacer el análisis multivariante utilizando la expresión de genes como variable continua y sin utilizar el IPSS para poder incluir los pacientes sin citogenética disponible (y por ende IPSS no calculable, n=19), se observó que los factores asociados a menor SLP fueron: TERT (HR=1.9; p=0.001) y WT1 (HR=1.1; p=0.001). Cuando se analizaron pacientes con IPSS, las variables significativas fueron: IPSS (HR=4.0; p=0.002), TERT (HR=3.3; p<0.001) y WT1 (HR=1.0; p=0.007).

Los marcadores asociados a menor supervivencia global (SG) fueron: IPSS (p<0.001), expresión alta de PRAME (69 vs 85%; p=0.011) y de WT1 (64 vs. 87%; p=0.018). El análisis multivariante para SG se realizó de forma análoga al descrito para SLP. Así, los factores asociados a menor SG fueron: TERT (HR=1.8; p=0.001), WT1 (HR=1.1; p=0.002) y edad (HR=1.1; p=0.043).

Conclusiones: La expresión de TERT y WT1 tiene un alto valor pronóstico en SMD, asociándose su mayor expresión a un IPSS alto, menor SLP y menor SG.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA HEMATOLÓGICA Y DE RESISTENCIA/INTOLERANCIA A HIDROXIUREA EN UNA SERIE DE 158 PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

CO-097

M. Gómez¹, J.C. Hernández-Boluda¹, A. Angona², A. Álvarez-Larrán², B. Bellosillo³, L. Martínez-Avilés³, P. Amat¹, B. Navarro¹, L. García-Sanchis¹, C. Besses²

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico. Valencia.

²Servicio de Hematología; ³Servicio de Patología. Hospital del Mar. Barcelona

La hidroxiurea (HU) es el tratamiento de elección de la trombocitemia esencial (TE) de alto riesgo. Recientemente se han definido los criterios de respuesta al tratamiento (Barosi y cols., Blood 2009) y de resistencia/intolerancia a HU (Barosi y cols., Leukemia 2007). El objetivo del estudio es analizar la aplicabilidad de dichos criterios a los pacientes con TE tratados con HU en dos instituciones.

Métodos: Se incluyeron 158 pacientes (edad mediana: 71 años, extremos: 18-88; 104 mujeres) diagnosticados de TE entre Dic-86 y Jul-09 en dos hospitales. Al diagnóstico 116 (73%) pacientes presentaban algún factor de riesgo cardiovascular, 36 (23%) tenían antecedente de trombosis y 9 (6%) de hemorragia grave. La mutación V617F de JAK-2 se detectó en el 60% de los casos. La duración mediana del tratamiento con HU fue de 4,5 años. En 121 pacientes se administraron antiagregantes plaquetarios. La aplicación de las definiciones de respuesta y de fracaso a HU se realizó en cada centro de forma retrospectiva e independiente.

Resultados: Se objetivó una respuesta hematológica completa (RC) o parcial en 128 (81%) y 23 (15%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo entre el inicio del tratamiento y la respuesta fue de 3,3 meses. Durante el seguimiento, 49 enfermos perdieron la RC, de forma que únicamente 79 pacientes permanecieron en RC mantenida en todo momento. Treinta y un pacientes cumplieron uno o varios de los criterios de resistencia/intolerancia a HU, con la siguiente distribución: plaquetas $>600 \times 10^9/L$ tras 2000 mg/día de HU durante 3 meses (n=1), plaquetas $>400 \times 10^9/L$ con leucocitos $<2,5 \times 10^9/L$ (n=3), plaquetas $>400 \times 10^9/L$ con Hb $<100g/L$ (n=13), úlceras (n=11), manifestaciones mucocutáneas inaceptables (n=8), fiebre (n=1). Se registraron nuevos episodios trombóticos y hemorrágicos en 33 (21%) y 27 (17%) enfermos, respectivamente. Diez casos evolucionaron a mielofibrosis y cinco una leucemia aguda. En cuanto a la incidencia de trombosis y hemorragia, no hubo diferencias significativas entre los pacientes respondedores y los resistentes/intolerantes a HU. Siete de los 13 pacientes que cumplieron la definición de resistencia a HU por anemia desarrollaron mielofibrosis.

Conclusiones: 1. La mayoría de los pacientes con TE responden al tratamiento con HU, si bien únicamente en la mitad de los casos la RC es estable a largo plazo. 2. Sólo un 20% de enfermos cumplen los criterios de resistencia/intolerancia a la HU. 3. Destaca la elevada incidencia de mielofibrosis en los pacientes resistentes a la HU por anemia. 4. El criterio plaquetas $>600 \times 10^9/L$ tras 2000 mg/d de HU durante 3 meses no parece tener aplicabilidad clínica.

ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs10974944, rs12340895 (JAK2) Y rs12500918 (4q31) CON LA ADQUISICIÓN DE LA MUTACIÓN JAK2V617F Y EL DESARROLLO DE POLICITEMIA VERA

CO-098

A. Bernal-Vicente, N. Navarro, V. Pérez-Andreu, M.J. Moreno, F. Ferrer, J. Corral, V. Vicente, B. Sánchez-Vega
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer.
Hospital Universitario Reina Sofía. Centro Regional de Hemodonación. Murcia

Introducción: Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMP) incluyen un grupo de hemopatías caracterizadas por la expansión clonal de la célula madre pluripotente, produciendo hiperplasia medular. Se ha descrito en la gran mayoría de pacientes con Policitemia Vera (PV) y en la mitad de aquellos con Trombocitemia Esencial (TE) y Mielofibrosis Primaria (MFP) la mutación JAK2V617F. A pesar de su alta prevalencia y su importancia en la patogenia de estas enfermedades, esta mutación no parece constituir el evento inicial. Recientes estudios describen polimorfismos localizados en JAK2 que predisponen a la adquisición de dicha mutación.

Objetivos: Analizar la posible asociación entre los polimorfismos, rs10974944, rs12340895 (JAK2) y rs12500918 (4q31) y la adquisición de la mutación JAK2V617F y el desarrollo de un determinado fenotipo.

Material y métodos: Analizamos muestras de 525 sujetos caucásicos: 356 controles y 169 pacientes con NMP (107 TE, 46 PV y 16 MFP). La identificación de la mutación JAK2 V617F se realizó mediante PCR en tiempo real utilizando sondas de hibridación (113 pacientes fueron JAK2 V617F positivos). El genotipado se realizó mediante sondas TaqMan. Los resultados obtenidos se analizaron con el software SNPstats.

Resultados: Se obtuvo una asociación significativa entre los SNPs rs10974944 y rs12340895 y la adquisición de la mutación JAK2 V617F (OR=2.87, 95% CI=2.16-3.82, p<0.0001; OR: 2.78, 95% CI=2.09-3.69, p<0.0001, respectivamente). Observamos una asociación significativa entre el desarrollo de NMP y estos SNPs (OR=2.10, 95% CI=1.59-2.78, p<0.0001; OR: 2.06, 95% CI=1.56-2.72, p<0.0001, respectivamente). Además, los genotipos G/G del rs10974944 y rs12340895 se asociaban con el desarrollo de PV (OR=3.54, 95% CI=4.35-16.76, p<0.0001 y OR=8.42, 95% CI=4.24-16.74, p<0.0001, respectivamente). Sin embargo, no observamos una asociación significativa entre el SNP rs12500918 situado en el cromosoma 4 y el fenotipo de NMP. El análisis de haplotipos reveló una asociación significativa entre el haplotipo formado por el alelo G del rs10974944, el alelo G de rs12340895 y el alelo A del rs12500918, con una mayor susceptibilidad de adquirir la mutación JAK2V617F (OR=3.63, 95% CI=2.23-5.92, p<0.0001).

Conclusiones: Confirmamos que la presencia del alelo G de los SNPs rs10974944 y rs12340895 son factores que predisponen a adquirir la mutación JAK2V617F. Además, demostramos la existencia de una asociación significativa entre el genotipo G/G de rs10974944 y G/G de rs12340895 y el desarrollo de PV. Nuestros resultados sugieren que variaciones en la línea germinal pueden contribuir significativamente al desarrollo del fenotipo de NMP.

DETERMINACIÓN DE MARCADORES DE CLONALIDAD EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS JAK2 NEGATIVOS MEDIANTE ARRAYS DE HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA

CO-099

F. Garrido¹, R. Benito², M. Abáigar², C. Santamaría¹, I. Rodríguez², M. González², P. Jiménez², F. Ruiz-Cabello¹, M. Jurado¹, J.M. Hernández^{2,3}

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Centro de Investigación del Cáncer.

Universidad de Salamanca. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. ⁴Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: Los Síndromes Mieloproliferativos Crónicos (SMPC) tipo PV y TE tienen un marcador clonal consistente en una mutación en el gen tirosina quinasa Janus quinase 2 (JAK2). Esta mutación se observa en cerca del 90% de PV y en aproximadamente el 50% de TE. La definición de clonalidad en los SMP sin mutación de JAK2 es difícil por la baja incidencia de cariotipos patológicos en estas enfermedades.

Objetivos: Determinar la existencia de marcadores genéticos que definan la clonalidad en los SMP JAK2 negativos.

Material y métodos: Pacientes: 24 enfermos con SMP tipo PV (n=37%) y TE (n=63%). El 75% de ellos presentaban la mutación JAK2 V617F. Como grupos controles se analizaron los ADN de 10 SP de individuos sanos y 24 SMD.

La obtención de ADN se realizó a partir de sangre total sin separación celular. El estudio de CHG arrays (aCGH) se realizó con el array de oligonucleótidos de NimbleGen (12x135k) que contiene 135.000 sondas aproximadamente y permite el análisis de más de 30.000 fragmentos del genoma humano. Tras el marcaje en paralelo de los ADNs de los controles y de las muestras, se hibridaron cantidades equivalentes de ADN marcado de cada muestra junto con un control en una estación de hibridación de NimbleGen. La adquisición de las imágenes se realizó en un escáner de alta densidad (NimbleGen) y los datos se analizaron con el software NimbleScan v2.5 (análisis de segmentos) y Nexus v4.

Resultados: El 75% de los casos de SMP analizados en SP presentaron ganancias o pérdidas de material genético. En el grupo de los SMP JAK2 negativos el 33% de los enfermos presentaron alteraciones, frente al 66% en el de los SMP JAK2 positivos. Las regiones alteradas con más frecuencia en los SMP fueron: ganancias en 15q11.2 (29%), 9p13.1 (25%), 22q13.1 (21%), 20q13.33 (8%) y 12q13.11-q21.2 (4%), así como pérdidas en 9p13.1 (21%), y en 12q14.3 (4%). La mayoría de estas alteraciones se observaron tanto en SMP con mutación de JAK2 como en SMP JAK2 negativos. Sin embargo, los enfermos con SMP y mutación de JAK2 presentaron con más frecuencia ganancias de 15q11.2 (66% vs 16%) y de 9p13.1 (42%), mientras que en los SMP JAK2 negativos predominaban las pérdidas de 9p13.1 (50% vs 16%). Las ganancias de la región 12q13.11-q21.2 sólo se observaron en el grupo de SMP con mutación de JAK2.

Conclusiones: El estudio de arrays genómicos permite detectar la presencia de ganancias o pérdidas de material genético en SP de los pacientes. Puede ser de utilidad en la determinación de clonalidad en los SMP JAK2 negativos, en los cuales el diagnóstico se obtiene por datos clínicos o métodos invasivos. Estos hallazgos abren futuras vías para el estudio y diagnóstico de estas hemopatías.

EL PERFIL DE METILACIÓN DE DNA EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS NO MUESTRA DIFERENCIAS ENTRE POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL
CO-100

S. Barrio, M. Gallardo, E. Albizuza, A. Jiménez, R. Ayala, J.I. Martín-Subero, J. Martínez-López
Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC). The Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL). Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Objetivos: Comprobar si existe un perfil de metilación de ADN diferencial en las neoplasias mieloproliferativas filadelfia negativas (NMP), Policitemia Vera (PV) y Trombocitemia Esencial (TE), con el fin de proporcionar nuevas perspectivas sobre su fenotipo, patogénesis, o posibilidades terapéuticas.

Materiales y métodos: 48 muestras, 36 de pacientes diagnosticados como NMP Ph- (12 PV JAK2^{V617F}, 12 TE JAK2^{V617F}, 12 TE JAK2^{wt}) y 12 de donantes sanos se incluyeron en el estudio. El diagnóstico se estableció según criterios de la OMS. Las muestras de sangre venosa periférica se recogieron en EDTA y se procesaron inmediatamente para la extracción de ADN genómico completo, mediante un método magnético automático. La conversión de ADN con bisulfito se realizó mediante el "Zymo EZ ADN METHYLATION Kit", de acuerdo con el procedimiento del fabricante (Zymo Investigación, Orange, CA). Posteriormente, las muestras de ADN se hibridaron a una versión beta-test del "HumanMethylation27 BeadChip ADN" (Illumina Inc.). Esta matriz se desarrolló para el ensayo de 27.578 sitios CpG seleccionados de entre más de 14.000 genes. El análisis estadístico se realizó aplicando los siguientes criterios: $\Delta\beta > 0,3$ y prueba de Mann-Whitney corregida por false discovery rate (FDR); DIF. Score (DS) $> 20,0$. Se excluyeron del análisis los genes del cromosoma X con metilación específica del sexo.

Resultados: Todos los grupos mostraron un patrón de metilación muy homogéneo. No se observaron diferencias entre TE JAK2^{V617F} y TE JAK2^{wt}, TE JAK2^{V617F} y PV, TE JAK2^{V617F} y controles o TE JAK2^{wt} y controles. Sólo el gen ZNF577 presentaba un patrón de metilación diferencial entre PV JAK2^{V617F} y controles ($\Delta\beta = 0,435$, DS = 22,3). Por otro lado, dos regiones CpG pertenecientes a los genes SOCS1 y SOCS4 estaban altamente metiladas en PV, TE JAK2^{V617F} y TE JAK2^{wt} de nuestro grupo de pacientes, este resultado también se observó en los donantes sanos del grupo control.

Conclusiones: De acuerdo con nuestros resultados, no existe un patrón de metilación aberrante entre PV o ET (JAK2^{V617F} positivo o de tipo salvaje) que explique la patogénesis diferencial, ni justifique las diferencias fenotípicas entre ambas patologías.

Estudio Financiado por FIS 05/1665 FIS 08/402, FIS PI030345 y PI071009 del Ministerio de Sanidad, Beca de Investigación FEHH, Fundación Mutua madriena y Universidad Complutense grupo CCG07-UCM/BIO-2555.

SIGNIFICADO DE LA PÉRDIDA DE LA RESPUESTA MOLECULAR MAYOR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
CO-102

V. García Gutiérrez¹, P. Herrera¹, M. Jiménez Rolando¹, D. Rey², J. López¹, M. Calbacho¹, L. Ramos¹, R. Paloma¹, J.M. Alonso¹, M. Collado¹, J. Odriozola¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Genética.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El pronóstico de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) tras la incorporación de los inhibidores de la tirosin cinasa ha cambiado drásticamente. No obstante, continúan existiendo dudas acerca de la monitorización y la importancia de la cuantificación de la enfermedad mínima residual mediante RT-PCR. Según las recomendaciones de la European LeukemiaNet, cualquier aumento en el número de transcritos debe considerarse como advertencia, y la pérdida de la Respuesta Molecular Mayor (RMM), comprobada en dos determinaciones consecutivas, como respuesta subóptima. En estos casos, se recomienda valorar la posibilidad de un cambio de estrategia terapéutica, o al menos una intensificación y ampliación del control.

Objetivos: Evaluar la importancia e implicaciones de la pérdida de la (RMM) en pacientes con Respuesta Citogenética Completa (RCC).

Material y métodos: Hemos analizado 85 pacientes tratados con Imatinib 400mg de forma consecutiva, con una mediana de seguimiento de 29 meses. Entre estos identificamos 59 pacientes que alcanzaron RMM en algún momento de la evolución. La RT-PCR se determinó cada 3 meses o más a menudo en situaciones de "swarming".

Resultados: 15 pacientes en RMM mantenida por un periodo mínimo de 6 meses, sufrieron pérdida de RMM, documentada esta como Ratio $> 0,1$ en dos ocasiones consecutivas. La pérdida de la RMM se produjo con mayor frecuencia en aquellos pacientes que alcanzaron la RMM de forma tardía (> 18 meses) frente a los que la obtuvieron antes de los 18 meses: 52% vs 15%. La pérdida de la RMM no se relacionó con ningún otro factor pronóstico como índice de riesgo de Sokal, estado mutacional en el momento de la pérdida de respuesta, evolución clonal o niveles plasmáticos de Imatinib. De estos 15 pacientes, 6 (40%) recuperaron espontáneamente la RMM, 5 (33%) perdieron y recuperaron la RMM, sin pérdida de RCC, en dos o más ocasiones, 2 (13%) se mantuvieron en RCC sin RMM y 2 pacientes (13%) perdieron la RCC. Los pacientes con pérdida de RMM que habían alcanzado de forma tardía no presentaron una peor evolución que aquellos que la alcanzaron antes de los 18 meses.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el 40% de los pacientes con pérdida de la RMM la recuperaron de forma espontánea, y sólo un 13% de ellos perdieron la RCC. Estos pacientes pueden corresponder a un grupo que podría beneficiarse de una monitorización más estrecha, más que de un cambio de estrategia terapéutica, como parece deducirse de los criterios de la ELN, que los cataloga como respuestas subóptimas. Como único factor pronóstico para la pérdida de RMM hemos identificado el alcanzare ésta de esta de forma tardía (> 18 meses).

MUTACIONES EN LOS GENES TET2, ASXL1, c-CBL, IDH1 E IDH2 EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS POSPOLICITÉMICA O POSTROMBOCITÉMICA
CO-101

L. Martínez-Avilés, C. Besses, A. Álvarez-Larrán, A. Pons, E. Torres, S. Serrano, B. Bellosillo
Servei de Patologia. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. Grup de Recerca Aplicada en Neoplasies Hematològiques-IMIM. Barcelona

Introducción: Se han descrito mutaciones en los genes TET2 y ASXL1 en un 14% y 8% de las neoplasias mieloproliferativas (NMs), respectivamente. Estos eventos genéticos, así como mutaciones en los genes c-CBL, IDH1 e IDH2, se han asociado a la transformación leucémica secundaria y a la evolución a mielofibrosis (MF) en las NMs. La transformación a MF se produce en un porcentaje variable de pacientes con policitemia vera (PV) o trombocitemia esencial (TE). La prevalencia de estas alteraciones genéticas en la transformación mielofibrótica de las NMs está por determinar.

Objetivo: Analizar la presencia de mutaciones en los genes TET2, ASXL1, c-CBL, IDH1 e IDH2 en una cohorte de PV y TE transformadas a mielofibrosis.

Pacientes y métodos: Se han estudiado 16 pacientes con mielofibrosis post-policitémica (MF post-PV) y 8 pacientes con mielofibrosis post-trombocitémica (MF post-TE). Se han analizado los genes TET2 (exoma completo), ASXL1 (exon 12), c-CBL (exones 8 y 9), IDH1 (R132) e IDH2 (R1408/R172) mediante secuenciación directa a partir de ARN extraído de los granulocitos. Todas las muestras analizadas correspondían al momento de la transformación a mielofibrosis.

Resultados: De los 24 pacientes analizados, 5 de ellos (4 MF post-PV, 1 MF post-TE) presentaban mutaciones deletéreas en el gen TET2. Las mutaciones detectadas fueron: P463fs, T229fs, Q706X, K1827fs y Y192fs. Otros dos pacientes adicionales (1 MF post-PV, 1 MF post-TE) presentaron mutaciones deletéreas en el gen ASXL1. Las mutaciones detectadas fueron: Y591X y L765fs.

Los dos pacientes con MF post-TE eran negativos para la mutación JAK2V617F y mutaciones en c-MPL mientras que los cinco pacientes con MF post-PV presentaban la mutación JAK2V617F en homocigosis.

En dos pacientes con mutaciones patogénicas en TET2 se analizaron las muestras correspondientes al momento del diagnóstico; en uno de los casos la mutación ya estaba presente al diagnóstico, mientras que en el otro caso no se detectaba. En un tercer paciente se analizó la muestra que correspondía a una fase inicial de la transformación y no se detectó la mutación de TET2 que estaba presente en una fase más avanzada de la enfermedad.

No se detectaron mutaciones en los genes c-CBL, IDH1 ni IDH2 en ninguno de los pacientes analizados, lo cual sugiere que estos genes no están implicados en la transformación mielofibrótica de las NMs.

Conclusiones: 1. Las mutaciones patogénicas de TET2 y ASXL1 están presentes en un 29% de las mielofibrosis pospolicitémicas o posttrombocitémicas.
 2. Las mutaciones de c-CBL, IDH1 e IDH2 no están implicadas en la transformación mielofibrótica de pacientes con NM.
 3. Las mutaciones de TET2 pueden adquirirse durante la evolución de una NM.

CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA

ALTERACIONES NUMÉRICAS Y FENOTÍPICAS EN PRECURSORES MIELOIDES Y LINFOIDES CD34- DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y SU ASOCIACIÓN CON EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD

S. Matarraz, A. López, S. Barrena, C. Fernández, E. Jensen, J. Flores, A. Rasillo, J.M.² Sayagues, P. Bárcena, J.M.² Hernández Rivas, M. Giral, L. Perdiguer, P. Laranjeira, A. Paiva, A. Orfao
 Centro de Investigación del Cáncer (Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, CSIC-Universidad de Salamanca).
 Servicio General de Citometría y Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca

CO-103

Antecedentes: En los últimos años se han propuesto sistemas de puntuación o "scores" basados en las alteraciones inmunofenotípicas de la hematopoyesis, con el fin de disponer de un mayor número de criterios que contribuyan a un diagnóstico más preciso y a una mejor predicción pronóstica de los SMD. Sin embargo, en estos sistemas de puntuación con frecuencia se incluyen parámetros subjetivos y/o se considera un número relativamente restringido de poblaciones celulares de MO.

Material y métodos: En el presente trabajo proponemos un nuevo "score" inmunofenotípico sencillo y objetivo basado en la evaluación conjunta del número y grado de severidad de las alteraciones, tanto inmunofenotípicas como en la distribución de los diferentes compartimentos celulares CD34- de MO de 56 pacientes con SMD, comparadas con 23 MO normales/reactivas. Así, en cada caso y para cada variable analizada (n=83), se asignó un valor de 0, 0.5, 1 ó 2 según esa variable mostrara valores que se situasen en el rango de normalidad -media ± 2 desviaciones estándar (DS)-, estuviera entre la media ±2DS y la media ±3DS, entre la media ±3DS y la media ±4DS o fuesen superiores al valor de la media ±4DS, respectivamente.

Resultados: Aunque en las muestras de MO reactivas detectamos alteraciones fenotípicas comunes a los SMD, discriminamos de forma eficiente entre MO normal/reactiva y SMD cuando consideramos de forma simultánea el número y grado de severidad de las alteraciones detectadas a través del "score" inmunofenotípico propuesto. Observamos en SMD que el valor global de "score" aumenta de forma paralela a la progresión de la enfermedad. Además, los parámetros de mayor valor pronóstico fueron el porcentaje de células CD34+, la presencia de precursores aberrantes CD34-/CD117+, el descenso de neutrófilos maduros y precursores eritroides CD34- y la acumulación de precursores eritroides aberrantes (CD36-/lo). Cabe destacar que el "score" aquí propuesto fue el factor pronóstico independiente con mayor valor predictivo.

Conclusiones: El estudio de las alteraciones inmunofenotípicas presentes en los compartimentos madurativos CD34- de MO permiten discriminar de forma eficiente entre MO normales/reactivas y SMD cuando se evalúan de forma simultánea el número y grado de severidad de tales alteraciones. Destacamos que el aumento de los valores de "score" alcanzados por cada paciente se asoció a un pronóstico adverso y a una supervivencia significativamente más corta.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE CON inv(3)(q21q26.2)

O t(3;3)(q21;q26.2): ANÁLISIS RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DE 31 PACIENTES

J.M. Raya, E. Luño, M.L. Pérez-Sirvent, E. Such, C. Sanzo, A. Domingo, E. Alonso, A. Batlle, S. González de Villambrosia, T. Vallespí, M. Ortega, J.T. Navarro, F. Millá, A. Bermejo, M.L. Martín, M. Fernández-Guijarro, V. Peri, J.M. Bosch, S. Iraheta, F. Solé, L. Florensa
 En representación del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH)

CO-104

Introducción: La clasificación OMS de 2008 reconoce la leucemia aguda mielóide (LAM) con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2), como entidad clínico-patológica independiente. Su incidencia es muy baja (1% de las LAM), por lo que existe escasa bibliografía, referida generalmente a series cortas de pacientes.

Pacientes y método: Dentro del GECH se realizó una recogida de casos con este tipo de LAM. Estudiamos sus principales características, entre otras los antecedentes hematológicos, presencia de visceromegalias o adenomegalias, cifras hemoperiféricas, presencia de displasia en SP y MO, LDH sérica, datos del aspirado y de la biopsia medulares, fenotipo de los blastos, aspectos citogenéticos, aproximación terapéutica (incluido trasplante de progenitores hematopoyéticos, TPH), respuesta al tratamiento, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Resultados: Hemos reunido 31 casos [22 inv(3) y 9 t(3;3)], edad media 50 ± 20 años, extremos 14-79, varones 55%, diagnosticados entre 1983 y 2010, en 11 hospitales nacionales. *Características al diagnóstico:* antecedente de SMD (16% de casos, 29% si se asocia a monosomía 7); hepatoesplenomegalia (14%) o adenopatías (7%); leucocitosis (53%) o leucopenia (23%); cifra media de plaquetas (PLT) 126 x 10⁹/L y extremos 5-663; trombopenia (68%) o cifra normal/elevada de PLT (32%); LDH sérica elevada (86%); displasia granulocítica (67% de casos en SP y 85% en MO), eritroide (63% y 92%) y plaquetar/megacariocítica (85% y 93%). El aspirado medular fue diagnóstico en 27 pacientes, mientras que en 4 fue necesario realizar biopsia, que mostró más frecuentemente hipocelularidad, megacariocitos aumentados llamativamente displásicos y fibrosis. *Inmuno fenotipo:* CD34 (positivo en el 96% de casos), CD33 (92%), CD13 (92%), CD117 (85%), CD38 (82%), HLA-DR (78%), CD7 (65%), MPO (44%) y CD11b (43%). En \approx 40% de pacientes los blastos mostraron positividad para CD4, CD14, CD15, CD36, CD41, CD56, CD61, CD64 o CD65; nunca expresaron CD3, CD8, TdT, CD20, CD10 o glicoforina A. *Citogenética:* Anomalías cariotípicas secundarias más comúnmente asociadas: monosomía 7 (45%) incluido un caso con del(7q), cariotipos complejos (26%) y deleción 5q (10%). Dos pacientes con inv(3) y monosomía 7 debutaron además con diabetes insípida central, ambos con PLT > 300 x 10⁹/L. La sobreexpresión de EVII se encontró en 5/8 casos analizados (62%), no así de GATA2 (0/5). *Tratamiento y pronóstico:* QT intensiva (24 pacientes), paliativa (5) o soporte (2). Un primer ciclo de QT-inducción logró remisión sólo en dos casos (8.4%). Excluidos los dos únicos pacientes que sobreviven (diagnosticados recientemente), la mediana de SG fue 4 meses (sólo un mes si SMD previo y 6.5 meses si monosomía 7) y la SLE media inferior a un mes; en aquellos que recibieron un TPH, mediana de SG 12 meses y SLE media de 3 meses.

Conclusiones: Esta serie es una de las más amplias comunicada. Nuestros pacientes presentaron las características ya descritas en la literatura (antecedente de SMD en algunos casos, cifra de plaquetas frecuentemente normal o elevada, displasia multilineal con marcada dismegacariocitopenia, fenotipo mielóide inmaduro, asociación frecuente a monosomía 7, resistencia al tratamiento y supervivencia corta), pero además encontramos que: 1) Aquellos pacientes con SMD previo muestran, si cabe, peor pronóstico, no así la asociación a monosomía 7. 2) Ocasionalmente se presenta junto con una diabetes insípida central, circunstancia clínica excepcional. 3) El TPH, aunque aumenta la SG, no resulta efectivo, por lo que estarían justificadas nuevas aproximaciones terapéuticas.

CUANTIFICACIÓN INMUNOFENOTÍPICA DE LOS COMPARTIMENTOS MIELOIDE Y MONOCÍTICO INMADUROS EN EL MODELADO PRONÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/MIELOPROLIFERATIVOS

E. López Pérez¹, A. Jerez Cayuela¹, Á. Fernández², M.J. Romero Orcajada¹, A.D. González Serna³, M.M. Osma⁴, E.J. Ortuño¹, V. Vicente¹

¹Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. ²Hospital Reina Sofía, Murcia. ³Hospital de Cieza (Murcia). ⁴Hospital Rafael Méndez, Lorca (Murcia). ⁵Hospital Los Arcos, Santiago de la Ribera (Murcia)

CO-105

Fundamentos: Se ha comunicado el valor pronóstico de la concentración de células CD34+ en sangre periférica (SP) y en médula ósea (MO) en los síndromes mielodisplásicos (SMD). Sin embargo, no se han explorado diferencias atendiendo a la división de los pacientes en función de la clasificación de la O.M.S. en SMD y síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP). El objetivo de nuestro estudio es el análisis en ambos grupos del valor de distintos compartimentos celulares determinados mediante citometría frente a otras variables pronósticas clásicas.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de SMD y SMD/SMP. Las variables citométricas analizadas, determinadas al diagnóstico, fueron: concentración de células CD34+ en SP y MO, concentración del compartimento mielóide inmaduro y semimaduro en MO (CD13 \pm →+/CD11b \pm /CD45My), y del compartimento monocítico inmaduro y semimaduro en MO (CD13 \pm /CD11b \pm →+/CD45Mo). Las variables continuas se expresan como mediana (P25-P75) al no ajustarse a la normalidad. El análisis pronóstico se realizó mediante Regresión Cox con dicotomización de variables continuas según análisis de curvas ROC si ésta presentaban AUC \geq 0.70.

Resultados: Se incluyeron 207 pacientes diagnosticados entre enero de 2002 y abril de 2010. La edad mediana fue de 75 años (69-79) con predominio del sexo masculino (56%). En el grupo de 162 pacientes diagnosticados de SMD las variables con significación pronóstica independiente fueron el IPSS (p \leq 0.001, OR 3.68) y la concentración de células CD34+ en MO superior a 300/uL (p=0.08). No lograron la independencia pronóstica ni la concentración de células CD34+ en SP ni la concentración del compartimento mielóide inmaduro y semimaduro. El grupo de 45 pacientes diagnosticados de SMD/SMP incluyó a 29 LMMc variante mielodisplásica y a 13 LMMc variante mieloproliferativa. En el análisis multivariante ni el IPSS ni la concentración de células CD34+ en MO mostraron independencia pronóstica, que sí fue alcanzada por la concentración del compartimento monocítico inmaduro y semimaduro superior a 1500/uL (p=0.036, OR 3.09). En un subanálisis multivariado incluyendo por separado las variables que componen el IPSS, el número de citopenias fue el factor que no presentaba valor pronóstico independiente.

Conclusiones: Los factores pronósticos más relevantes en nuestra serie son IPSS y CD34+ en MO en SMD y la concentración del compartimento monocítico inmaduro y semimaduro en SMD/SMP; estos hallazgos demuestran el valor del análisis inmunofenotípico y nos llevan a plantear la necesidad de considerar distintos factores pronósticos para ambos grupos de enfermedades.

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL CUANTIFICADA POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA TRAS TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y PREVIA AL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

CO-106

N. Fernández-Escalada, J. Serrano, J. Sánchez-García, M. Labrador, C. Cerrato, D. Tallón, J. Serrano-López, J. Casañó, S. Tabares, J.M. García-Castellano, A. Torres
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: Analizamos el valor pronóstico de la detección de EMR cuantificada por citometría de flujo multiparamétrica (CFMP) al final de la inducción y la carga tumoral pre-trasplante en pacientes con LAM.

Pacientes y métodos: Incluimos 46 pacientes diagnosticados de LAM de Ene-06 a Mar-10, mediana edad 46 años (2-71). Mediana leucocitos dco: $26,6 \times 10^9/L$ (0,9-260). Riesgo Citogenético Favorable 6 casos (13%); Intermedio 32 (69,6%); Desfavorable 8 (17,4%). NPM1mut (n=9) y FLT3-DTI (n=6). El tratamiento se basó en protocolos PETHEMA99/07; TPH Auto/Alo según riesgo individualizado y disponibilidad de donante. Se identificaron blastos leucémicos en MO post-inducción y pre-TPH por CFMP 4 colores mediante patrones inmunofenotípicos específicos asociados a leucemia (IAL) basados en anomalías en expresión de antígenos CD33, CD13, CD34, CD117, CD15, CD38, CD65, CD11b, HLA-DR o expresión aberrante de CD56, CD19, CD7 con una sensibilidad de $1 \times 10^{-3-4}$.

Resultados: Del total de 46 pacientes, 41 presentaron criterios morfológicos de RC (89%), 11 tras >1 ciclo inducción. En 3 pacientes no se encontró IAL, siendo la EMR+ en 12 casos post-inducción y en 6 pre-TPH. No encontramos asociación estadística de EMR+ ni post-inducción ni pre-TPH con edad, leucocitos dco, ciclos RC, Riesgo Citogenético-molecular, ni tipo TPH. Alo-TPH en 19 pacientes (5 No Emparentado) con SLR 76,1% y SG 78%; 13 Auto-TPH con SLR 67,3% y SG 77,9%. Los niveles EMR post-Inducción fueron más altos en pacientes que recayeron ($2,9 \pm 2,6\%$ vs $0,04 \pm 0,6\%$, $p=0,03$), presentando el grupo EMR+, una SLR inferior a los EMR- (30% vs 100%, $p=0,0017$). Sin embargo, la determinación EMR+ preTPH no muestra diferencias tan significativas respecto al grupo EMR- (66,6% vs 87,5%, $p=0,06$). La SG es estadísticamente mayor en pacientes EMR+, post-inducción y pre-TPH frente a los EMR+ ($p<0,001$ y $p=0,004$, respectivamente).

Conclusiones: La cuantificación de EMR por CFMP es de gran utilidad en la evaluación pronóstica de pacientes LAM en RC morfológica, siendo de gran importancia en la estrategia de tratamiento, al categorizar grupos de riesgo. El trasplante como consolidación no parece alterar el impacto pronóstico de la EMR+ post-inducción, aunque, la determinación positiva pre-TPH podría ser controlada por la aloigenicidad del injerto.

RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE PROGENITORES CD34+ EN SANGRE PERIFÉRICA Y EN MÉDULA ÓSEA COMO MARCADOR DE FIBROSIS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

CO-108

E. López Pérez, A. Jerez Cayuela, Á. Fernández, J.M. Torregrosa, M.ªL. Amigo, M.ªM. Osma, F.J. Ortuño, V. Vicente
Hospital Universitario Morales Meseguer. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia

Fundamentos: Estudios recientes han puesto de manifiesto el valor pronóstico independiente del grado de fibrosis en los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD). En los pacientes con mielofibrosis, la presencia de una concentración elevada de progenitores CD34+ en sangre periférica es una observación frecuente. Un porcentaje significativo de pacientes con SMD son diagnosticados sin la realización de una biopsia ósea.

Objetivo: Determinar si la relación cuantitativa entre progenitores CD34+ en sangre periférica y médula ósea (Ratio CD34+SP/MO) se relaciona con la presencia de fibrosis en pacientes con SMD. Determinar puntos de corte de dicha Ratio que nos permita discriminar aquellos pacientes con SMD sin fibrosis de aquellos con fibrosis y de éstos últimos de un grupo de pacientes con mielofibrosis.

Métodos: Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de SMD entre enero de 2002 y Abril de 2010 en los que se dispusiera de un estudio anatomopatológico del grado de fibrosis y de un estudio citométrico de la concentración de progenitores CD34+ en sangre periférica y en médula ósea.

Resultados: Se incluyeron 104 pacientes: 82 diagnosticados de SMD (AR: 14, ARSA:5, CDRM:22, AREB-I:19, AREB-II:8, LMMC variante displásica:13) con predominio masculino (54%), edad media de 68 años y mediana de seguimiento de 31 meses. Se analizaron además 22 pacientes diagnosticados de mielofibrosis idiopática en el periodo arriba indicado. Los pacientes con SMD y fibrosis presentaban una Ratio CD34+ SP/MO más elevada ($p \leq 0,001$), mayor presencia de citogenética de mal pronóstico ($p=0,03$), mayores niveles de LDH ($p=0,01$) y menores concentraciones de hemoglobina ($p=0,021$). En la estratificación por grupos la Ratio mantuvo la significación en su relación con la presencia de fibrosis tanto en los pacientes sin exceso de blastos ($p \leq 0,001$), con exceso de blastos ($p=0,043$) como en LMMC variante mielodisplásica ($p=0,01$). El análisis ROC mostró el valor de la Ratio CD34+SP/MO = 0,52 como mejor punto de corte para discriminar entre SMD con o sin fibrosis y el valor 0,89 para discriminar entre SMD y pacientes con mielofibrosis idiopática. Presentar una Ratio >0,52 mostró ser un factor pronóstico independiente de menor supervivencia ($p=0,19$; OR 2,5) en un modelo en el que se incluyeron las variables que constituyen el índice IPSS.

Conclusión: Describimos por vez primera cómo la Ratio CD34+SP/MO resulta de gran utilidad como marcador de presencia de fibrosis en pacientes con SMD y, en nuestra experiencia, resulta factor pronóstico independiente de menor supervivencia. Valores de la Ratio cercanos a 1 deben hacer sospechar la presencia de una mielofibrosis idiopática.

INESTABILIDAD DEL INMUNOFENOTIPO EN LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS DE MIELOMA MÚLTIPLE. IMPLICACIONES EN LA DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

CO-107

E. Alonso Nogués, E. Colado Varela, E. Fanjul Colunga, Á. Ramírez Payer, C. Rayón Suárez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: En el manejo clínico de los pacientes con mieloma múltiple (MM) el inmunofenotipo mediante técnicas de citometría de flujo multiparamétrica (CFM) permite identificar células plasmáticas (CP) y diferenciar aquellas normales y neoplásicas, incluso cuando estas últimas estén presentes en bajas frecuencias. Esto ha permitido desarrollar estrategias de estudio de enfermedad mínima residual (EMR). La positividad de la EMR es un factor pronóstico de máxima importancia en el contexto del tratamiento del mieloma. Sin embargo, carecemos de información sobre la estabilidad del inmunofenotipo de las células plasmáticas, lo cual podría comprometer la detección de la EMR.

Objetivos: Explorar los cambios inmunofenotípicos en pacientes con mieloma múltiple a lo largo de la evolución de su enfermedad.

Pacientes y métodos: Entre el 1 de Enero de 2007 y el 1 de Mayo de 2010, se obtuvieron 46 muestras de médula ósea de 37 pacientes con mieloma múltiple en recaída/progresión o mieloma refractario, tratados en los hospitales de la red del Servicio de Salud del Principado de Asturias. De todos los pacientes se disponía un estudio diagnóstico inicial en el que se demostraban células plasmáticas patológicas y, al menos, un estudio correspondiente a la recaída o progresión. Para ello, se adquirieron al menos 50.000 eventos en un citómetro FACSCalibur o FACSCanto II (BD Biosciences, San José) En todos los casos se utilizaron las mismas combinaciones de anticuerpos monoclonales que en el estudio diagnóstico (CD38-FITC/CD56-PE/CD45-PerCP-Cy5.5/CD19-APC y CD38-FITC/CD28-PE/CD45-PerCP-Cy5.5/CD117-APC). El cambio fenotípico fue definido como la transformación de un marcaje positivo a negativo o viceversa.

Resultados: La mediana de infiltración por células plasmáticas patológicas en las recaídas era 13,5%. 11 de 49 muestras mostraron al menos un cambio fenotípico, siendo múltiples antígenos simultáneamente en 3 muestras. El antígeno que mostró más cambios fue CD45 en 4 muestras (8,6%), CD56 en 2 muestras (4,3%), y CD19 en 1 muestra (2,1%). En 24 muestras pareadas se estudió la expresión de CD28 y CD117, demostrándose cambios la expresión de CD28 en 4 casos (16%) y en 3 casos (12,5%) en la expresión de CD117.

Conclusiones: Los cambios en el inmunofenotipo de las células plasmáticas clonales son frecuentes en la evolución de los pacientes con mieloma múltiple. Aunque han de ser tenidos en cuenta a la hora de desarrollar protocolos de estudio de enfermedad mínima residual, no representan una limitación para el seguimiento inmunofenotípico del MM.

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS II

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL EXÓN 28 DEL GEN DEL FACTOR VON WILLEBRAND EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

CO-109

I. Álvarez-Laderas¹, R. García-Lozano², R. Núñez¹, L. Lagarda², R. Pérez¹
¹Unidad de Coagulopatías Congénitas Hemorrágicas. Servicio de Hematología.
²Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hereditario más frecuente de la hemostasia. Su diagnóstico molecular es complejo debido a varios factores: el gran tamaño del gen del factor von Willebrand (FvW) (178 kb), la presencia de un pseudogen parcialmente homólogo en el cromosoma 22, y el hecho de que el FvW es altamente polimórfico. Afortunadamente, muchos tipos de mutaciones de la EvW de tipo 2A, 2B y 3 se encuentran localizadas en el exón 28, lo que facilita el estudio genético de este tipo de pacientes. El objetivo de este trabajo es analizar el porcentaje de pacientes de nuestra población con EvW de tipo 2 y 3 que presentan mutación en el exón 28 del gen del factor von Willebrand.

Métodos: Se incluyeron diez pacientes no emparentados: tres pacientes con EvW de tipo 3 y siete pacientes con EvW de tipo 2 (tres de ellos de tipo 2B y cuatro de tipo 2A). A partir de ADN procedente de sangre periférica, se realizó la secuenciación del exón 28 mediante electroforesis capilar en el secuenciador automático CEQ 8000 (Beckman-Coulter). Las secuencias resultantes fueron comparadas con la secuencia consenso del FvW wild-type (GenBank no. NC_000012.10).

Resultados: De los tres pacientes analizados con EvW de tipo 3, en dos de ellos (66%) encontramos la mutación Q1311X, que produce un codón de parada. Esta mutación ya ha sido descrita en familias de etnia gitana, al igual que nuestros pacientes. Los tres pacientes con EvW de tipo 2B (100%) presentaron mutaciones de cambio de aminoácido: R1306Q en homocigosis, y R1306W y R1308C en heterocigosis. De los cuatro pacientes con EvW de tipo 2A, dos pacientes (50%) resultaron heterocigotos para las mutaciones R1315H y R1374H de cambio de aminoácido, confirmando su diagnóstico como EvW de tipo 2A. En los dos pacientes restantes, no se encontró mutación en el exón 28.

Conclusiones: Iniciar el análisis genético del gen del FvW por el exón 28 es útil en pacientes con EvW de tipo 2A, 2B y 3 ya que ha permitido el diagnóstico genético en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio. Este rápido diagnóstico genético, en este tipo de pacientes, nos ha supuesto la confirmación del diagnóstico clínico y la posibilidad de ofrecer un adecuado consejo genético.

Este trabajo ha sido subvencionado en parte por los laboratorios Grifols y Pfizer.

ESTUDIO SOBRE LA APARICIÓN DE INHIBIDORES EN PACIENTES HEMOFÍLICOS A GRAVES MULTITRANSFUNDIDOS TRAS EL CAMBIO DE CONCENTRADOS DE FVIII

CO-110

J.A. Aznar, L. Abad-Franch, C. Vila, S. Haya, A.R. Cid, A. Moret
Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Objetivos: En este estudio se realiza una revisión retrospectiva de pacientes con hemofilia A grave (HAG), multitransfundidos (>150 días de exposición -DE-), tratados con diferentes hemoderivados o concentrados que puedan contener FVIII. Como objetivo primario se determinará la incidencia de aparición de inhibidores tras cambio de producto y, secundariamente, se analizará este resultado en función del tipo de producto administrado.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de pacientes tratados entre el año 1974 hasta 2007. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con HAG tratados con más de un hemoderivado, con > 150 DE y sin antecedentes personales de inhibidores. Se recogieron datos demográficos, naturaleza de cada transfusión (sangre total, plasma fresco, crioprecipitado, concentrado de factor plasmático o recombinante) y dosis administradas. Se analizó la presencia o no inhibidor y su título (Bethesda y Nigmegen).

El tamaño muestral registrado permite conocer la incidencia de inhibidores en función de DE, del tiempo total de exposición (persona-año), del tipo de producto y de las características de los pacientes, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: De 167 historias clínicas revisadas, 97 cumplían criterios de inclusión, siendo el 96% de los pacientes de raza caucásica. Tenían estudio molecular el 71% de los pacientes y de ellos 45 presentan mutación de alto riesgo. Solamente 6 pacientes tenían historia familiar de inhibidores. El número total de DE analizado fue de 113.061, correspondiendo 90.092 DE con factor plasmático y 22.969 DE con recombinante. Cada enfermo se ha tratado durante una media de 1.166 DE, siendo 929 días los correspondientes a factor a plasmático y 237 a recombinante. El número medio de cambios de productos por paciente fue de 6.96. Desarrollaron inhibidores transitorios de bajo título 14 pacientes y ninguno desarrollo inhibidores permanentes de bajo o alto título.

Conclusiones: En nuestros pacientes HAG multitransfundidos el cambio de concentrados de factor VIII no está asociado al desarrollo de inhibidores permanentes de alto o bajo título aunque sí se asocian a un riesgo bajo de aparición de inhibidores transitorios de bajo título. Los datos aportados contribuirán a un mejor conocimiento sobre el riesgo asociado al cambio de producto sobre la incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con HA grave y multitransfundidos. Con ello se ayudará a que estos pacientes puedan recibir el tratamiento más adecuado en función de las características de los concentrados de factor VIII.

Este estudio es una iniciativa posible gracias al soporte económico de CRIFOLS, S.A.

IDENTIFICACION DE 26 NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN DEL FVIII CAUSANTES DE HEMOFILIA A

CO-111

M.T. Álvarez Román, M. Martín Salces, R. Fernández-Morata, M. Morado, I. Fernández Bello, E.G. Arias Salgado, N. Butta, P. García Izquierdo, A. Rodríguez de la Rúa, V. Jiménez Yuste
Unidad de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos: La Hemofilia A (HA) es una coagulopatía congénita caracterizada por un patrón de transmisión genético recesivo ligado al cromosoma X, causada por mutaciones heterogéneas en el gen del FVIII (F8). Describimos 26 nuevas mutaciones asociadas a HA grave y HA leve.

Métodos y pacientes: Desde 1997 se han analizado 205 pacientes con HA. En los pacientes con HA grave (HAG) de forma inicial se estudia la inversión del intrón 22. Si el resultado es negativo y en los casos de HA moderada (HAM) y leve (HAL) se secuencia los 26 exones del gen F8. En la HAG se analiza la inversión del intrón 1. La numeración del nucleótido se basa en la secuencia de cDNA, de acuerdo con las recomendaciones internacionales para la descripción de los cambios en la secuencia en la página web HGVS (www.HGVS.org/mutnomen), todas las mutaciones estudiadas, se comprueban si no han sido descritas en las bases de datos de HAMSTERS, HGMD y en hemobase.

Resultados: Del total de 205 pacientes de HA, 175 eran HAG, 18 HAM y 12 HAL. En los 175 pacientes con HAG: 69 fueron intrón 22 positivos y en 2 casos presentaban inversión del intrón 1. De los 134 pacientes con HA secuenciados, 108 casos presentaban mutaciones descritas en las diferentes bases de datos, y 26 no se encontraron en las citadas bases (Tabla 1).

Conclusiones: Describimos los resultados de análisis de las mutaciones responsables de la HA en nuestros pacientes, encontrándose 26 nuevas mutaciones no descritas previamente.

Tabla 1. Nuevas mutaciones en HA

| EXÓN | MUTACIÓN | CODÓN | DOMINIO | HISTORIA FAMILIAR | TIPO MUTACIÓN |
|------|----------------------------------|---------------------------|---------|-------------------|---------------|
| 1 | c.64As>G | p.Arg23Cly | A1 | HAG | Mis-sense |
| 1 | c.103T>C | p.Val16Asp | A1 | HAG | Mis-sense |
| 1 | c.105T>A | p.Val16Cys | A1 | HAG | Non-sense |
| 2 | c.150InsC | p.Pro31CML | A1 | HAG | Frameshift |
| 2 | c.214G>T | p.Gly53Glu | A1 | HAG | Mis-sense |
| 3 | c.309T>C | p.Val84Ala | A1 | HAG | Mis-sense |
| 3 | c.341C>T | p.Phe95Leu | A1 | HAG | Mis-sense |
| 3 | c.341G>T | p.Ser71Leu | A1 | HAG | Mis-sense |
| 4 | c.446DelC | p.Leu150CML | A1 | HAG | Frameshift |
| 7 | c.910DelT | p.Ser285CML | A1 | HAG | Frameshift |
| 9 | c.1285C>T | p.Gln409Cys | A2 | HAG | Non-sense |
| 11 | c.1626DelA | p.Arg230CML | A2 | HAG | Frameshift |
| 11 | c.171T>G | p.Cys554Gly | A2 | HAG | Mis-sense |
| 13 | c.1913G>T | p.Gly191Val | A2 | HAG | Mis-sense |
| 14 | c.3982C>T | p.Gln1309Cys | B | HAG | Non-sense |
| 14 | c.4820InsA | p.Glu1588CML | B | HAG | Frameshift |
| 15 | c.5275G>A | p.Asp1740Asn | A3 | HAL | Mis-sense |
| 16 | c.5411T>C | p.Phe1785Ser | A3 | HAG | Mis-sense |
| 16 | c.5449C>T | p.Gln1798Cys | A3 | HAG | Non-sense |
| 16 | c.5480del5 nucleot(AGCCT) | p.Lys1808CML | A3 | HAG | Frameshift |
| 17 | c.5712G>T | p.Glu1885Asp | A3 | HAG | Mis-sense |
| 17 | c.5805T>A | p.Val1916Cys | A3 | HAG | Non-sense |
| 21 | c.6247-6256+1nucleot DelGGAGCACC | p.Trn2045-5-6+1nucleotCML | C1 | HAG | Frameshift |
| 21 | c.6211A>G | p.Arg202Gly | C1 | HAG | Mis-sense |
| 23 | c.6452-6464delCTT | p.Trn2126CML | C1 | HAG | Frameshift |
| 26 | c.6688C>T | p.Gln2311Asp | C2 | HAG | Non-sense |
| 26 | c.7003C>T | p.Gln2316stop | C2 | HAG | Non-sense |

PROFILAXIS EN ESPAÑA DE LOS PACIENTES AFECTOS DE HEMOFILIA B
CO-112

J.A. Aznar, J.F. Lucía, L. Abad-Franch, R. Rubio, V. Jiménez-Yuste, R. Pérez, J. Batlle, I. Balda, R. Parra; en representación del Grupo de Trabajo del Estudio Epidemiológico de la Hemofilia en España
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Servicio de Hematología. Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. Servicio de Hematología. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Objetivos: Obtener un conocimiento actualizado del porcentaje de pacientes españoles afectados de hemofilia B (HB) que están en profilaxis primaria (PP) y secundaria (PS) y su comparación con otros países desarrollados, como son Canadá y Estados Unidos (EEUU). Analizar la correlación entre la profilaxis y la prevención de la artropatía hemofílica.

Material y métodos: Basándonos en la información recogida en "Haemophilia in Spain" (Haemophilia 2009) se ha procedido a analizar los datos de los 319 pacientes con HB, centrándonos en los 66 que están en profilaxis.

La artropatía hemofílica establecida (AHE) se definió como aquella articulación que presentaba, según la escala de Pettersson un valor 3 a tres puntos.

Resultados: De los 319 pacientes con HB hay 66 (20,7%) hemofílicos B que están en profilaxis, de los cuales 17 (5,3%) están en PP y 49 (15,4%) en PS. Cuando analizamos los 93 pacientes con HB grave, observamos que 39 (41,9%) reciben profilaxis, de los cuales 13 (14%) están en PP y 26 (28%) en PS. Analizando solo los 31 pacientes pediátricos graves vemos que la tasa de profilaxis asciende al 67,7% (en PP el 52,3% y en PS el 47,6%). Se detectó AHE en el 45,9% de pacientes HB que estaban en profilaxis frente al 34,9% de los que estaban a demanda. En los adultos con HB grave en PP ninguno presentaba AHE frente al 81% de aquellos en PS que sí la presentaban. Entre la población pediátrica grave, ninguno de los que están en PP presentan AHE frente al 20% de los niños en PS que sí la presentan. En cuanto al tipo de concentrado de FIX utilizado, el 57,6% de los pacientes reciben concentrados de origen plasmático frente al 42,4% que utilizan concentrados recombinantes. El número medio de infusiones semanales en los pacientes con HB en profilaxis fue de 2,01 y el número medio de episodios hemorrágicos anuales fue de 2,33. (1,71 en la PP y 2,55 en la PS). El 93,9% de los pacientes en profilaxis utilizan la vía de acceso periférica para la administración del FIX. Ningún paciente en profilaxis presentó inhibidores frente al FIX.

Conclusiones: El 41% de pacientes HB graves y el 67,7% de los HB pediátricos graves están en profilaxis y se utilizan vías de acceso periféricas en un alto porcentaje de ellos. Estos datos sitúan a España en un nivel similar, incluso mejor, que el de otros países desarrollados como Canadá/ EEUU. Por otra parte, en los pacientes que iniciaron la profilaxis en edad muy temprana (PP) no se detecta AHE. La PS temprana minimiza la AHE. Por el contrario no se encuentran diferencias relevantes en el alto porcentaje de AHE de los pacientes que iniciaron la PS tardíamente frente aquellos tratados a demanda.

El presente trabajo se ha remitido a la revista Haemophilia y está en proceso de revisión.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA EN ESPAÑA
CO-114

J.A. Aznar, R. Parra, V. Jiménez-Yuste, J.F. Lucía, I. Balda, I. Soto, G. Alperovich
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. Servicio de Hematología. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Servicio de Hematología. Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Departamento Médico de Pfizer, S.A.

Introducción y objetivo: Un porcentaje significativo de los pacientes hemofílicos infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) desarrollan hepatocarcinoma y cirrosis avanzada. En estos pacientes el trasplante hepático es una opción terapéutica que además conlleva la normalización del déficit de factor VIII o IX. El estudio "Hemophilia in Spain" (Haemophilia, 2009) mostró que 836 pacientes con hemofilia estaban infectados por el VHC, de los cuales 150 se habían curado tras el tratamiento con Interferón pegilado más Ribavirina. La co-infección con HIV se presentó en 362 pacientes. Estos datos son importantes para predecir la necesidad e importancia del trasplante hepático en la población hemofílica española.

El objetivo de este estudio es observar retrospectivamente la evolución y morbimortalidad de los pacientes hemofílicos que han recibido un trasplante hepático en España.

Métodos y/o pacientes: Se analizaron en forma retrospectiva el tratamiento y la evolución clínica de los pacientes con hemofilia (vivos en la actualidad) que han recibido un trasplante hepático en cualquier centro del país.

Resultados: Se analizaron datos de 11 pacientes, de 6 centros. De estos pacientes, 9 tenían hemofilia A (4 grave, 3 moderada, 2 leve) y 2 tenía hemofilia B grave. La media de edad al momento del trasplante fue de 41,5 años, con un rango de edad de 5 a 66 años. En 6 casos había coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en 4 casos por el virus de la hepatitis B (VHB). Los motivos del trasplante fueron la cirrosis hepáticas por VHC en 9 casos (3 con hepatocarcinoma), un caso el fallo hepático fulminante por VHB y otro caso en un niño hemofílico con atresia de vías biliares. En la todos los casos el tratamiento inmunosupresor se basa en anticalcineurínicos (ciclosporina y esteroides en 4 casos, ciclosporina y micofenolato en 3 casos, y tacrolimus en monoterapia en 3 casos, y tacrolimus + everolimus en otro caso). Ninguno de los pacientes presentó episodios de rechazo agudo en el post-trasplante. Todos los pacientes presentan injerto funcionante (rango de tiempo post-trasplante: 12-156 meses). Con respecto al requerimiento de factor en el post-trasplante, 3 pacientes no requirieron ninguna dosis, mientras que en los otros 8 casos se administró factor entre 1 y 5 días después de la cirugía del trasplante. En 4 pacientes hubo recurrencia de la enfermedad viral por VHC.

Conclusiones: El trasplante hepático realizado en España se presenta como una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con hemofilia y enfermedad hepática avanzada que además conduce en estos pacientes a la curación fenotípica de la hemofilia.

REGISTRO NACIONAL DE HEMOFILIA A Y B EN ESPAÑA
CO-113

J.A. Aznar, L. Abad-Franch, A. Moret, P. Marco, y Grupo de Trabajo de la SETH
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital General Universitario de Alicante

Introducción: La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) impulsó en 2007 la creación de un grupo de trabajo para la elaboración de un registro oficial de la hemofilia, presentándose los resultados del mismo en el congreso anual de la SETH de 2008.

Objetivo: Presentar la actualización del Registro Español de Hemofilia hasta mayo de 2010.

Material y método: A través de la página web de la SETH (www.seth.es), los centros participantes acceden a un formulario electrónico de recogida de datos. 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 54 hospitales han participado en la recogida de datos. Se han registrado 3.013 pacientes hemofílicos, de los que 2.596 están afectados de HA y 400 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 54% padecen HA leve (1395 pacientes), el 14% HA moderada (352 pacientes) y el 32% HA grave (848 pacientes). Entre los pacientes con HB, el 38% padecen HB leve (152 pacientes), el 34% HB moderada (135 pacientes) y el 28% HB grave (111 pacientes). En la tabla adjunta se muestran los pacientes por grupos de edad, según el tipo de hemofilia:

Conclusiones: Se presenta un registro actualizado hasta mayo de 2010 de la hemofilia en España que puede ser de utilidad a la SETH y a organismos nacionales e internacionales, especialmente a la Federación Mundial de Hemofilia.

| Edad | Gravedad | Hemofilia A | Hemofilia B |
|--------------------------|----------|-------------|-------------|
| Adultos 2400 (80%) | Leve | 1164 (56%) | 129 (42%) |
| | Moderada | 281 (13%) | 102 (33%) |
| | Grave | 638 (31%) | 78 (25%) |
| | Total | 2083 | 309 |
| Pediátricos 551 (18%) | Leve | 212 (45%) | 19 (28%) |
| | Moderada | 64 (14%) | 22 (32%) |
| | Grave | 196 (41%) | 28 (40%) |
| | Total | 472 | 69 |
| Desconocida 62 (2%) | Leve | 19 (48%) | 4 (20%) |
| | Moderada | 7 (17%) | 11 (55%) |
| | Grave | 14 (35%) | 5 (25%) |
| | Total | 41 | 21 |

INFECCIONES EN HEMATOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE 26 PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO SINCIITAL

CO-116

M. Romera, I. Heras, C. Castilla-Llorente, J.B. Nieto, J. Cerezo-Manchado, E. Pérez-Ceballos, M.L. Amigo, M.L. Lozano, V. Vicente
 Servicio de Hematología y Oncología Médica.
 Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una causa reconocida de infección respiratoria severa en pacientes hematológicos, especialmente en receptores de trasplante de progenitores (TPH), por el riesgo de progresión a neumonía y muerte así como por la asociación con complicaciones pulmonares a largo plazo. El objetivo de este estudio ha sido describir las características de esta infección así como su comportamiento evolutivo.

Métodos: Estudio prospectivo observacional de los pacientes seguidos en nuestro Servicio entre septiembre de 2009 y abril de 2010 que consultan con síntomas respiratorios. El estudio del VRS se realizó mediante enzimoimmunoanálisis en muestras de lavado nasal profundo.

Resultados: 26 pacientes han sido diagnosticados consecutivamente de una infección por VRS (61% varones, mediana de edad 52 años). Enfermedad de base: leucemia aguda 50%, linfoma no Hodgkin 15%, mieloma múltiple 3%, linfoma de Hodgkin 2%, otra 4%. En el 81% de los pacientes la enfermedad estaba en remisión completa. 19 pacientes eran receptores de TPH (73%) (1 TPH autólogo y 18 TPH alogénicos, 10 de ellos de intensidad reducida), siendo la fuente predominante la sangre periférica y el 54% de los donantes, emparentados. El 58% de los pacientes presentaba EICH y el 42% tomaba tratamiento inmunosupresor.

Se recogen 28 casos (2 pacientes presentaron 2 episodios independientes). Al diagnóstico de la infección respiratoria 23 casos (82%) estaban en régimen ambulatorio y de éstos, tan sólo dos precisaron ingreso posterior. Los síntomas más frecuentes fueron: tos (74%), rinorrea (67%) y odinofagia (41%), seguidos de fiebre (33%), disnea (18%) y cefalea (11%). Un 7% de los casos presentaba neutropenia y un 14% linfopenia. En 4 casos se objetivó coinfección por otro microorganismo. Mediana de seguimiento postTPH: día +811 (rango 0 - +2527), con sólo un caso antes del día +100. En tres casos se objetivó afectación radiológica pulmonar, de los cuales, tan sólo uno era un paciente sometido a TPH. Respecto al tratamiento, un 82% recibió antimicrobianos y todos fueron seguidos estrechamente, sin que en ningún caso fuera necesario administrar terapia antiviral. Con este manejo, la evolución global de nuestra serie fue favorable, sin que se registrara ninguna muerte atribuible a esta infección.

Conclusiones: La morbi-mortalidad asociada con la infección por VRS en esta población de alto riesgo fue significativamente más baja que la reportada previamente; esto podría estar en relación con el periodo tardío del TPH en que ocurre la infección en nuestra serie. La vigilancia estrecha, sin administrar tratamiento antiviral, puede ser una actitud adecuada en este tipo de pacientes.

ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD EN ALO-TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (ALO-TPH) DE UN RÉGIMEN DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA CON FLUCONAZOL, SEGUIDO DE POSACONAZOL EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

CO-115

O. Pérez¹, M. Aguilar², J. Falantes¹, A. Peña¹, R. Cardesa¹, R. Parody¹, I. Montero¹, J. González¹, E. de la Cruz¹, M. Martino¹, I. Espigado¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos y objetivos: Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son causa frecuente de mortalidad en receptores de aloTPH. No obstante no hay consenso sobre la profilaxis óptima, los pacientes candidatas a recibirla, ni su efectividad e impacto clínico. Analizamos la incidencia y mortalidad atribuible de IFI en una cohorte de receptores de aloTPH que recibieron profilaxis con fluconazol seguido de posaconazol en los casos de alto riesgo.

Pacientes y Métodos: 40 receptores consecutivos de aloTPH adultos de Junio'07 a Junio'09. Edad media, 39 años (15-65). Todos recibieron fluconazol (400mg/d) desde acondicionamiento hasta alta y los que sufrieron EICH => II, además posaconazol (200mg/8h) desde alta hasta resolución de EICH. Seguimiento hospitalario y ambulatorio durante mediana 18 meses (3-24). Se usaron acondicionamientos estándar mieloablativos o de intensidad reducida y los donantes fueron, hermano HLA-idéntico (27), DNE (8) y SCU (5). Diagnósticos: LMA (21), LLA (10), LNH (3), SMD (2), LMC (2), LH (1), AAS (1). Profilaxis de EICH según protocolos estándar con MTX y CsP/MMF y protocolo español en SCU. Se definen IFI probadas y probables según consenso EORTC/MSG1. Análisis estadístico con SPSS(v17.0).

Resultados: Recibieron fluconazol 33 pacientes (82.5%) y fluconazol seguido de posaconazol 4 (10%). Otros 3 recibieron profilaxis secundaria desde inicio del aloTPH con posaconazol (2) o voriconazol 200mg/12h (1). Hubo 7 casos (incidencia 17.5%) de IFI (3 probadas y 4 probables). Etiología, *Aspergillus Fumigatus* (2), *Aspergillus spp* (4) y *Cándida albicans* (1). Las 6 aspergilosis con foco pulmonar y la candidiasis con sepsis y candidemia. Seis casos habían recibido fluconazol y uno (candidiasis) fluconazol y posaconazol. La mortalidad atribuible a IFI fue de 4 casos (57% de IFI). No hubo ninguna IFI entre 9 pacientes sin EICH y todas las IFI se produjeron en pacientes en tratamiento de EICH.

Conclusiones: 1) El régimen de profilaxis analizado fue efectivo para prevenir IFIs en pacientes sin EICH pero no en pacientes con EICH, particularmente por hongos filamentosos. 2) La incidencia global de IFI fue similar a la descrita en otras series de alto riesgo y la mortalidad por IFI similar a la descrita en años recientes. 3) Los pacientes con EICH requerirían profilaxis antifúngica más efectiva y son candidatos para el desarrollo de ensayos clínicos.

(1) De Pauw. Clin Infect Dis, 2008; 46:1813.

CUANTIFICACIÓN DEL DNA DEL CMV EN PLASMA MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH)

CO-117

A. García-Noblejas¹, L. Cardenoso², S. Agudo², A. Figuera¹, J. Cannata¹, R. Vidal¹, A. Velasco¹, M. Roig¹, S. Martínez¹, N. García León¹, M. López-Brea¹, A. Alegre¹, R. de la Cámara¹

¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: El objetivo es evaluar la infección por CMV mediante PCR cuantitativa a tiempo real (rt-PCR) en muestras de receptores de alo-TPH y su repercusión sobre el inicio del tratamiento anticipado.

Materiales y métodos: Analizamos 395 muestras de 51 episodios de infección por CMV en 32 receptores de alo-TPH (Enero'07-Febrero'09). 29 de 32 pacientes recibieron ≥ 1 ciclo de tratamiento anticipado ante el hallazgo de una antigenemia y/o PCR convencional positiva. De ellos, 6 (19%) desarrollaron enfermedad por CMV (4 gastrointestinal, 2 pulmonar). Todos los pacientes fueron monitorizados post-trasplante con antigenemia (≥ 0.5 células/105) y PCR cuantitativa convencional (≥ 600 copias/ml). Todas las muestras fueron retrospectivamente analizadas utilizando rt-PCR (≥ 57 copias/ml). Episodio: periodo entre la 1.ª muestra positiva por antigenemia y/o PCR convencional, hasta la 1.ª muestra negativa por ambas técnicas.

Resultados: Las muestras fueron positivas en 28%, 30% y 43% por antigenemia, PCR convencional y rt-PCR, respectivamente. La rt-PCR detectó un 70% de las muestras con antigenemia positiva frente a un 58% de la PCR convencional. La antigenemia fue positiva en 30 muestras (8%), de estas, 16 (53%) fueron positivas para rt-PCR vs 7 (23%) por PCR convencional. 45 muestras (11%) sólo fueron positivas por rt-PCR, 9 al inicio y 27 al final del episodio. Los episodios de infección fueron detectados en 46 (90%), 38 (74%), y 41 (80%) por antigenemia, PCR convencional y rt-PCR respectivamente. 6 episodios (12%) sólo se detectaron por antigenemia y 5 (11%) por técnicas de PCR. 34 de 51 episodios (67%) se detectaron por ambas PCR, en 14 de esos 34 (41%) CMV fue detectado más precozmente con rt-PCR que con PCR convencional (mediana=7 días), y en 4 episodios (12%) las PCR convencional fue más temprana que la rt-PCR (mediana=3 días). La concordancia entre las PCRs fue del 79% ($k=0.56$) y entre la rt-PCR y la suma de la antigenemia y la PCR convencional del 78% ($k=0.56$). La mediana del valor cuantitativo de la rt-PCR fue 662,5 copias/ml (57-2770) vs 2285 copias/ml (608-27000) por PCR convencional. El análisis Bland-Altman de carga viral rt-PCR frente PCR convencional es 0,56 log menor. La curva ROC fue realizada para definir el valor óptimo de corte para guiar el inicio del tratamiento anticipado, establecido en 153 copias DNA/ml (rt-PCR frente Antigenemia+PCR convencional).

Conclusiones: La rt-PCR parece ser una técnica más sensible, rápida y precisa en el diagnóstico de la reactivación de la infección de CMV en receptores de alo-TPH. Permite el inicio del tratamiento anticipado más precoz, para valores de la rt-PCR de CMV superiores a 153 copias/ml.

ESTUDIO RETROSPECTIVO, OBSERVACIONAL Y MULTICÉNTRICO DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS CON AMBISOME®: LA ADMINISTRACIÓN PREVIA DE AZOLES NO AFECTA A LA EFECTIVIDAD DE AMBISOME®. ESTUDIO AMBIPROF

CO-118

J. de la Serna¹, I. Jarque², J. López³, R. Mar⁴, V. Gómez-García⁵, J. Serrano⁶, A. Báñez⁷, A. Sampol⁸, K. Marín⁹, P. Amat⁸, C. Barenneboa¹⁰, R. del Campo¹¹, J. García¹², M. Jurado¹³, M. Romero¹⁴, N. Castro¹⁵, M. Callejas¹⁶, C. Gómez¹⁷, M. J. Pascual¹⁸, C. Vallejo¹⁹, A. Pascual²⁰, B. Inigo²¹, S. Saumell²², Á. Lassalle²³, A.E. Quintero²⁴, J. de La Cruz²⁵, C. Nicolás²⁶, G. Galo²⁷, P. Valeria²⁸, M. Tapia²⁹, M. Batlle³⁰, R. Riza³¹, B. González³², S. Lakhwani³³, C. Rodríguez³⁴

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Hospital Universitario La Fe. Valencia. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁴Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ⁵Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ⁶Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Avila. ⁷Hospital Son Durena. Palma de Mallorca. ⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia. ⁹Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ¹⁰Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ¹¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid). ¹²Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ¹³Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ¹⁴Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ¹⁵Hospital Central de Asturias. Oviedo. ¹⁶Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ¹⁷Hospital del Mar. Barcelona. ¹⁸Hospital Niño Jesús. Madrid. ¹⁹Hospital San Joan de Deu. Barcelona. ²⁰Complejo Hospitalario de Jaén. ²¹Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ²²Hospital Insular de Las Palmas. ²³Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). ²⁴Hospital Universitario de Canarias. ²⁵Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: Es controvertido que la profilaxis con azoles activos frente a hongos filamentosos pueda reducir la efectividad de anfotericina liposomal (L-AmB).

Objetivos: Determinar la no-inferioridad de la administración previa de azoles en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en pacientes con leucemia o sometidos a trasplante alogénico (TPH-alo).

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes que cumplían los criterios EORTC/MSG de IFI y tratados con L-AmB. Fueron distribuidos en dos grupos: (A) exposición previa a azoles activos frente a hongos filamentosos, y (B) fluconazol o ausencia de tratamiento previo con azoles. Los pacientes fueron estratificados según el tipo de IFI y se evaluaron los factores de riesgo relacionados con la enfermedad y las comorbilidades. Los criterios principales de evaluación fueron la respuesta favorable (parcial o completa) y la supervivencia al final del tratamiento antifúngico y 4 y 12 semanas después.

Resultados: 26 centros reclutaron 182 pacientes entre 2/2008 y 9/2009. La mediana de edad fue 45 años (intervalo 1-78). La mayoría presentaba leucemia aguda (LA) o MDS (129; 70%). La enfermedad se encontraba en fase de inducción, remisión, o situación refractaria/tecdada en el 23,6%, 45% y 31,4%, respectivamente. Un 40,1% de los pacientes habían recibido un TPH-alo. El porcentaje de pacientes con comorbilidades e IFI previa fue del 20,3% y 14,8%, respectivamente. En el grupo A se incluyeron 100 pacientes con tratamiento previo con itraconazol 39%, voriconazol 35% y posaconazol 26%. En el grupo B se incluyeron 82 pacientes tratados con fluconazol 49% o sin azoles 51%. No hubo diferencias en las características de los pacientes en ambos grupos, excepto por más LA o MDS ($p=0,002$) y una neutropenia fue más prolongada en el A ($p=0,021$) y una mayor utilización de dosis altas de esteroides en el B ($p=0,01$). Las tasas de IFI posible, probable y documentada fueron del 52,7%, 28,6% y 18,7%, respectivamente. Se identificó aspergilosis como causa de IFI probada en 28 de 35 casos. L-AmB (3 mg/kg) se administró durante una mediana de 18+17 días en A y 15+13 días en B. La tasa de respuesta favorable a L-AmB en A y B fue 75% y 74,4% respectivamente, sin hallarse diferencias en las respuestas al final del tratamiento y tras 4 o 12 semanas. Las tasas de respuesta en casos de IFI posible y probable/documentada fueron similares en ambos grupos.

Conclusiones: La exposición previa a azoles activos frente a hongos filamentosos no afecta la efectividad de L-AmB en el tratamiento de IFI en esta población de alto riesgo, indicando que ambos tratamientos pueden administrarse secuencialmente.

UTILIDAD DE LA COMBINACIÓN DE LA TÉCNICA DEL ANTÍGENO GALACTOMANANO CON LA TAC DE ALTA RESOLUCIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA

CO-119

M.T. Villaescusa¹, O. Cores², L. Vázquez³, M.I. García³, L. López Anglada¹, I. Córdoba¹, D. Caballero¹, J.F. San Miguel¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario de Salamanca

Objetivo: La IFI tiene una relevancia cada vez mayor en pacientes hematológicos de alto riesgo. Con frecuencia su mortalidad supera a la de la enfermedad de base, siendo el diagnóstico precoz fundamental.

La combinación de la técnica del AGA con el TACAR puede mejorar el manejo de estos pacientes, y son actualmente las técnicas aceptadas para el diagnóstico precoz de la IFI.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad de la combinación de ambas técnicas.

Métodos: Se evaluaron 8873 muestras de 288 pacientes hematológicos del Hospital Universitario de Salamanca en el periodo entre el 1 de Enero de 2005 y el 30 de Septiembre de 2009. La distribución de los pacientes según patologías fue: LAM (108), LNH (49), LAL (32), MM (22), LLC-B (18), SMD (15), EH (13), LMC (13), AM (8), MF (4), LMMC (2), Otros (4).

Un 71, 88% de los pacientes habían sido sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea.

Se determinaba dos muestras semanales por paciente de AGA (media de 30,81 muestras por paciente). Se consideraba positivo un AGA mayor de 0,8 o dos consecutivos mayores de 0,5, procediéndose a realizar un TACAR. Este también podía ser solicitado a pesar del AGA negativo ante una alta sospecha clínica.

Resultados: Un 9,38% de las muestras de AGA fueron positivas. De los 288 pacientes, el AGA fue positivo en 167 y negativo en 121.

En los 167 pacientes con AGA positivo, no se realizó TACAR a 33 pacientes a criterio del facultativo; desarrollando uno IFI. De los 134 restantes, 45 mostraron TACAR positiva, desarrollando IFI 43. 89 pacientes presentaron TACAR negativa desarrollando IFI 3 pacientes.

A 56 de los 121 pacientes con AGA negativo se les solicitó una TACAR por alta sospecha clínica siendo positiva sólo en 14 (11,57%), que desarrollaron IFI. El resto de los TACAR fue negativo, sin ningún caso de IFI.

De los 62 pacientes diagnosticados de IFI, en 47 (75,81%) se llegó al diagnóstico por la combinación de ambas técnicas. La sensibilidad, especificidad, Valor predictivo positivo y negativo de las dos pruebas utilizadas en serie fue respectivamente de 70,49%; 98,97%, 95,56% y 91,43%.

Conclusiones: La técnica combinada de AGA, de elevada sensibilidad, y TACAR, con una elevada especificidad, resulta actualmente una herramienta indispensable para el diagnóstico de la IFI en pacientes hematológicos de alto riesgo.

El elevado VPN del AGA excluye la IFI en la mayoría de los casos. Sin embargo, debido al bajo VPP del AGA, ante un resultado positivo precisamos una segunda técnica de elevado VPP como es el TACAR para el diagnóstico. En aquellos pacientes en los que diagnosticamos la IFI mediante la combinación de ambas técnicas, el AGA se anticipó al TACAR una media de 5,49 días.

VALOR DE SEPTIFAST LIGHTCYCLER PARA EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON NEOPLASIAS HEMATOOLÓGICAS Y EN PACIENTES UCI Y SU IMPACTO EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS

CO-120

P. Amat¹, D. Bravo², J. Blanquer³, M. Calabuig⁴, G. Aguilar⁵, R. Borrás⁶, M.A. Clar⁷, D. Ehluf⁸, E. Costa⁹, B. Muñoz-Cobo¹⁰, D. Navarro¹¹, C. Salas¹²

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

³Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ⁴Servicio de Anestesia y Cuidados Críticos. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

⁵Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. ⁶Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

⁷Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ⁸Servicio de Anestesia y Cuidados Críticos. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

⁹Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. ¹⁰Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

La detección de DNA microbiano en muestras de sangre mediante técnicas de PCR pueden ser de utilidad para el diagnóstico rápido de bacteriemia y fungemia. El test LightCycler SeptiFast (SF), es una técnica RT-PCR multiplex capaz de detectar 25 bacterias y hongos involucrados en infecciones sistémicas. Aunque se ha descrito una mayor sensibilidad de SF respecto al HC, existe información limitada de su valor diagnóstico en pacientes hematológicos y críticos.

Objetivos: 1. Analizar el comportamiento del test SF en el diagnóstico de bacteriemia/fungemia en pacientes neutropénicos y en pacientes ingresados en UCI, 2. Evaluación retrospectiva de la idoneidad del tratamiento empírico y su modificación.

Pacientes y métodos: Se analizaron los resultados del sistema SeptiFast (SF) y se comparó su utilidad diagnóstica con el sistema de hemocultivo Bactec 9420 (HC), en 86 episodios febriles no consecutivos, en 33 pac. neutropénicos con neoplasias hematológicas (edad mediana: 58a, 24-80); Sexo (V/M): 18/15), tratados con QT (n=18) o receptores TPH alo (n=10) o autólogo (n=5), y 53 pac. UCI (ciugía cardiaca (n=8), neurocirugía or ACV (n=11), insuf. respiratoria (n=11), sepsis o shock séptico (n=11), intox. fármacos (n=3), otras (n=6), durante un periodo de 6 meses. Test HC(x2): Bactec 9420 BC System (Becton Dickinson, Germany), para bacterias aeróbicas, anaeróbicas y hongos (máx. 7 días). Si HC+: Gram, susceptibilidad e identificación métodos estándar). Test SF: sangre en EDTA, simultánea al HC, extracción DNA y almacenamiento -20 °C. LightCycler® SeptiFast MGrade (Roche Diagnostics GmbH, Germany), recomendaciones del fabricante.

Resultados: Concordancia en la identificación de microorganismo: 69% y 75% pacientes neutropénicos y UCI, respectivamente (tabla). Sensibilidad similar en los episodios de bacteria y fungemia clínicamente relevantes. En base a los resultados de SF, el tratamiento empírico se consideró adecuado en todos excepto en 1 en que ambos tests fueron positivos. Sin embargo, el ajuste precoz de antibióticos se consideró factible en 4 de 7 episodios en pacientes hematológicos y en 10 de 13 episodios en pac. UCI. En 6 episodios febriles se hubiera evitado el uso de vancomicina en pacientes hematológicos si los resultados de SF se hubieran conocido en el momento oportuno.

Conclusiones: El test SF es un método auxiliar de interés para el diagnóstico de infecciones bacteriémicas en pacientes neutropénicos y pacientes críticos, complementando al hemocultivo (HC) como técnica de referencia. En estas situaciones, sus resultados pueden condicionar un tratamiento precoz más específico tras el inicio de cuadro febril.

Microorganismos detectados en test SeptiFast (SF) y/o en test de hemocultivo (HC) en episodios febriles en pacientes neutropénicos.

| Especie | Nº de muestras con resultado positivo en | | |
|-----------------------------------|--|---------|-------|
| | HC solo | SF solo | Ambos |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 13 | 0 | 3 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0 | 1 | 0 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Candida albicans</i> spp. | 1 | - | - |
| <i>Aspergillus</i> spp. | 1 | - | - |
| <i>Cryptosporidium</i> spp. | 2 | 0 | 1 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0 | 1 | 0 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0 | 1 | 0 |
| Ninguno | 0 | 18 | 8 |

* Cero y 2 SCDs detectados solo por HC o por ambos métodos, respectivamente, en correspondientes determinaciones.

† No incluye en la SeptiFast master list.

SERIE ROJA

ANÁLISIS POR PCR A TIEMPO REAL DE LAS MUTACIONES MÁS FRECUENTES EN LAS β -TALASEMIAS EN LA POBLACIÓN DE GRAN CANARIA

CO-121

S. de la Iglesia¹, S. Jiménez¹, M.C. Pérez², J.M. Calvo-Villas³, J. López¹, N. Navarro¹, C. Rodríguez¹, S. Fumero¹, Y. Ramos¹, P. Ropero⁴, A. Villegas¹, T. Molero¹
¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ²Hospital Materno-Infantil. ³Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote. ⁴Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El análisis por PCR a tiempo real con sondas de hibridación específicas permite la detección en un solo procedimiento de las mutaciones más frecuentes de la β -talasemia en España (CD-37; CD-39; IVS I-1; IVS I-6; IVS I-110).

Pacientes, material y método: Se analizaron un total de 250 pacientes residentes en Gran Canaria, de los cuales 75 (28.8%) de ellos tenían origen extranjero (India en el 20.8%). El análisis molecular se realizó por PCR a tiempo real (sistema Light-Cycler) y el uso de sondas de hibridación específicas marcadas con fluoróforos dirigidas al codon CD-39; IVS 1-nt-1, IVS 1-nt-6; IVS-1-nt-110), según una modificación de la técnica descrita por Moreno et al (H. Universitario La Fe) que permite el análisis de 5 mutaciones de una sola vez.

Resultados: En 169 casos (67,6%) se pudo establecer el diagnóstico sin recurrir a ninguna otra técnica.

La distribución de las mutaciones más frecuentes de la β -talasemia fue la siguiente:

CD-37 CD-39 IVS I-1 IVS I-6 IVS I-110 No Mutación*
 0 (0%) 46 (18,4%) 40 (16%) 75(30%) 8 (3,2%) 80 (32%)

* 47 de los 80 sujetos en los que no se encontró ninguna mutación con la técnica descrita eran de origen extranjero (32 hindúes). En 23/80 (28,75%) en los que no se encontró mutación, se observó un pico con la sonda CD-39 a una temperatura anómala (52-53 °C). Siete de estos casos fueron secuenciados en el H. Clínico San Carlos, objetivándose la mutación CD41/42 (-TTCT).

Discusión: Este método permite la detección rápida y en un solo paso de las alteraciones moleculares más frecuentes de β -talasemia en la población canaria, precisándose el estudio de otras mutaciones para la caracterización de pacientes extranjeros, fundamentalmente en los originarios de la India. Además de las mutaciones anteriormente mencionadas, esta técnica también parece poder discernir la mutación CD 41/42 (-TTCT), precisándose secuenciar más sujetos que presenten el pico anómalo para confirmar los resultados.

Encontramos una distribución de las mutaciones diferente a la observada en el resto de las regiones españolas analizadas e incluso diferente a la descrita en la población de Lanzarote, con una mayor prevalencia de la mutación IVS 1-6.

ANÁLISIS PROSPECTIVO DE DOS ESQUEMAS DIFERENTES DE TRATAMIENTO CON HIERRO PARA MEJORAR LA ANEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA

CO-122

P. Garrido, J.M. Raya, P. Pecos, L. Morabito, R. Martínez, I. Nassar, R. de la Llana, M.J. Mataró, I. Rodríguez, P. Rodríguez, P. Machado
 Servicios de Hematología y Hemoterapia, Cirugía Cardíaca y Farmacología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Fundamentos: La anemia constituye un problema frecuente en el postoperatorio de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC). En estudios observacionales, la suplementación con hierro se ha visto que reduce las necesidades transfusionales en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, no así en cirugía cardíaca. Diversas estrategias se han propuesto y, aunque la vía oral es la habitual para el tratamiento con hierro, el hierro intravenoso (i.v.) se ha postulado como una alternativa eficaz y segura.

Objetivos: Evaluar el impacto clínico de dos esquemas de tratamiento con hierro, tanto sobre los parámetros bioquímicos y de serie roja como sobre las necesidades transfusionales, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo doble ciego, triple ciego, en 159 pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva con CEC (edad media 65 años, varones 73%). Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos: grupo I (n=54), tratados con hierro sucrosa i.v., tres dosis de 100 mg/24h en el pre- y postoperatorio, y placebo oral el primer mes desde el alta; grupo II (n=53) con sulfato ferroso oral (80 mg/24h) en el pre- y postoperatorio, hasta un mes tras el alta, y placebo i.v. mientras estuvieron hospitalizados; y finalmente, grupo III (n=52) que recibió placebo oral e i.v., tanto en periodo pre- como postoperatorio. Se recogieron variables clínicas y analíticas en diferentes momentos: preoperatorio, sala de quirófano, llegada a UCI y alta a planta, al alta hospitalaria y un mes después. Se realizaron comparaciones intra- e intergrupos para investigar si existieron diferencias en la cifra de hemoglobina, hematocrito, consumo de hemoderivados, y estancia media en UCI y en hospital, en diferentes momentos durante el postoperatorio.

Resultados: Los tres grupos eran homogéneos en cuanto a datos analíticos preoperatorios, variables demográficas, comorbilidades, procedimiento y riesgo quirúrgicos. No hemos encontrado diferencias significativas en los valores de hemoglobina y hematocrito entre los tres grupos de pacientes, en el período postoperatorio ni al mes del alta. Sin embargo, si observamos diferencias en las cifras de ferritina y el recuento de reticulocitos en esos momentos: los valores más altos correspondieron al grupo I (p=0,002). Aunque no fueron diferencias estadísticamente significativas, los pacientes del grupo I presentaron además: una estancia en UCI y hospitalaria postoperatoria más cortas, un tiempo de hospitalización total más corto, unos requerimientos de aminas en UCI inferiores, y unas necesidades menores de transfusión de concentrados de hemáties. Globalmente, un 63% de los pacientes en el grupo I no necesitó transfundirse en comparación con el 49% del grupo II y el 50% del grupo placebo. Así mismo, a mayor consumo de hemoderivados, mayor estancia en UCI (p=0,001). El subgrupo de pacientes del grupo I que requirió menos transfusiones en UCI fue aquél de menos de 75 años (p=0,033).

Conclusiones: 1) En nuestro estudio, la administración de hierro i.v. consigue una elevación significativa de los niveles séricos de ferritina y del recuento de reticulocitos al alta de los pacientes y un mes después, pero no encontramos ventajas en cuanto a valores de hemoglobina y hematocrito. 2) Observamos una tendencia hacia estancias hospitalarias más cortas y menores necesidades transfusionales en pacientes tratados con hierro i.v. 3) Creemos que son necesarios estudios con casuísticas más amplias para establecer más claramente el papel del hierro i.v. en este tipo de cirugía.

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNE SEVERA INDUCIDA POR CEFTRIAXONA. DETECCIÓN DE LOS ANTICUERPOS POR TÉCNICAS DE CITOMETRÍA DE FLUJO

CO-123

T. Sevilas¹, M. Coucelo¹, S. Santos¹, C. Spencer², R. Salvo¹, M. Benedetto¹, M. Salgado², N. Martins¹, M.L. Ribeiro¹
¹Servicio de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. ²Hospital Pediátrico de Coimbra. ³Servicio de Hematología. Centro Hospitalar de Oporto. EPE. Portugal

Fundamentos: La Anemia Hemolítica Inmune secundaria a fármacos (AHIf) es rara. La mayoría se atribuye a cefalosporinas de 2.^a y 3.^a generación; la mortalidad más elevada asociada a Ceftriaxona (Ceft) (Williams et al, Hospital Physician 2009). La droga se liga a proteínas circulantes y puede estimular la producción de anticuerpos (Ac) con capacidad de unirse al fármaco [fármaco-anticuerpo anti-fármaco]. Este complejo inmune, al ligarse a la membrana del eritrocito, activa el complemento, produciendo hemólisis intravascular, con TAD IgG y/o C3 positivo. El Ac Ceft-dependiente puede detectarse por técnicas serológicas, muy complejas, o por citometría de flujo (CF), de más simple y rápida ejecución.

Objetivo: Presentar 3 casos de AHIf inducida por Ceft, para ilustrar la severidad y la importancia de la sospecha etiológica.

Caso 1: σ , 10 años. Ingresado por meningitis, tratado con Ceft y vancomicina. En D10: Hb 5,4g/dL, Retic 4,3%, Leuc 32.6x10⁹/uL, Pla_q 442x10³/uL; BRBi 91.4umol/L (9-22), BRBd 0, LDH 1452U/L (432-700); TAD positivo por C3d. Suspensión del antibiótico, transfusión de 1U concentrado de hemáties, ácido fólico. Alta D16: Hb 8,6g/dL, Retic 12,3%; BRBt 44,7umol/L. En D39 parámetros hematológicos normales. TAD negativo.

Caso 2: σ , 8 años. Cirugía por fractura fronto-basal izquierda. D7 de Ceft profiláctica: Hb 11,2g/dL; D15: acentuada palidez cutánea, obnubilación, FC 170/min; Hb 5,9g/dL, Retic 6%; BRBi 27,7umol/L (9-22), BRBd 0, LDH 1434U/L (420-750); TAD positivo por C3d. Pesquisa del Ac Ceft-dependiente: negativa por técnicas serológicas, positiva por CF. Suspensión Ceft, inicia PDN y ácido fólico. Alta D26: Hb 8,7g/dL, Retic 11%; BRBt y LDH normales, TAD negativo. En D31 Hb normal. Sin Acs Ceft-dependientes detectables por CF en D131.

Caso 3: σ , 15 años. Antecedentes de tumor intraventricular y derivación ventrículo-peritoneal. Ingresado para revisión del catéter. Hb 14,4g/dL. Antibioterapia profiláctica con Ceft. D7: intenso dolor lumbar, palidez cutáneo-mucosa; Hb 5,9g/dL, Retic 6%; BRBt 27,7umol/L (9-22), BRBd 0, LDH 1434U/L (420-750); TAD positivo por IgG, C3c y C3d. Suspensión Ceft, inicia PDN y ácido fólico. En D25 aún se detectan, por CF Acs Ceft-dependientes en el plasma. TAD negativo en D34. Hb normal en D38.

Conclusiones: Se debe sospechar de AHIf en pacientes en terapéutica con Ceft que presenten datos clínicos y laboratoriales de hemólisis aguda. El diagnóstico se confirma por demostración laboratorial del Ac fármaco-dependiente. Las técnicas de CF son sensibles y fáciles de ejecutar. Ante la gravedad clínica y la elevada mortalidad asociada a la AHIf por Ceft, es importante sospechar precozmente del diagnóstico y suspender la droga.

BIOLÓGICA MOLECULAR DE ALGUNAS HEMOGLOBINAS HIPERINESTABLES ENCONTRADAS EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA**CO-124**

F. de la Fuente-Gonzalo, L. Vinuesa, J. Martínez-Nieto, P. Ropero, F.A. González, S. Redondo, E. Bolaños, F. Medina, A. Villegas y Grupo Español de Eritropatología
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Fundamentos y objetivos: En las hemoglobinopatías estructurales hiperinestables no existe una disminución o ausencia en la síntesis de cadena si no que el fenotipo talasémico viene determinado por una precipitación postraduccional de la cadena estructuralmente anómala en los precursores eritroides. Esto explicaría la ausencia de la cadena de globina normal en los estudios electroforéticos y cromatográficos.

En el presente estudio mostramos los casos de Hbs hiperinestables encontrados en nuestro servicio a lo largo de 2009 con la intención de ilustrar algunos de los diferentes mecanismos moleculares causantes de inestabilidad en las cadenas α de la Hb.

Métodos y pacientes: En 2009 fueron estudiados 202 pacientes recogidos para estudio de α -talasemia, de los cuales, en 9 casos se determinó la existencia de mutaciones puntuales causantes de Hbs hiperinestables.

Las deleciones fueron descartadas mediante alpha-globin StripAssay. El resto de pacientes se estudiaron por secuenciación específica de los genes α .

Resultados: Todas las mutaciones puntuales se encontraban en estado heterocigoto. Hb Agrinio en 3 casos, Hb Groene Hart o Bernalda en 3 pacientes, Hb Plasencia en 2 individuos y Hb Utrecht en 1 caso.

Conclusiones: Las mutaciones encontradas ocasionan un fenotipo talasémico, todas ellas originan Hbs hiperinestables por mecanismos moleculares distintos, dependientes de la localización del residuo afectado, así como de sus propiedades físico-químicas y su papel dentro de la cadena de globina (estructural y/o funcional). Hb Agrinio (CD29 (B10) Leu>Pro a2): La sustitución de cualquier aminoácido (aa) por Pro genera cambios en la estructura tridimensional ya que provoca un acodamiento. En este caso, se ve afectado un residuo muy conservado en la evolución que es fundamental para generar el entorno hidrofóbico imprescindible para la unión distal del grupo hemo.

Hb Groene Hart [CD119 (H2) Pro>Ser a1]: El cambio de un aa apolar por uno polar dificulta las interacciones electrostáticas entre la cadena α de globina y la chaperona Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein (AHSP), no permitiendo un correcto plegamiento de la globina.

Hb Plasencia [CD125 (H8) Leu>Arg a2]: La introducción de una carga positiva procedente de un aa básico, donde previamente había un entorno hidrofóbico, genera una perturbación de las interacciones entre las hélices G y H, provocando la inestabilidad de la molécula, además de impedir la unión con la cadena β de globina.

Hb Utrecht [CD129 (H12) Leu>Pro a2]: La sustitución por Pro interrumpe la hélice H, modificando las interacciones con la cadena β de globina, de manera que no se forma el tetrámero de la Hb.

RECOPIACIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS DE CADENA α QUE CURSAN CON MICROCITOSIS**CO-126**

F. de la Fuente-Gonzalo, L. Vinuesa, J. Martínez-Nieto, P. Ropero, F.A. González, S. Redondo, E. Bolaños, F. Medina, A. Villegas y Grupo Español de Eritropatología
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Fundamentos y objetivos: La base molecular de las α -talasemias son principalmente, las deleciones en los genes α de globina, sin embargo, en torno a un 5-10% de los casos se deben a mutaciones puntuales en dichos genes. La mayoría de estas mutaciones son privativas de cada familia aunque algunas mutaciones como la Nco y la Hph son más frecuentes en algunas poblaciones.

En esta comunicación presentamos los casos de α -talasemia no deleción diagnosticados en nuestro servicio a lo largo de 2009, descartando las mutaciones Nco y Hph.

Métodos y pacientes: En 2009 fueron estudiadas 202 pacientes recogidos por el servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid para estudio de α -talasemia por presentar microcitosis con HbA2 y HbF normales y sin ferropenia. La procedencia geográfica de los pacientes abarcaba todo el territorio español.

El estudio molecular requirió la extracción del ADN genómico. Las deleciones fueron descartadas mediante α -globin StripAssay. El resto mediante secuenciación automática específica para los genes $\alpha 2$ y $\alpha 1$.

Resultados: 184 de los pacientes mostraban deleciones (91%), 8 la mutación Hph (4%) y 10 casos (5%) mutaciones puntuales. Todas las mutaciones puntuales se encontraban en estado heterocigoto y consistieron en: Hb Agrinio [CD29 Leu>Pro $\alpha 2$], encontrada en 3 individuos procedentes de 2 familias no relacionadas entre sí; CD 23 [CD23 Glu>AMB $\alpha 2$]; Hb Groene Hart o Bernalda [CD119 Pro>Ser $\alpha 1$] en 3 pacientes no relacionados; Hb Plasencia [CD125 Leu>Arg $\alpha 2$] en 2 familias diferentes y Hb Utrecht [CD129 Leu>Pro $\alpha 2$] en 1 caso.

Conclusiones: La identificación en 9 familias no relacionadas de 5 variantes puntuales distintas a las mutaciones Nco y Hph, revela la heterogeneidad molecular de los casos de α -talasemia no deleción en nuestro medio. Esta heterogeneidad puede tener importantes implicaciones en cuanto a su expresión fenotípica al poder interaccionar con otras formas de α -talasemia deleción y no deleción más comunes y que están aumentando en nuestro medio por los cambios migratorios.

La integración de diferentes técnicas moleculares, en especial la secuenciación automática, es de gran importancia para el diagnóstico clínico de los síndromes talasémicos, principalmente, en los casos poco frecuentes de α -talasemia no deleción.

El diagnóstico de las variantes menos frecuentes de esta enfermedad es primordial para poder ser aplicado al consejo genético y en el diagnóstico prenatal, disminuyendo los costes sanitarios y sociales que implica el tratamiento de estas patologías.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA: REVISIÓN DE 37 CASOS EN UN HOSPITAL ESPAÑOL**CO-125**

M.A. Cabero, E. Ojeda, R. Forés, G. Bautista, B. Navarro, I. Krsnik, A. de Laiglesia, N. Claros, P. Beltrán, I. Moreno, J. Coronado, R. Cabrera
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda (Madrid)

Presentamos 37 pacientes con clon hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) estudiados en nuestro hospital. La mayoría con clínica asociada. Se trata de la mayor serie de pacientes con HPN en un solo centro descrita en nuestro país.

Pacientes: Se revisaron las historias clínicas en nuestro centro desde el año 1969 (año de diagnóstico del primer caso) al 2010. Dichos casos fueron diagnosticados mediante Tests de Ham y sucrosa hasta el año 1994 y posteriormente además mediante citometría de flujo (CMF).

Resultados: Treinta pacientes presentaron complicaciones graves asociadas a la HPN. Los 7 pacientes restantes presentaron un clon HPN de escasa cuantía en el contexto de una Aplasia Medular Grave. En el grupo de pacientes sintomáticos la edad media de diagnóstico fue de 33 años (11-78), 16 varones y 14 mujeres. La complicación más frecuente fue la anemia asociada a síndrome de fatiga crónica, usualmente de carácter grave y con soporte transfusional en todos los casos. La hemoglobinuria apareció en 24 pacientes. Doce pacientes presentaron eventos trombóticos confirmados, objetivando en este grupo 2 eventos de infarto agudo de miocardio (IAM)², 1 de trombosis arterial en extremidades inferiores, 5 de trombosis de arterias cerebrales (ACV), 1 de síndrome de Budd Chiari, 3 de trombosis portal (1 actualmente sometido a trasplante hepático), 6 de trombosis venosa profunda de miembros inferiores (TVP) y 2 de tromboembolismo pulmonar (TEP). Además 2 pacientes con lesiones cutáneas asociadas a crisis de HPN³, 5 pacientes con infecciones bacterianas y 3 con hepatitis víricas. Dos pacientes recibieron un Trasplante hemopoyético (TH), uno de hermano HLA compatible y otro con sangre de cordón. Actualmente 7 pacientes reciben tratamiento con Eculizumab, 5 en nuestro centro (3 de forma regular y otros 2 ocasionalmente) con desaparición de la hemólisis intravascular en todos los casos. En este grupo hubo 3 remisiones espontáneas con disminución del clon y ausencia de clínica en dos casos y remisión completa de la enfermedad en otro.

Ha habido 6 exitus: TEP, IAM, S. Budd-Chiari e insuficiencia hepática, Linfoma post-TH, cáncer de páncreas y hepatocarcinoma.

Conclusiones:

- En la mayoría de los casos se demuestra la existencia de un fracaso medular previo al desarrollo del clon HPN.
- La mayor morbimortalidad de la serie es atribuible a complicaciones trombóticas, tanto arteriales como venosas.
- El uso de anti-C5, Eculizumab, es altamente efectivo en el control de la hemólisis intravascular de estos pacientes logrando independencia transfusional casi completa en todos ellos.

Referencias:

1. Forés R. Br J Haematol. 1995; 90:728.
2. Antorrena I. Rev Esp Cardiol. 2001; 54: 117.
3. del Rincón I. Presse Med. 1990; 19:870.

Sesión de pósters

SERIE ROJA

TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB EN PACIENTES CON HPN EN UN SOLO CENTRO. SEGUIMIENTO A DOS AÑOS

PO-002

R. Cardesa, F. de la Cruz, C. Prats, N. González, R. Núñez, D. Alonso, M. Carmona
UGC. Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
Servicio de Hematología. Hospital de Bormujos. Sevilla

Introducción: La HPN es una expansión clonal adquirida, no maligna de células progenitoras hematopoyéticas, con mutación somática en el gen *piga*, situado en el brazo corto del cromosoma X. Esto produce un déficit de CD59 y CD55, proteínas reguladoras fisiológicas de la actividad lítica del complemento, que provoca hemólisis intravascular crónica. Los fenómenos tromboembólicos ocurren en casi la mitad de los pacientes. La supervivencia media se sitúa en torno a los 10-15 años. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) que se une al componente C5 del complemento, reduciendo la hemólisis intravascular, las necesidades transfusionales y los fenómenos tromboembólicos.

Objetivos: Evaluar el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento con eculizumab en pacientes diagnosticados de HPN.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes diagnosticados de HPN en nuestro centro, con dos años de seguimiento tras el inicio de tratamiento con eculizumab. Se analizaron como variables de eficacia, la mejoría en la clínica del paciente y de los valores analíticos indicativos de hemólisis.

Resultados: Se analizaron tres pacientes con una mediana de edad 59 años (rango: 45-68) diagnosticados de HPN clásica entre los años 1989 y 2001. Disponíamos de las pruebas de Ham y Sacarosa al diagnóstico y de citometría de flujo en posteriores revisiones. Todos manifestaron crisis hemolíticas y anemia con requerimientos transfusionales frecuentes, motivo por el que inician eculizumab (900 mg iv/15 días) en abril 2008. Dos pacientes presentaron clínica trombotica, precisando tratamiento anticoagulante. A dos de los pacientes se les administraron quelantes orales antes del uso del anticuerpo monoclonal. Ningún paciente presentó efecto adverso moderado o grave. Considerando los dos años previos al empleo de eculizumab, se objetivó un descenso tras el inicio del tratamiento de la mediana de reticulocitos de $265,5 \times 10^9/L$ a $188,01 \times 10^9/L$ ($p = 0,25$); mediana de LDH de 3505,9 UI/L a 378,2 UI/L ($p = 0,25$) y mediana del número de concentrados de hemáties transfundidos de 19 ± 2 ($p = 0,25$), lo que supone una reducción del 30%, 90% y 92% respectivamente, de dichos parámetros analizados. No se registraron episodios tromboticos tras el inicio del tratamiento.

Conclusiones: Si bien no observamos diferencias estadísticamente significativas, probablemente por el escaso tamaño muestral analizado, el tratamiento con eculizumab ha supuesto una mejoría de la sintomatología clínica de los pacientes con una reducción del soporte transfusional y recuperación de la calidad de vida, así como un descenso de los parámetros analíticos de hemólisis (reticulocitos, LDH).

AUMENTO DEL NIVEL DE HEMOGLOBINA FETAL DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON SILDENAFILO EN UN PACIENTE CON BETATALASEMIA INTERMEDIA E HIPERTENSIÓN PULMONAR

PO-001

A. Pereira, T. Maia, G. Caetano, U. Rebelo, C. Bento, M.L. Ribeiro
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra EPE (Portugal)

Introducción: Con el aumento de la esperanza de vida de los pacientes con formas graves de hemoglobinopatías, como la enfermedad de células falciformes (ECF) y las talasemias, la hipertensión pulmonar (HTP) se ha convertido en una causa frecuente de morbilidad en estos pacientes adultos. En algunos estudios se ha demostrado que hasta un 40-50% de los enfermos con talasemia intermedia (TI) desarrollan HTP.

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 que aumenta el cGMP intracelular, con propiedades vasodilatadoras por la circulación pulmonar. Estudios in vitro han demostrado un incremento en la expresión del gen de la γ -globina. Algunos estudios en pacientes con ECF y TI medicados con hidroxiurea (Hu) y HTP que han empezado tratamiento con sildenafil han logrado una mejoría clínica significativa de la HTP y un incremento ligero en los niveles de hemoglobina F (HbF).

Objetivos: Descripción de un caso clínico de una paciente con TI y HTP que tras tratamiento con sildenafil ha mejorado significativamente de los síntomas de insuficiencia cardiaca y los niveles de hemoglobina y de Hb F.

Caso clínico: Mujer de 56 años con TI debida a homocigotía para la mutación IVS1-6 (T-C). Colectomizada y esplenectomizada en febrero 1997. Valores medios de Hb 7-8 g/dL; Hb F 6-7%. Con hemosiderosis secundaria, empezó quelación con desferoxamina en 1996, de una forma irregular, y con deferiprone en 2004. En 1999 inició tratamiento con hidroxiurea, con ligero aumento de los valores de hemoglobina y de Hb F.

A finales de 2005 presenta síntomas de insuficiencia cardiaca (IC) clase IV. El estudio que se realizó ha demostrado HTP con una PSAP de 100 mmHg, clase funcional III. Empezó tratamiento con sildenafil 25 mg 3id, seguido de 50 mg 3id. Experimentó una mejoría significativa de su IC, casi sin limitaciones en su actividad diaria. El valor de la PSAP ha bajado hasta 74 mmHg (determinado por ecocardiograma). Con el tratamiento con el sildenafil se ha observado también una significativa mejoría del valor de hemoglobina y de HbF. Actualmente la paciente tiene una situación clínica estable, con IC clase II, manteniendo el tratamiento con hidroxiurea y sildenafil. Su nivel de hemoglobina es 9-10 g/dL, manteniendo un porcentaje elevado de HbF y células F.

Conclusiones: Se trata de un caso de una paciente con 56 años con TI y HTP, medicada con hidroxiurea y sildenafil, con significativa mejoría clínica y analítica. La comprensión del mecanismo del incremento de la Hb F y porcentaje de células fetales con el sildenafil y su utilización en pacientes con hemoglobinopatías graves puede representar una nueva arma terapéutica.

CIANOSIS NEONATAL DEBIDA A UNA NUEVA VARIANTE DE HB F: HB F-M-VISEU (GAMA G 28 LEU-MET)

PO-003

C. Bento¹, A. Estevinho¹, U. Rebelo¹, L. Relvas¹, I. Carvalhais¹, G. Abreu¹, F. Moita¹, J. Farela Neves², M.L. Ribeiro¹

¹Unidade de Anemias Congénitas. Serviço de Hematologia. ²Unidade de Cuidados Intensivos. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalar de Coimbra (Portugal)

El diagnóstico diferencial de cianosis neonatal incluye sepsis, enfermedad cardiaca o pulmonar congénita y trastornos debidos a la disfunción de la hemoglobina. Estos incluyen el déficit de citocromo B5 reductasa y las variantes de Hb: Hb M y Hbs de baja afinidad por el oxígeno. Las Hbs M resultan de alteraciones en la estructura de la Hb que favorecen la persistencia de hierro en la forma férrica y cursan con metahemoglobinemia. Están descritas Hbs M debidas a mutaciones en los genes de las cadenas alfa, beta y gama. En los recién nacidos (RN) se asocian más frecuentemente a alteraciones de las cadenas alfa y gama G. En este último caso, la metahemoglobinemia es transitoria.

Caso clínico: Presentamos un RN con cianosis detectada en los primeros minutos de vida, cuyo padre nació prematuro y con anemia neonatal con necesidad de transfusión. No tenía otros signos o síntomas, los parámetros laboratoriales se encontraron en el rango de la normalidad. Fue excluida patología cardiaca y pulmonar. La determinación de la metahemoglobina fue de 16% (control de 1%) y la del citocromo b5 reductasa fue inferior a un control de un RN normal (7,5% a 14,7% de control).

Metodología: Muestras de sangre en EDTA procesadas en un contador automático de células; Estudio de Hb por Tal Short Program®, betacromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en el Variant II® BioRad y por isoelectroenfoque (IEF) de hemoglobina. Citocromo b5 reductasa según las recomendaciones del ICSH. Cuantificación de metahemoglobina y scan de Hbs según Dacie & Lewis. Secuenciación de los genes alfa, beta y gamma globínicos y del gen de la citocromo b5 reductasa.

Resultados: Por HPLC y IEF no se detectaron variantes de Hb. El scan de las Hbs ha sido normal. La secuencia del gen de citocromo b5 reductasa no reveló cambios. Clínicamente se constató una mejoría progresiva con reducción espontánea de la metahemoglobinemia, y, aunque las metodologías de pesquisas no hayan detectado variantes de Hb, se realizó la secuenciación de los genes gama G y gama A y se detectó la mutación gama G (C-A) en el CD28 (Leu-Met) en heterocigotía. En el gen gama A se detectó además la variante Hb F-Sardinia en heterocigotía sin significado clínico.

Comentarios: Se encuentran descritas solamente tres variantes de las cadenas gama G asociadas a cianosis neonatal: Hb-FM Osaka, Hb-FM Fort Ripley y Hb F-Circleville. Esta nueva variante, designada Hb Viseu por el origen del paciente, es en el mismo codón de la variante de cadenas beta (Hb Saint Louis), encontrada en pacientes con metahemoglobinemia. De notar el hecho de que la Hb Viseu no se ha podido detectar en los estudios de Hb (HPLC y IEF) ni en el scan de Hbs.

EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL CON LA QUELACION ORAL (DEFERASIROX) EN PACIENTES DEPENDIENTES DE TRANSFUSION

PO-004

M. Sirvent, N. Caminos, N. Uresandi, N. Argoitia, M.C. Montes, M.T. Uranga, M. Araiz, M.J. Vidal, J.R. Furundarena, J. Marín

Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital de Donostia. San Sebastián

Introducción: La mayoría de los pacientes hematológicos con dependencia transfusional tienen riesgo de hemosisiderosis y su consiguiente efecto tóxico por depósito en órganos diana.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de deferasirox, así como la utilización de la RMN hepática y cardiaca para cuantificar el hierro y su monitorización como indicador de las posibles complicaciones por sobrecarga férrica.

Material y métodos: De enero-mayo/2010 se recogieron retrospectivamente los datos de 24 pacientes transfusión dependientes en tratamiento con deferasirox. Enfermedad de base: SMD (n = 15), según IPSS 6 de bajo riesgo, 8 riesgo intermedio-1 y 1 de intermedio-2; mielofibrosis (n = 3), LA (n = 3), Aplasia medular (n = 1), tricoleucemia (n = 1) y LNH (n = 1). La media de edad fue de 66 años (19-83), 13 varones y 11 mujeres. Nivel basal medio de ferritina: 1.676 µg/dL (440-5.436); media de transfusiones previas al estudio 25.7 CH y la frecuencia media transfusional fue 2.4 CH/mes. Posteriormente han seguido precisando transfusiones periódicas con una media de 32.8 CH. El tratamiento de la enfermedad de base incluía quimioterapia en 7 pacientes y factores de crecimiento en 12. La dosis media de deferasirox fue 17 mg/kg/día y la duración media fue de 14 meses.

Resultados: 1) Eficacia: No se observa una disminución estadísticamente significativa de la ferritina entre el inicio y tras el tratamiento. La RMN hepática muestra una disminución de hierro de un 33.3 µg/dL (IC 95%: 14.3-52.2; p 0.002). No hay diferencias significativas a nivel cardiaco (solo 1 paciente presentaba sobrecarga cardiaca al inicio del tratamiento). 2) Seguridad: 2 pacientes (8.3%) abandonaron el tratamiento por efectos adversos. Uno falleció por sobrecarga férrica severa en hígado y miocardio, y otro por motivos ajenos. Los efectos adversos (reversibles) fueron: deterioro de la función renal en 5 pacientes (20.8%), gastrointestinales en 4 (16.7%), elevación de transaminasas en 3 (12.5%), y afectación cutánea en 2 (8.3%). 3) Correlación: Existe una correlación (bilateral de 0.5; p 0.003) entre la cuantificación de hierro hepático mediante RMN y los niveles de ferritina. No se observa correlación estadísticamente significativa entre la RMN cardiaca y hepática, ni entre la RMN cardiaca y la ferritina.

Conclusiones: Deferasirox a conseguido disminuir la sobrecarga férrica hepática en pacientes transfusión dependientes de nuestro servicio. No ha habido efectos adversos importantes, aunque debería de valorarse a largo plazo. Existe una correlación significativa entre los niveles de hierro en suero y su cuantificación hepática mediante RMN por lo que puede ser una técnica útil para el seguimiento de estos pacientes.

NUEVA MUTACIÓN HOMOCIGOTA EN EL GEN VHL CAUSANTE DE POLIGLOBULIA: A PROPOSITO DE UN CASO

PO-006

M. Sánchez Rey¹, M. Gómez Rosa¹, B. Terry Ollero¹, A. Herrera Díaz-Aguado¹, D. Alonso¹, J.M. de Blas¹, C. Bento²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

²Unidad de Hematología Molecular. Hospital Pediátrico. Coimbra (Portugal)

Fundamentos: Las poliglobulias debidas a la mutación en el gen de von Hippel-Lindau (VHL) constituyen un tipo de eritrocitosis congénita que cursa con niveles de EPO normales o elevados y cuyo mecanismo fisiopatológico radica en una alteración en la vía de los sensores de oxígeno. En condiciones normales, en situación de normoxia, la proteína VHL al unirse al factor inductor de hipoxia (HIF- α) actúa como sitio de anclaje para las ubiquitinas, produciéndose la degradación de dicho factor en el proteosoma. La mutación del gen VHL ocasiona, al no sintetizarse correctamente la proteína VHL, la imposibilidad de efectuarse tal unión, bloqueándose la degradación de HIF- α y, consecuentemente, originándose una sobreexpresión del gen de la EPO, responsable de la eritrocitosis. La poliglobulia de Chuvash, endémica de dicha región, se debe a una mutación homocigota C598T del gen VHL que conlleva un cambio de aminoácidos Arg200Trp. En los últimos años, se ha observado esta misma mutación en distintas regiones y grupos étnicos, tanto en homocigosis como en dobles heterocigosis. Sin embargo, también se han encontrado otras mutaciones diferentes en el gen VHL, la mayor parte de ellas, heterocigotas. Los casos descritos de nuevas mutaciones homocigotas son poco frecuentes. El objetivo del presente trabajo es describir un caso de una nueva mutación en estado homocigoto del gen VHL, no descrita hasta ahora, responsable de una eritrocitosis congénita. Dicha mutación ha sido también hallada en sus descendientes, en estado heterocigoto.

Paciente: Mujer de 67 años, con padres consanguíneos, que se diagnosticó en 1975 de poliglobulia, sin poder determinarse la causa de la misma. En el año 2008 se envían tres muestras (se incluyen en el estudio a sus dos hijos) al laboratorio de biología molecular de Coimbra para estudio de eritrocitosis congénitas: se realizó extracción de DNA, amplificación por PCR de los genes VHL y receptor de la EPO; y secuenciación de las cadenas de globina.

Resultados: Cifras de leucocitos y plaquetas, normales; Hb 200 g/L; EPO 27.30 mU/mL; HPLC y electroforesis de Hb, normales; ausencia de crecimiento endógeno eritroide en el cultivo celular; JAK2, negativo. Estudio de biología molecular.

Conclusiones: Las nuevas técnicas de biología molecular permiten identificar las eritrocitosis congénitas y realizar un mejor diagnóstico diferencial entre poliglobulias primarias y secundarias. Se describe un caso de una poliglobulia no identificada, en la que el estudio de biología molecular muestra la existencia de una nueva mutación en el gen VHL, no descrita hasta ahora, responsable de una eritrocitosis congénita familiar.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA. MANEJO DE HIPERFERRITINEMIA. ¿DEBE REALIZARSE ESTUDIO GENÉTICO INICIAL?

PO-005

S. García-Fernández, A. Pascual Martínez, N. Patrignani de la Fuente
Servicio de Hematología. Hospital Infanta Elena de Valdemoro. Madrid

La hiperferritinemia es una causa importante de consulta en Hematología. En la práctica clínica destaca el alto número de pacientes con hiperferritinemia sin alteración genética conocida.

Material y métodos: Desde el inicio del Hospital en diciembre 2007, se han revisado un total de 130 pacientes, a quienes se les ha realizado la determinación del gen de la hemocromatosis, de los cuales 27 eran mujeres y 103 eran hombres. Se realizaba estudio genético con nivel de ferritina superior a 300 ng/mL, el resto se debía a estudio familiar.

Resultados: En los pacientes estudiados, nos encontramos que 44 pacientes no presentaban ninguna alteración genética, 47 pacientes eran portadores heterocigotos H63D, 12 eran homocigotos H63D, 7 pacientes eran heterocigotos C282Y, 5 pacientes eran homocigotos C282Y, 10 eran dobles heterocigotos C282Y/H63D, 3 pacientes eran heterocigotos S65C, y un paciente era homocigoto S65C. El número de pacientes con alteración genética determinante de Hemocromatosis Hereditaria fue de 15 (5 homocigotos para C282Y y 10 dobles heterocigotos C282Y/H63D), esto supone un porcentaje aproximado del 10% de población en consulta, esta cifra no puede extrapolarse a la población general. Estos pacientes, si tenían ferritina superior a 1000 ng/mL debía realizarse RNM hepática para medir hierro hepático. El rango del nivel de ferritina oscilaba entre 2 y 3731 ng/mL. El rango de edad en los varones oscilaba entre 2 y 83 años, en las mujeres oscilaba entre 6 y 81 años. La saturación de transferrina era por promedio de 84.5% en los pacientes homocigotos C282Y, 45% en los pacientes dobles heterocigotos, 37.8% en los pacientes heterocigotos para C282Y, 36% en los pacientes que no se detectaba alteración genética, en el resto oscilaban sobre el 33-35%. De los 130 pacientes, 48 estaban sometidos a flebotomías periódicas. De estos 48 pacientes, 10 no presentaban mutación alguna, y 38 sí presentaban (4 eran homocigotos C282Y, 6 dobles heterocigotos H63D/C282Y, 7 homocigotos H63D, uno homocigoto S65C, 2 heterocigotos C282Y, 16 heterocigotos H63D y 2 heterocigotos S65C. La media de flebotomías fue de 5.47 (rango 1-18). La media de ferritina previa a flebotomías fue de 833 (rango 336-2541) y posterior fue de 338 (rango 96-701).

Conclusión: La hiperferritinemia es una consulta habitual en la práctica clínica. Debe realizarse estudio exhaustivo de causas de hiperferritinemia antes de optar al estudio genético. No debe considerarse estudio genético de inicio si la cifra de ferritina o la saturación de transferrina son bajas. El manejo del paciente consiste en flebotomías continuas. Los pacientes con hiperferritinemia y estudio del gen HFE negativo, deben ser considerados para flebotomías.

ERITROPOYETINA EN LACTANTES CON ESFEROCITOSIS HEREDITARIA COMO ALTERNATIVA A LA TRANSFUSION

PO-007

C. Calderón, I. Pérez de Soto, M. Gómez, I. Montero, J.M. Pérez Hurtado

Sección de Hematología Pediátrica. UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos y objetivos: La esferocitosis hereditaria (eh) es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en el área mediterránea, siendo el 80% de ellas de carácter autosómico dominante. Generalmente hay una historia familiar y un cuadro clínico y de laboratorio típicos que hacen sencillo el diagnóstico, sin embargo, hay una gran variedad clínica tanto interindividual como interfamiliar. Se estima que un 70-80% de los lactantes con eh se transfunden en el primer año de vida por una respuesta eritropoyética inadecuada para compensar la incrementada destrucción de hemátios. Por otro lado, la producción de eritropoyetina (epo) es insuficiente durante los primeros meses de vida debido al cambio en las condiciones de hipoxia fetal a normoxia tras el parto.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la efectividad de epo en lactantes con eh como alternativa a las transfusiones.

Métodos y pacientes: Se revisan de forma retrospectiva ocho lactantes a término y con antecedentes familiares, diagnosticados de eh desde octubre de 2002 a diciembre de 2009 en el hospital universitario virgen del rocío de sevilla. Presentan una media de edad de 1.5 Meses y de hemoglobina al diagnóstico 58 g/L (45-81) con requerimiento transfusional desde la primera vez que acuden a nuestra consulta. Se les administra epo en dosis de 600-900 ui/kg/semana subcutánea lunes, miércoles y viernes junto con sulfato ferroso a 2mg/kg/día.

Resultados: Todos los pacientes requirieron transfusión antes de la administración de epo: seis en una ocasión y dos en dos, con una media de edad para la primera transfusión de 42 días (16-100). Cinco de estos ocho lactantes con anemia severa (62.5%) No necesitaron nuevas transfusiones durante el tratamiento con epo, suspendiéndose ésta entre los 3 y 9 meses. Sólo tres de ellos (37.5%) Han requerido transfusiones a pesar de la epo. El porcentaje medio de reticulocitos al diagnóstico fue de $166 \times 10^9/L$ en los pacientes que respondieron y de $304 \times 10^9/L$ en los no respondedores.

Conclusiones: 1. La administración de epo durante los primeros meses de vida en lactantes con eh puede ser una alternativa a las transfusiones que estos pacientes pueden llegar a requerir. 2. La tolerancia de la epo ha sido buena, no habiéndose descrito efectos secundarios. 3. La monitorización a partir de la segunda semana de vida de la cifra de hb y reticulocitos en dichos pacientes permite valorar la severidad de la anemia y la respuesta eritropoyética e iniciar tratamiento con epo si $hb < 80g/L$ o reticulocitos $< 200 \times 10^9/L$. 4. Con una cifra de reticulocitos $> 200 \times 10^9/L$ podría desestimarse el uso de epo, ya que en estos pacientes la hemólisis prevalecería sobre la escasa respuesta eritropoyética.

CRIBADO DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS EN LA POBLACIÓN INMIGRANTE AFRICANA A SU LLEGADA A CANARIAS**PO-008**S. de la Iglesia¹, C. Carranza², J.L. Pérez-Arellano³, P. Ropero⁴, F.A. González⁵, J. López¹, M. Lorenzo⁴, R. Martín¹, K. Quiroz¹, J.M. Calvo-Villas¹, A. Villegas¹, T. Molero¹¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. ³Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁴Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. ⁵Hospital Doctor Molina Orosa

Las hemoglobinopatías estructurales son un grupo de enfermedades que constituyen uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo y cuya incidencia ha aumentado en los últimos años en nuestro país debido al creciente fenómeno de la inmigración. Canarias es una de las principales puertas de entrada de inmigrantes procedentes de África subsahariana y del Magreb. A su llegada a Canarias no se realiza un estudio rutinario que incluya escrutinio de hemoglobinopatías y talasemias.

Objetivo: Analizar la prevalencia de hemoglobinopatías y talasemias en la población inmigrante a su llegada a Gran Canaria, con el fin de detectar sujetos afectos y portadores de dichas patologías.

Pacientes, materiales y métodos: Analizamos 115 muestras de africanos llegados recientemente a la isla por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados fueron analizados conjuntamente con los datos de cromatográficos, hematológicos y bioquímicos. Se realizó estudio molecular en los casos sugestivos de talasemia.

Resultados: Detectamos 20 hemoglobinopatías estructurales (12,9%), 19 heterocigotas (12 HbS y 7 HbC) y una homocigota (HbSS). Diecinueve sujetos eran de origen subsahariano y 1 magrebí. La mayoría de los portadores de hemoglobinopatías no presentaron anemia (84%) ni microcitosis (58%). Se informó a los portadores de hemoglobinopatías y talasemias con el fin de minimizar la aparición de homocigotos.

Conclusión: La prevalencia de hemoglobinopatías estructurales hallada fue diez veces superior a la observada en la población española y en otros estudios realizados sobre población inmigrante en España.

Según nuestros datos parece necesaria la implementación de un programa de cribado de estas patologías en la población inmigrante a su llegada a Canarias.

Este trabajo se ha realizado en parte gracias al proyecto FIS PI06135.

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO DE LA CADENA ALFA GLOBINA EN LAS MICROCITOSIS NO FERROPÉNICAS**PO-010**F. Labbadia, V. Cabañas Perianes, M. Berenguer Piqueras, A. Melero Amor
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción: Las falatalemias son alteraciones cuantitativas de la síntesis de la hemoglobina debido a un defecto de síntesis de las cadenas α -globina que cursan con microcitosis y anemia leve o hemoglobina normal.

La causa es una delección amplia de los genes que regulan la síntesis de la cadena α -globina.

Las dos formas más frecuentes son la delección α 3,7 y la delección α 4,8. En nuestro medio la forma más frecuente es la delección α 3,7. Otras formas delecionales más amplias como -MED, -SEA y -CAL así como las formas no delecionales son mucho más infrecuentes.

Objetivo: Determinar la prevalencia de las alteraciones genéticas de la cadena α -globina en nuestro medio.

Material y métodos: Se estudiaron 72 casos (32 niños de edad < 14 años y 40 adultos) de microcitosis remitidos a nuestro Laboratorio de Eritropatología en los que se descartó alteraciones del metabolismo del hierro (anemia ferropénica). También se descartó mediante HPLC otras formas de talasemia (β -betatalasemia y $\delta\beta$ -talasemia). El estudio se realizó mediante la técnica alfa-Globin Strip Assay (ViennaLab), que sigue los siguientes pasos:

1: Amplificación génica específica de los genes $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que permite detectar las alteraciones en las siguientes posiciones: - $\alpha 3,7$, - $\alpha 4,2$, - $\alpha 20,5$, -MED, -SEA, -THAI, -FIL, $\alpha 1$ cd 14, $\alpha 1$ cd 59, $\alpha\alpha$ anti-3,7, $\alpha 2$ init. Cd, $\alpha 2$ cd 19, $\alpha 2$ IVS1, $\alpha 2$ cd 59, $\alpha 2$ cd 125, $\alpha 2$ cd 142, $\alpha 2$ cd 142, $\alpha 2$ cd 142, $\alpha 2$ polyA-2, $\alpha 2$ polyA-2.

2: La hibridación inversa de los productos de amplificación con oligonucleótidos biotinilados distribuidos en dos tiras reactivas.

3: Detección específica de los alelos mutantes y salvajes según mediante una reacción enzimática coloreada.

Por cada mutación puntual o delección se obtienen tres posibles patrones: genotipo normal, heterocigoto u homocigoto.

Resultados: El estudio mostró la presencia de alteraciones en las secuencias estudiadas en el 43% del los casos. No se encontraron casos de α -talasemia con delección α 4,8 ni otras mutaciones.

Conclusiones: El estudio realizado confirma alta prevalencia en nuestro medio de la delección α 3,7 como principal alteración genética de la cadena α -globina, similar a la descrita en otros trabajos, lo que nos permite validar la técnica como método de estudio de las alteraciones genéticas de la cadena α -globina. Su sencillez y rapidez nos permite un adecuado diagnóstico y cribado de la α -talasemia en las microcitosis no ferropénicas.

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN) CON ECULIZUMAB**PO-009**E. Ojeda, M.A. Cabero, R. Forés, G. Bautista, B. Navarro, I. Krsnik, A. de Laiglesia, N. Claros, P. Beltrán, A. Sánchez, V. Saavedra⁴, R. Cabrera¹
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda (Madrid)

El anticuerpo humanizado anti-C5 eculizumab (Soliris®) ha revolucionado el manejo de la HPN, permitiendo el control clínico en la mayoría de los casos. Presentamos nuestra experiencia con este fármaco en pacientes HPN en los tres últimos años.

Caso 1: Varón 63 años, HPN en 1969 tras aplasia medular (AM). Hemólisis crónica y hemoglobinuria con soporte transfusional, con aparición de cinco aloanticuerpos. Afectación renal y cuadro de isquemia cerebral. Inició eculizumab en noviembre 2007 (uso compasivo), con adecuado control de su hemólisis e independencia transfusional. Hemólisis irruptiva y fenómeno de hemólisis extravascular. La función renal se ha normalizado.

Caso 2: Varón 60 años, diagnosticado de HPN en 1991 tras hipoplasia medular, presentó citopenias progresivas, crisis hemolíticas asociadas a hemoglobinuria con creciente soporte transfusional. Dos infartos agudos de miocardio, un ACVA y TVP. Recibe eculizumab desde marzo 2008 logrando independencia transfusional y mejoría notable de su cuadro neurológico.

Caso 3: Varón 22 años, con AM y HPN en 2008. Inicialmente hemólisis leve sin hemoglobinuria. Tras inmunosupresión apareció hemólisis grave, recibiendo eculizumab desde Octubre 2008, desapareciendo el cuadro hemolítico y pancitopénico. Actualmente en tratamiento inmunosupresor con CyA.

Caso 4: Mujer 43 años, diagnosticada en 1990 de hipoplasia medular y HPN en nuestro servicio. Hemólisis crónica, pancitopenia y hemoglobinuria, con soporte transfusional. Inició eculizumab en diciembre 2009, sin hemólisis y mejorando sus cifras hematimétricas, logrando independencia transfusional. Actualmente en tratamiento en otro centro.

Caso 5: Varón 58 años, diagnosticado en otro centro en 1974 de AM y de HPN. Hemólisis crónica y pancitopenia con altos requerimientos transfusionales. Inició eculizumab en febrero de 2008 en su centro de referencia, logrando reducción del soporte transfusional, hepatitis C y trombosis portal previas, con insuficiencia hepática terminal que precisó trasplante hepático y esplenectomía, realizadas en nuestro centro en abril de 2010. Crisis hemolíticas irruptivas, atribuidas a pérdidas aceleradas del fármaco por drenajes quirúrgicos, por lo que ha requerido dosis semanales del fármaco en el posoperatorio.

Conclusiones:

- El eculizumab controla rápidamente la hemólisis intravascular, mejorando la calidad de vida del paciente y logrando independencia transfusional.
- El tratamiento revierte la repercusión orgánica final ocasionada por la enfermedad.
- En pacientes sometidos a trasplante hepático, es necesario aumentar la dosis de eculizumab y acortar la administración entre cada dosis.

UTILIDAD DEL SISTEMA DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN "PRIMUS" EN LA DETECCIÓN DE TALASEMIAS Y HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES**PO-011**J.M. Puerta Puerta, F. García Martín, A.M. Hernández Vidaña,
J.M. de Pablos Gallego, M. Jurado Chacón

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Fundamento: La profusión de los sistemas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la determinación del% de hemoglobina (Hb) glicosilada (HbA₂), ha extendido su aplicación al diagnóstico de la betatalasemia menor así como la identificación de hemoglobinopatías estructurales en los laboratorios de eritropatología al permitir la separación de otras fracciones de Hb normales y anormales.

Objetivo: Demostrar la utilidad del sistema "PRIMUS" de ATOM en el diagnóstico de hemoglobinopatías estructurales y talasemias.

Materiales y métodos: La HPLC forma parte de los parámetros de estudio en todos los estudios de anemias que se solicitan en nuestro laboratorio de eritropatología. Para la separación de las distintas fracciones de Hb se ha utilizado el sistema de HPLC "PRIMUS" comercializado en España por ATOM. Previamente se han estandarizado los valores de HbA₂, con valores normales entre 1,5 y 3,9% y por encima de 3,9% para el diagnóstico de betatalasemia menor. No hemos encontrado ningún valor de HbA₂ mayor a 5,9%. Los valores normales de HbF están en proceso de determinación considerando hasta un 1% el valor normal.

Resultados: Talasemias: se presentan los cromatogramas correspondientes a un caso de betatalasemia menor (HbA₂ 5,4%) variante "HbF alta" (HbF 2,3%) y un caso de talasemia $\delta\beta$ heterocigoto mostrando un% de HbF de 12,9%. Esta forma se caracteriza por un % de HbF entre 5 y 15% junto con microcitosis, poiquilocitosis y distribución heterogénea de la HbF en el test de Keinhauer.

Hemoglobinopatías estructurales: se muestra en primer lugar el cromatograma control que contiene una muestra de HbC, S, A y F. Destaca en este cromatograma la completa separación de las 4 variantes de Hb sin solapamiento de picos en la base del mismo. Mostramos la detección de un caso de HbC ($\beta 6$ Glu•Lys) con un% de HbC de 35,9%. Destacamos la completa separación entre HbC y A₂, circunstancia imposible de conseguir por métodos electroforéticos o cromatografía convencional, y no con la HPLC que nos ocupa (HbA₂ 2,9%).

Por último se presenta el cromatograma de un caso de HbS ($\beta 6$ Glu•Val) (HbS 37,2%). En ambos casos, como ante cualquier otro tipo de Hb anormal, son necesarios procedimientos de secuenciación del gen de globina que contiene la mutación para establecer de forma inequívoca la identificación de dicha Hb.

Conclusiones: El sistema cromatográfico "PRIMUS" analizado es útil en el diagnóstico de talasemias y hemoglobinopatías estructurales. Destaca la reproducibilidad de los resultados obtenidos, en términos de% de fracciones hemoglobínicas, así como la completa separación tanto de fracciones de Hb normales como patológicas.

MUTACIÓN DEL GEN DE LA FERROPORTINA EN UNA FAMILIA, ASOCIADA A MUTACIÓN DEL GEN HFE (H63D)**PO-012**M.J. Morán¹, M. Soriano², P. Alonso², S. Redondo², F.A. González², P. Ropero³, A. Villegas³¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Complejo Hospitalario de Soria. ³Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: Dentro de las hemocromatosis hereditarias no ligadas al gen HFE (tipo I), se encuentra el tipo IV o enfermedad de la ferroportina. Su herencia es autosómica dominante, se caracteriza por presentar sobrecarga de hierro, con aumento de ferritina, sin aumento paralelo de la saturación de la transferrina y depósito de hierro predominantemente en el sistema retículo endotelial (célula de Kupffer en el hígado). Se ha descrito en varios grupos étnicos, encontrando la mutación patogénica en el gen SLC40 A1, encargado de la síntesis de la ferroportina. Esta proteína es necesaria para el transporte del Fe (extracción de las células) su unión a la hepcidina y su internalización.

Objetivo: Estudio molecular de 2 casos, madre e hija con sobrecarga de hierro y la mutación en heterocigosis del gen SLC40 A1.

Descripción casos clínicos: Paciente de 46 años, diagnosticada de hemocromatosis hereditaria.

Antecedentes familiares: Padre, hermana y sobrina con hemocromatosis.

Hemograma normal. Sideremia 200, transferrina 213, IST 93, ferritina 658. La paciente es tratada con flebotomías periódicas. El exón 2 del gen de la hemocromatosis hereditaria (HFE) presentó la mutación c187 C > G en homocigosis (H63D), pero no las mutaciones C282Y y S65C.

Paralelamente se realizó el estudio a su hija de 28 años. **Datos analíticos:** Hemograma normal. Sideremia 242, transferrina 259, IST 93%, ferritina 205. Se encontró la mutación H63D en heterocigosis.

Dada la excesiva sobrecarga de Fe en relación con la mutación aislada (H63D), se realizó un estudio más completo de los genes HFE, HJV, HAMP, TFR2 y ferroportina (SLC40 A1), con la secuenciación de todos los exones, secuencias intrónicas subyacentes y regiones 5'UTR y 3'UTR.

Resultados: En el exón 5 del gen de la ferroportina, se encontró la mutación c430 A > G en estado heterocigoto (pN144D), que se confirmó con dos diferentes PCR y mediante secuenciación directa y reversa.

Se encontraron, asimismo, varios polimorfismos en la madre como en la hija, ligados a los genes HFE, HAMP, TFR2 y ferroportina, tanto en estado heterocigoto como homocigoto.

Discusión: 1) Las mutaciones que se observan en los nucleótidos 144 (N133D y N144H) afectan la internalización del complejo hepcidina-ferroportina y el fenotipo que producen es similar al de la hemocromatosis clásica tipo I (HFE). 2) Posiblemente su asociación con la mutación H63D en estado homocigoto en la madre y heterocigoto en la hija, puede producir un mayor almacenamiento de hierro. 3) La flebotomía en la madre ha sido bien tolerada, y no ha producido anemia.

HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**PO-014**

M. Abio, N. Padrón, C. Sierra, A. Iborra, I. Parra, L. Costilla, C. Gallegos, V. Recasens, M.T. Cortés, D. Rubio-Félix

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Debido al incremento de la población inmigrante, se ha detectado un aumento en el número de pacientes remitidos para estudio de hemoglobinopatías estructurales. El estudio de hemoglobina (Hb) glicosilada se solicita cada vez más en el control de pacientes diabéticos y pone de manifiesto las distintas variantes de Hb que se detectan como picos anómalos.

Objetivo: Estudiar la prevalencia de hemoglobinopatías estructurales (no talasémicas) en la población del área sanitaria II Zaragoza (367.110 habitantes). Analizar el número de episodios de crisis vaso-oclusivas que han requerido ingreso hospitalario en pacientes con Hb SS, SC y CC y el tratamiento empleado en ellos.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, junio 2006-marzo 2010, mediante revisión de datos analíticos e historias clínicas, de pacientes diagnosticados de hemoglobinopatías estructurales. Detección de Hb F y Hb variantes mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (ADAMS HA 8160). Filiación de Hb variantes por electroforesis a pH alcalino y ácido.

Resultados: Pacientes con hemoglobinopatía estructural: 173; 22 descartados por no disponibilidad completa de sus datos. Varones 72 (48%), mujeres 79 (52%). Mediana de edad: 30 años (extremos: 1-78). Variantes de Hb: S heterocigota 89 (56,9%), S homocigota 19 (12,5%), C heterocigota 20 (13,2%), C homocigota 1 (0,6%), doble heterocigoto S y C 6 (3,9%), D heterocigoto 11 (7,2%), E heterocigota 2 (1,3%), otras 7 (4,6%) (Hb Lepore, Constant-Spring, F y sin identificación precisa: 2). Características clínicas de pacientes que precisaron ingreso hospitalario por crisis vaso-oclusiva. De los casos homocigotos de Hb S, 10 han requerido ingreso por crisis vaso-oclusiva (52,6%) y de los heterocigotos SC sólo 1 (0,16%). Antecedentes de paludismo en 5 de los homocigotos de Hb S siendo el 26% de estos.

Comentarios: La hemoglobinopatía estructural más frecuente es la heterocigota de S. En nuestro caso la detección de Hb F y picos anómalos de Hb variantes por HPLC resulta de gran utilidad como método de cribaje. La mitad de los homocigotos de S han precisado ingreso por vasooclusión. El desencadenante más frecuente asociado fue el infeccioso; en muchos casos no se identifica un claro factor desencadenante. Actualmente tratamiento con hidroxiurea en nuestros pacientes, ha sido pautado según las recomendaciones de la AEHH y la guía NIH y se precisa mayor tiempo de seguimiento para dilucidar el tipo de paciente que más se puede beneficiar del tratamiento con agentes alquilantes. Pese al papel protector de la anemia falciforme (Hb SS) frente al paludismo, hemos encontrado pacientes en quienes ha coexistido este proceso.

HIPOXIUREA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FALCIFORME**PO-013**

E. Fontanes, B. Pérez, C. Serí, S. Redondo, E. Bolaños, S.F. Medina, F.A. González, A. Villegas

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

Introducción: El tratamiento con hidroxiurea (Hy) en la anemia falciforme (AF) está indicado por la FDA en los siguientes casos: tres o más hospitalizaciones al año por episodio de dolor vasooclusivo; dos o más episodios de síndrome torácico agudo en los dos últimos años; un único episodio de síndrome torácico agudo con hipoxia y otras complicaciones vasooclusivas graves. Su efectividad en otras complicaciones no está sustentado por un alto grado de evidencia.

Objetivo: Se presentan dos casos clínicos con drepanocitosis en los que se ha administrado Hy por complicaciones en los que su utilidad no está claramente demostrada por estudios prospectivos.

Caso 1: Mujer de 20 años de raza negra con AF por HbS/HbS sin α -tal presentando varios episodios de dactilitis y crisis vasooclusivas dolorosas no complicadas. Durante su seguimiento en nuestro hospital desde el 2005 presentó como complicaciones dos episodios de ACVA con hallazgos en RMN compatibles con infartos e imágenes de Sd. Moya-Moya like iniciándose exanguinotransfusines con el objetivo de conseguir una HbS < 30% precisando catéter central para este procedimiento. Posteriormente presentó endocarditis por s. aureus con trombo en AD, en relación con el catéter por lo que se realizó trombectomía y anuloplastia de la válvula tricúspide y se inició tratamiento con Hy a 15mg/kg hasta dosis máximas toleradas (45mg/kg) con buena evolución, lo que permitió realizar un TAMO (hermano HLA compatible), con quimerismo completo alcanzando Hb 14,6 sin HbS.

Caso 2: Mujer de 25 años y raza negra con AF por HbS/HbS sin α -tal. En su infancia presentó varias crisis vasooclusivas requiriendo soporte transfusional. En Junio de 2005 inició seguimiento y control de su enfermedad en nuestro hospital presentando varios episodios de crisis vasooclusivas no complicadas con transfusiones intermitentes. En su evolución se observó en RMN una masa paravertebral derecha de 3,5 x 1,5 cm en las últimas vértebras dorsales en relación con hematopoyesis extramedular y sobrecarga férrica a nivel hepático (LIC > 7mg/g de tejido hepático), así como a nivel pancreático y renal. Se inició tratamiento con Hy 15mg/kg sin régimen hipertransfusional por la sobrecarga férrica y tratamiento quelante de hierro con DFO y posteriormente con deferasirox con buena respuesta. En la última RMN se objetiva mínima hematopoyesis extramedular (< 1cm) sin sobrecarga hepática (1,1mg/g de tejido hepático), cardiaca (T2*:56ms), pancreática, ni renal.

Conclusiones: La Hy puede constituir una alternativa a las exanguinotransfusiones y a los regímenes hipertransfusionales en los casos de complicaciones neurológicas y de las masas paravertebrales de hematopoyesis extramedular.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN) EN LA COMUNIDAD DE CANARIAS**PO-015**

V. Peri, J.M. Bosch, L.F. Fernández-Fuertes, J.M. Calvo-Villas, T. Molero, H. Luzardo, A. Lemes, J. García-Talavera, N. Hernanz, M. Herrera, M.C. Marrero, M.A. Ríos

Club de Citología y Citometría de Canarias

La HPN es una enfermedad rara, secundaria a la expansión clonal de células progenitoras hematopoyéticas portadoras de una mutación adquirida del gen PIG-A, con una evolución progresiva y crónica. Presentamos los nueve casos diagnosticados en nuestra comunidad.

Edad al diagnóstico: 48 años (33-70); relación hombres/mujeres: 2. En la analítica los hallazgos significativos fueron (la media) Hb: 91 g/L, leucocitos: 4.1×10^9 , plaquetas: 135.0×10^9 , creatinina: 1.15 mg/dL, LDH: 1855 U/L (N < 247) y bilirrubina T 1.75 mg/dL. Salvo un paciente con un cuadro de insuficiencia medular el resto son de presentación clínica clásica. 7/9 presentaron un deterioro moderado-severo de su calidad de vida personal como profesional sobre todo por cansancio crónico invalidante y dolor abdominal. En 4 casos hubo 1 episodio trombótico, las localizaciones fueron: TVP en miembro inferior derecho, vena porta, venas suprahepáticas, esplénica y ACV. Todos desde entonces anticoagulados. La insuf. renal es crónica en 2 casos, en otros 2 aguda durante el periodo de crisis paroxística con recuperación tras la misma. Diagnóstico por citometría de flujo (CF) en neutrófilos y eritrocitos se midió CD55 y CD59 en todas y CD16 en neutrófilos. 8/9 presentaron una clona deficiente > 50% en las dos poblaciones.

Las BMO presentaban una buena celularidad con el cociente M/E disminuido, salvo el caso con aplasia medular.

En cuanto al tratamiento, están con fólico y hierro según depósitos. 5 casos dependían de transfusiones de hemáties, y 2 solo durante las crisis hemolíticas que suelen ser cada 2-3 años. 7 de ellos iniciaron too con eculizumab aprobados por la Guía de nuestra comunidad. Hay 2 criterios únicos que justifican por sí solos el tratamiento: la IRC y un episodio trombótico. El resto de criterios debe cumplirse conjuntamente y son: mayor de edad, por CF clona tipo III > 10%, hemólisis cónica con LDH > 1.5 al límite superior, antecedentes de transfusión por anemia hemolítica o sintomatología grave aún en ausencia de transfusión y por último una reserva medular suficiente.

Todos recibieron la vacuna antimeningocócica. Ninguno presentó reacciones adversas durante la infusión y en 2 casos que llevan 6 meses de tratamiento tanto los parámetros de hemólisis como la clínica han mejorado.

Conclusiones: 1) La prevalencia de HPN en Canarias es de 0.43 por cada 100.000 habitantes. 2) La clínica de los mismos no difiere de las series generales. 3) Aunque el seguimiento es escaso, la tolerancia al tratamiento con eculizumab es buena, y su respuesta, excelente.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON DARBEPOETINA ALFA EN UN CASO DE APLASIA PURA DE SERIE ROJA SECUNDARIA A ANTICUERPOS ANTI-RHUEPO**PO-016**

A. Iborra Muñoz, N. Padrón González, M. Abio Calvete, C. Sierra Aisa, N. Fernández Mosteirín, C. Salvador Osuna, M. Guillén Gómez, A.C. Godoy Mollas, D. Rubio Felix

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Fundamentos: El tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) es eficaz en patologías como en la anemia de origen renal. Los efectos secundarios frecuentes: desarrollo o agravamiento de hipertensión arterial y trombosis del acceso vascular, y poco frecuentes: eritroblastopenia por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina (Ac anti-rHuEPO). Esta se ha descrito con una frecuencia de 1/10.000 aunque con aumento creciente en pacientes con epoetina alfa subcutánea (Sc).

Caso clínico: Mujer 66 años con antecedentes de glomerulonefritis proliferativa mesangial (Noviembre 1997) con evolución a insuficiencia renal crónica (IRC) grado V que precisó tratamiento renal sustitutivo con diálisis peritoneal ambulatoria en mayo de 2007. En agosto de 2008, empeoramiento de su anemia crónica con anemia sintomática. Transfusión de 6 concentrados de hemáties en 1 mes, a pesar del tratamiento con eritropoyetina, hierro y ácido fólico. Se descartó sangrados externos y anemia carencial. En analítica se observa anemia normocítica con reticulocitopenia severa (Hb: 7 g/dL, reticulocitos: 0,06%) y sobrecarga férrica. A la exploración, reacción cutánea de tipo alérgico. Se inicia estudio por Hematología con aspirado de médula ósea en septiembre de 2008. El diagnóstico citológico y de citometría de flujo es de eritroblastopenia. Se realiza el diagnóstico diferencial, descartándose enfermedades autoinmunes, infecciones concomitantes y tumores. Entre los tratamientos en curso destaca la eritropoyetina (en concreto, epoetina alfa), por lo que se solicita determinación de anticuerpos anti-eritropoyetina con resultado positivo. Se suspende el tratamiento con epoetina alfa y se inician inmunosupresores (corticoides), sin evidenciarse mejoría a pesar del aumento de dosis. Dada la situación clínica de la paciente y los efectos secundarios corticoides se decide tratamiento con darbepoetina alfa, a pesar de la posibilidad de reacción cruzada. Tras su inicio presentó muy buena respuesta, desapareciendo la anemia y mejorando la sobrecarga férrica. Actualmente continúa con darbepoetina alfa con estabilidad clínica y analítica.

Conclusiones: La eritroblastopenia secundaria a Ac anti-rHuEPO en pacientes con IRC en diálisis es una entidad rara, en nuestro caso relacionada con la epoetina alfa (Sc), como está descrito en la literatura. La aparición de Ac anti-rHuEPO confirmó el diagnóstico. En nuestro caso, a pesar de lo descrito, la sustitución de epoetina alfa por darbepoetina alfa mejoró el cuadro clínico con desaparición de la anemia, sin ninguna complicación en relación con la aparición de reacción cruzada.

CARACTERIZACIÓN POR MLPA DE LA DELECCIÓN ($\delta\beta$)^o SPANISH EN PACIENTES TALASÉMICOS**PO-018**

J. Martínez-Nieto, P. Ropero, F. Ataúlfo González, F. de la Fuente-Gonzalo, L. Vinuesa, E. Fontanés, C. Serri, B. Pérez, A. Villegas; Grupo Español de Eritropatología

Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: Las db-talasemias son anemias hereditarias causadas por la delección conjunta de los genes de globinas delta y beta en el genoma, y que cursan con microcitosis, elevada HbF y niveles normales de HbA2. La identificación de tales delecciones requiere de métodos basados en PCR o de técnicas tan laboriosas como el Southern Blot o el FISH.

En España, la alteración más frecuente asociada a db-talasemia es la delección (db)^o Spanish. Esta mutación puede ser detectada por PCR-Gap, sin embargo, esta técnica específica no es válida para identificar ninguna delección distinta a la (db)^o Spanish. El MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) es una novedosa técnica que permite, a diferencia del método PCR-Gap, la identificación de cualquier gran delección y duplicación contenida en la región génica a analizar. Esta metodología tiene la ventaja añadida de simplificar la elevada carga de trabajo asociada a otras técnicas.

Objetivo: Caracterizar, por MLPA, el perfil genético típico de pacientes que presentan la delección (db)^o Spanish.

Metodología: Análisis por MLPA del *cluster* beta de globinas en 19 pacientes portadores de la delección (db)^o Spanish en estado heterocigoto (previamente detectada por PCR-Gap). El MLPA se basa en la amplificación y cuantificación de una serie de sondas que hibridan a lo largo del *cluster*, lo que permite obtener un perfil genético en el que se muestra el número de copia de los fragmentos de ADN analizados. Se detecta una delección cuando la amplificación de varias sondas consecutivas se ve reducida respecto a la conseguida en los individuos control.

Aquí se ha utilizado un conjunto de 28 sondas diseñadas para identificar grandes alteraciones en el *cluster* beta, desde la región del LCR hasta 10 kb corriente abajo del gen beta.

Resultados: En todos los pacientes se halló una reducción de la amplificación de las mismas 12 sondas, concretamente aquellas distribuidas desde el exón1 del gen delta hasta la última sonda localizada hacia 3' del gen beta. Estos resultados son consistentes con los trabajos previos en los que la delección fue mapeada.

Conclusiones: En este estudio se ha validado el MLPA como un método rápido y reproducible de detección de la delección (db)^o Spanish. Al divulgar el patrón típico que muestra esta delección se facilitará la interpretación de los perfiles genéticos obtenidos por otros centros que utilicen esta técnica.

Como consecuencia de un aumento de la heterogeneidad molecular de estas enfermedades en nuestro entorno, en parte debido a la inmigración desde regiones endémicas para las talasemias, el análisis por MLPA permitirá una correcta caracterización de las bases moleculares de la db-talasemia en nuestra población.

VALOR DEL FROTIS SANGUÍNEO EN LA DETECCIÓN DE ASPLENIA FUNCIONAL**PO-017**

M. López Rubio, N. Curto, M. Álvarez de Mon, M. Callejas, H. Guillén, J.J. Gil Fernández, E. Magro, J. García Suárez, M. Gamó, C. Burgaleta

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: La asplenia funcional es frecuente en situaciones de compromiso circulatorio por trombosis macroscópica o microscópica como ocurre en las hemoglobinopatías homocigotas (SS) o dobles heterocigotas (SC). Se encuentra en el 0,14% de adultos en los que se realiza TAC abdominal por otras indicaciones, asociándose a trastornos autoinmunes e infecciones virales diseminadas. El riesgo de muerte por septicemia es 200 veces mayor en pacientes con asplenia que en aquellos con función esplénica conservada, siendo la infección por neumococo la más frecuente, seguida de Haemófilus influenzae y meningococo. Presentamos tres casos de asplenia funcional en adultos, sin hemoglobinopatía.

Casos clínicos: Se trata de tres mujeres estudiadas durante el último año, con edades comprendidas entre 45 y 66 años. En dos de ellas el motivo de estudio fue linfocitosis, mientras que otra presentaba pancitopenia de larga evolución. Sólo esta última tenía antecedentes de infecciones de vías respiratorias de repetición, en el contexto de enfermedad celíaca. Otra de las pacientes tenía antecedentes de hipertiroidismo autoinmune. Todas presentaban linfocitosis relativa, y en dos de ellas se observaban cuerpos de Howell-Jolly (H-J). A las pacientes con linfocitosis se realizó inmunofenotipo en SP, sin detectar linfocitosis B monoclonal.

Los estudios de imagen no visualizaron el bazo en la ecografía abdominal, mostrando la TAC un bazo (2-6 cm) atrófico con múltiples calcificaciones. A la paciente que no presentaba cuerpos de H-J se le realizó gammagrafía hepatoesplénica con Tc99m, no visualizando el bazo en ninguna de las proyecciones. Las tres pacientes han recibido vacunación frente a neumococo, haemófilus influenzae y meningococo.

Discusión: Aunque no tenemos conocimiento exacto de la incidencia de asplenia funcional, por la escasez de bibliografía, el problema no parece ser excepcional. La presencia de cuerpos de H-J y linfocitosis relativa, en ausencia de esplenectomía, requiere estudios de imagen para detectar la asplenia funcional. En estos pacientes debe descartarse enfermedad autoinmune, y dado el riesgo de muerte por sepsis, es necesario proceder como si se tratase de paciente esplenectomizado: vacunación frente a microorganismos capsulados y tratamiento precoz de las infecciones.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA HEMOGLOBINA EN EXTREMADURA**PO-019**P. Ropero¹, G. Martín-Núñez², F. Ataúlfo González¹, F. de la Fuente-Gonzalo¹, L. Vinuesa¹, J. Martínez-Nieto¹, E. Fontanés¹, C. Serri¹, A. Villegas¹; Grupo Español de Eritropatología¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid²Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres)

Introducción: La hemoglobina (Hb) Extremadura es una variante estructural que se engloba dentro de las denominadas Hb inestables. Fue descrita en 1989 por Villegas et al., empleando para ello las técnicas más pioneras disponibles en aquella época, HPLC de fase reversa para la separación de la cadena anómala (betaX), digestión de la misma con tripsina y análisis de los fragmentos generados con un analizador automático.

Materiales y métodos: La portadora era una mujer de 27 años de edad que presentaba una ligera esplenomegalia y ligera anemia hemolítica (Hb 11,0 g/dL; Hto. 31,5%; RBC $3,4 \times 10^{12}/L$; VCM; HCM 32,1 pg; CHCM 34,9 g/dL; Retis 5%) y cuerpos de Heinz (+).

La Hb Extremadura es electroforéticamente silente en acetato de celulosa a pH básico, isoelectrofoque (IEF) y HPLC de intercambio iónico, excepto en agar citrato a pH ácido que se observa una banda difusa entre la Hb S y Hb C. Por HPLC de fase reversa eluyen por detrás de la cadena betaA (betaA, betaX y alfaA).

Resultados: A lo largo de estos 20 años se han mantenido los valores al diagnóstico (Hb 10,5 g/dL; Hto. 34,2%; RBC $3,2 \times 10^{12}/L$; VCM 106,4fL; HCM 32,5 pg; CHCM 30,6 g/dL; Retis 2,5%) y lo único que ha hecho ha sido una litiasis. Ha tenido una hija, que en principio fue diagnosticada como normal; sin embargo, hace dos meses presentó una muy ligera esplenomegalia y una discreta anemia hemolítica (Hb 12,1 g/dL; Hto. 38,0%; RBC $3,5 \times 10^{12}/L$; VCM 107,7fL; HCM 34,9 pg; CHCM 31,8 g/dL; Retis 2,2%) y cuerpos de Heinz (+). En ese momento se realiza el estudio de las cadenas de globina por HPLC de fase reversa, observándose la cadena beta anómala compatible con la de la madre. Se decide completar el estudio secuenciando el gen beta globina, tanto a la madre como a la hija, encontrándose una doble mutación, en el CD 64 del 2.º exón GGC-AGC (Gly-Ser) y en el CD 133 del 3er exón GTG-CTG (Val-Leu).

Conclusión: Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de la caracterización molecular en las hemoglobinopatías con el fin de conocer, con exactitud y en última instancia, la alteración responsable de la misma y de esta forma valorar las implicaciones que pudieran derivar de la asociación de estas variantes con otros tipos de hemoglobinas y talasemias para poder dar, si fuera solicitado, un correcto consejo genético.

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR SECUNDARIO A HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR (HEM) EN UNA PACIENTE CON BETALASEMIA MAYOR**PO-020**C. Muñoz Novas¹, G. Pérez Rus², M. Ballesteros², M.A. Foncillas¹, J.M. Sánchez Ramírez², S. Nistal Gil¹, C. Heras Benito¹, J.C. López Aguilar¹, J.A. Hernández Rivas¹¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Hospital Infanta Leonor. Madrid³Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La HEM es producto de un mecanismo compensador en las betatalasemias, consecuencia de la eritropoyesis ineficaz, la hemólisis y la anemia intensa. Se localiza más frecuentemente en hígado, bazo y ganglios linfáticos y a menudo cursan de forma asintomática. La compresión medular debida a HEM es una complicación extremadamente rara, de la que existen pocos casos descritos en la literatura. Se presenta un caso de compresión medular debido a HEM en una paciente con β talasemia.

Caso clínico: Mujer de 29 años, natural de Rumanía, diagnosticada de betatalasemia mayor a los 5 años, con requerimiento transfusional de hematies cada 2 semanas. Se realizó una esplenectomía a los 9 años, tras lo cual no precisó transfusiones durante los siguientes 3 años. Posteriormente, requirió de concentrados de hematies cada 1-2 meses y tratamiento con desferroxamina sc por sobrecarga férrica. Desarrollo hepatopatía crónica por VHC secundaria a politransfusiones. A la edad de 24 años mantenía Hb en torno a 7-8 g/dL, bien tolerada sin necesidad de transfusiones. Realizaba tratamiento quelante del hierro en otro centro y posteriormente en nuestro hospital, de forma irregular. En abril de 2010 consultó por parestesias y disminución de la sensibilidad en miembros inferiores (MMII) de un mes de evolución, además de fiebre de una semana secundaria a infección del tracto urinario por *K pneumoniae*. Durante el ingreso la paciente presentó retención aguda de orina, estreñimiento, inestabilidad de la marcha y ataxia progresivas. Ante la sospecha de afectación medular se realizó una RMN dorso-lumbar que reveló múltiples masas paravertebrales a lo largo de la columna dorsal de D5 a D9, con estrechamiento significativo del canal raquídeo y desplazamiento del cordón medular, compatibles con focos de HEM que también se observaban en columna lumbar y sacra (L5 a S1). Se inició tratamiento con transfusiones de hematies, dexametasona e hidroxiurea en dosis de 500mg/24h y recibió irradiación de los focos de HEM en dosis de 200 cGy en 10 fracciones (total 2 Gy). La paciente presentó una rápida y progresiva mejoría neurológica tras las primeras sesiones de radioterapia (RT) con resolución de la deambulación y control de esfínteres así como recuperación casi completa de la sensibilidad de MMII.

Conclusión: A pesar de que no existe consenso para el tratamiento en estos casos (cirugía descompresiva, RT, hidroxiurea o tratamiento combinado), debido a lo extremadamente infrecuente de esta condición, la enferma presentó excelentes resultados tras la RT y el tratamiento con hidroxiurea. Un rápido diagnóstico e inicio del tratamiento son esenciales para optimizar la recuperación de estos pacientes.

PRIMER CASO DE Hb J-CAMAGÜEY ASOCIADO CON $-\alpha 3.7$ EN LA POBLACIÓN MUNDIAL**PO-022**L. Vinuesa¹, F. de la Fuente-Gonzalo¹, J. Martínez-Nieto¹, P. Ropero¹, F. Ataúlfo González¹, B. Pérez¹, E. Fontanés¹, C. Serri¹, F. Sala², A. Villegas¹; Grupo Español de Eritropatología¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Hospital Clínico San Carlos. Madrid.³Hospital de Navarra. Pamplona

Fundamentos y objetivos: Las hemoglobinopatías estructurales constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo, habiéndose descrito unas 800 variantes de hemoglobina (Hb). No obstante la mayoría de ellas son clínicamente silentes, al no producir una alteración en la estabilidad, solubilidad o función de la Hb. Sin embargo, son fácilmente identificables por métodos electroforéticos o cromatográficos al determinar un cambio de la carga eléctrica en la superficie de la molécula.

El objetivo de esta comunicación es la descripción del primer caso descrito en el mundo, de Hb J-Camagüey [$\alpha 141$ (HC3) Arg > Gly] asociado con $-\alpha 3.7$. Métodos y pacientes: La proposita es una mujer española de 70 años de edad procedente de Navarra, la cual fue remitida al servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid debido a que en un estudio rutinario fue detectada una banda anómala mediante HPLC Variant®.

Los datos hematológicos estuvieron en el rango de normalidad, con una ligera microcitosis (VCM 75,3 fl) y una HCM de 24,9 pg. La variante de Hb fue separada por cromatografía líquida de alta resolución y las cadenas de globina por HPLC de fase reversa. Para el estudio molecular fue necesaria una extracción automática de ADN genómico. Las delecciones de los genes α fueron estudiados por α -globin StripAssay y las mutaciones puntuales se analizaron mediante secuenciación automática de ADN específica para los genes $\alpha 2$ y $\alpha 1$.

Resultados: Se observó la delección $-\alpha 3.7$ en un alelo y en el otro la mutación puntual CGT > GGT en el codón 141 del gen $\alpha 2$.

Conclusiones: La Hb J-Camagüey [$\alpha 141$ (HC3) Arg > Gly] fue descrita por primera vez en una familia cubana con ascendientes españoles y más tarde identificada en varias familias de origen chino. Todas ellas en estado heterocigoto y en un caso asociado con una α -talasemia delección (SEA). Nuestro caso es el primero descrito asociado a una delección $-\alpha 3.7$.

Hasta la actualidad la ubicación exacta de la mutación era ambigua, ya que en ningún momento había sido determinado en cual de los dos genes α estaba localizada la mutación sin embargo, en nuestro caso la amplificación del gen $\alpha 2$ es específica, ya que se utiliza un primer cuya secuencia es única en la región 3'UTR de dicho gen. Aquí la asociación con la delección $-\alpha 3.7$, que determina la formación de un gen de fusión $\alpha 2/\alpha 1$ en el otro alelo, posibilita que en la secuencia se observe como una mutación homocigota al no amplificarse dicho alelo.

HB SEVILLA $\beta 81$ (EF5) LEU \rightarrow PHE: NUEVA VARIANTE ESTRUCTURAL DE HEMOGLOBINA**PO-021**P. Ropero¹, T. Herrera², I. Domínguez², J.M. Guerrero², F.A. González¹, L. Vinuesa¹, F. de la Fuente-Gonzalo¹, J. Martínez-Nieto¹, S. Redondo, A. Villegas¹¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid²Servicio de Bioquímica Clínica y Análisis Clínicos. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Las hemoglobinopatías constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes, sin embargo, su detección, a no ser que presenten patología clínica, es muy difícil, ya que la mayoría son debidas a mutaciones que únicamente originan cambios en la superficie de la molécula y que no conllevan manifestaciones clínicas. En este sentido, presentamos una nueva variante estructural de hemoglobina detectada durante un control de hemoglobina glicosilada.

El propositus, un varón de 61 años de edad, con diabetes mellitus tipo II, nos fue remitido desde el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla) al haber sido detectada una hemoglobina anómala durante un control por HPLC de hemoglobina glicosilada y al no coincidir con ningún patrón conocido.

Los datos hematimétricos, Hb 14g/dL; MCV 97,6fL; MCH 33,1pg; PCV 41,2%; RDW 13,4% y reticulocitos 1,2%. El porcentaje de HbA2 (2,4%) y HbF (0%), en dónde también fue aislada y cuantificada la HbX (39,6%) por delante de la HbA. El estudio de las cadenas de globina mediante HPLC de fase reversa puso de manifiesto que dicha hemoglobina se trataba de una variante de cadena β , eluyendo por delante de la cadena βA (βX , βA y αA).

La estabilidad de la Hb mediante el test del isopropanol fue normal. La función fue determinada con la P50 en la curva de equilibrio de oxígeno, realizada en un TCS Hemox-Analyzer, presentando una P50 de 25 mmHg/ 23 mmHg.

El estudio molecular requirió la extracción automática del ADN genómico procedente de leucocitos de sangre periférica [Bio-Robot EZ1 (Quiagen)]. La amplificación selectiva del gen β globina fue llevada a cabo en un Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler por PCR. Dicho gen fue secuenciado automáticamente (3.77 ABI, Applied Biosystems, CA).

La Hb Sevilla es la 3ª variante que se describe en el CD81 del gen β globina. En este caso, el cambio de un aminoácido apolar hidrofóbico como la Leu por otro de las mismas características como es la Phe, en la posición 5 de la hélice EF coincidiendo con el sitio de unión del 2,3-DPG, no afecta a la función ni a la estabilidad de la hemoglobina, a diferencia de las otras dos variantes con sustitución en la misma posición, Hb La Roche-sur-Yon (\rightarrow His) y Hb Baylor (\rightarrow Arg). Ambas son inestables y presentan una afinidad por el oxígeno aumentada, estando estas propiedades más acentuadas en la Hb Baylor, probablemente debido a que la Arg posee un grupo guanidino cargado, mientras que el aminoácido His tiene un grupo imidazol débilmente ionizado. Sin embargo, en los tres casos, la sustitución del residuo Leu en esta posición origina cambios estructurales que le confiere a la molécula características que permiten su detección por métodos electroforéticos y cromatográficos.

LA INTERACCIÓN ENTRE LAS HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN LAS TALASEMIAS: UN CASO PRÁCTICO**PO-023**

F. de la Fuente-Gonzalo, L. Vinuesa, J. Martínez-Nieto, P. Ropero, F. Ataúlfo González, B. Pérez, E. Bolaños, F. Medina, A. Villegas; Grupo Español de Eritropatología

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

Introducción: Las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias hereditarias caracterizadas por el desequilibrio en la síntesis de una o más de las cadenas de globina. Debido a los cambios demográficos acontecidos en las últimas décadas, estos desórdenes son un problema emergente de salud en numerosos países desarrollados. El aumento de la prevalencia asociado a la introducción de variantes génicas poco frecuentes en nuestra población implica una mayor dificultad diagnóstica.

Objetivo: Este trabajo muestra el complejo estudio molecular de un caso que ilustra la necesidad de integrar las técnicas de análisis disponibles como único medio para obtener un diagnóstico molecular correcto.

Métodos: El propositus presentaba anemia microcítica e hipocroma, con una Hb de 10,9g/dL; VCM 59fL; HCM 18,6pg; RDW 16,9%; HbA2 2,8%; HbF 0% y sin cuerpos de inclusión.

Las mutaciones más comunes de α -talasemia se estudiaron por α -globin StripAssay. Paralelamente se realizó la secuenciación específica de $\alpha 2$ y un análisis por MLPA del *cluster* α , para el que se han utilizado 25 sondas repartidas a lo largo de 120Kb en el cr. 16.

Resultados: α -globin StripAssay: Se detectó la delección $-\alpha 3.7$ en heterocigosis y una irregularidad indeterminada en ISV-I del único gen $\alpha 2$ del paciente.

MLPA: El perfil genético obtenido mostró el estado heterocigoto de la delección $-\alpha 3.7$ y la presencia de una segunda delección en ISV-II de $\alpha 2$, no apreciándose ninguna anomalía en $\alpha 1$.

Secuenciación $\alpha 2$: Se observó la presencia de 3 alteraciones distintas en hemisigosis. Estas fueron: ISV-I 1 G > A, ISV-II 55 T > G e ISV-II 119 G > CTCGGCCC.

Conclusiones: Los resultados ofrecidos por las 3 técnicas permitieron determinar la presencia de la delección $-\alpha 3.7$ en un cromosoma y la mutación ISV-I 1 G > A en $\alpha 2$ del cromosoma homólogo. La secuenciación mostró además que este gen $\alpha 2$ contenía secuencias propias de $\alpha 1$ en la región del intrón 2 (ISV-II 55 e ISV-II 119), lo que propició que por MLPA se detectase una delección inexistente.

Integrando la información obtenida por secuenciación y MLPA se concluyó que la anomalía que afecta al intrón 2 procede de un intercambio de material genético entre $\alpha 2$ y $\alpha 1$ en la recombinación meiótica. La secuencia sustituida abarca un máximo de 1485pb comprendidas entre los nts 33133 y 34588 del *cluster* α de globina. Este mecanismo ha generado un gen híbrido cuya secuencia en 5' se corresponde con $\alpha 1$ y en 3' con $\alpha 2$. Dentro del híbrido está contenida la mutación puntual.

En definitiva, el genotipo final resultó ser una α - α homocigota por la combinación ($-\alpha 3.7/\alpha$ ISV-I 1 G > A), el cual no hubiese podido ser inferido a partir de la simple suma de los resultados parciales obtenidos a partir de cada técnica.

BIOMARCADORES DEL ESTRÉS OXIDATIVO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LOS HAPLOTIPOS DEL CLÚSTER GLOBÍNICO BETA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS PANAMENOS CON ANEMIA DREPANOCÍTICA
PO-024

I. Rusanova¹, G. Cossio², R. Borace¹, B. Moreno³, A. Puertas⁴, J.M.⁵ De Pablos⁴, D. Acuña-Castroviejo³
¹Universidad Especializada de las Américas. ²Hospital del Niño de Panamá (Panamá). ³Instituto de Biotecnología. CIB. Universidad de Granada. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

La anemia falciforme (SCD) representa un problema para el sistema de salud pública. A pesar que todos los pacientes tienen la misma mutación genética: GAG-GTG en la cadena beta de Hb, la variabilidad de manifestaciones clínicas afecta la tasa de morbilidad y se plantea que existen varios implicados: haplotipos del *cluster* beta, factores epigenéticos asociados, la producción de HbF, y disfunción endotelial. Esta última se relaciona con eventos inflamatorios, un elevado daño oxidativo y vasoconstricción.

El objetivo es analizar si existe una correlación entre las manifestaciones clínicas, los haplotipos del *cluster* beta y la expresión del estrés oxidativo que podría servir como biomarcador del estado SCD. Se estudiaron muestras de sangre de 100 niños SCD y 40 sanos. La sangre fue extraída mediante la punción venosa periférica en el Hospital de Panamá y separada para el análisis de haplotipos mediante PCR y RFLP. El estrés oxidativo se estudió con técnicas bioquímicas para determinaciones de peroxidación lipídica (LPO), nitritos y nitros (NOx), glutatión reducido (GSH), glutatión oxidado (GSSG), las actividades enzimáticas de glutatión reductasa (GRd), peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD). Las manifestaciones clínicas son estudiadas en base al historial clínico de cada paciente. La distribución de los haplotipos del *cluster* beta: Bantú-39%, Benín-22%, Camerún-4%, Senegal-6%, Arabé-Hindu-1%, Bantú/Benín-15%, Bantú/Senegal-5%, otros haplotipos: 8%. Los niveles plasmáticos de LPO (7.84 ± 0.36 vs. 5.40 ± 0.30 , $P < .001$) y NOx (36.10 ± 1.81 vs. 30.00 ± 2.47 , $P < .05$) son más altos en el grupo de los pacientes versus grupo control. El ratio GSSG/GSH, el marcador del daño oxidativo intracelular, es más elevado en los enfermos (0.21 ± 0.01 vs. 0.12 ± 0.01) debido al de GSSG. Las actividades de las enzimas GRd (0.74 ± 0.06 vs. 1.28 ± 0.09 , $P < .001$) y SOD (676.59 ± 34.58 vs. 817.45 ± 69.47 , $P < .05$) son menores en el grupo SCD.

La presencia del alelo Senegal se relaciona con la clínica más leve y los valores de HbF significativamente más elevados. Por el contrario, la presencia de los alelos Bantú y Benín está relacionada con la clínica severa. Al relacionar los biomarcadores del estrés oxidativo con la clínica, hemos observado que los pacientes con la clínica severa tienen altos niveles de LPO ($P < .05$) y las actividades de GRd ($P < .01$) y SOD ($P < .05$) son más bajas. Los niveles de los NOx tienen una tendencia al aumento en el grupo de los pacientes con la clínica menos favorecida. Concluimos, estrés oxidativo participa en patofisiología clínica de anemia falciforme en los pacientes y puede tener una implicación para el proceso de su evaluación y posiblemente para su futuro pronóstico y tratamiento.

CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE (AHA)
PO-026

R. Fernández Álvarez, C. Zamora, M. Calbacho Robles, M. Hernández Jodra, J. López
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Objetivo: La AHA es una causa poco frecuente de anemia adquirida en el adulto. Bajo su diagnóstico se incluyen pacientes heterogéneos, la mayoría con enfermedades subyacentes de diversa índole. El curso evolutivo suele ser crónico y el pronóstico lo marca la enfermedad de base. Existen pocos registros sobre las causas de mortalidad en esta entidad. Nuestro objetivo es: analizar las causas de mortalidad en pacientes adultos diagnosticados de AHA e identificar los casos en que la muerte ocurre como consecuencia directa de la hemólisis.

Materiales y métodos: Estudio monocéntrico retrospectivo (2.000-2.009). Criterios de inclusión: adultos con diagnóstico de AHA y que fallecen durante el seguimiento. Identificamos 25 fallecidos de un total de 82 pacientes con AHA (significa un 30,4%), de los cuales 56% eran hombres y 44% mujeres. La edad media al éxitus fue 71,9 años (un 24% menor de 65 años). Los fallecidos tenían mayoritariamente diagnóstico de AHA por anticuerpos calientes (80%) y sólo 5 AHA por crioglobulinas (20%). En el grupo de anticuerpos calientes, un 75% eran AHA "secundarias" (LLC (5), LNH (3), Fludarabina (2), Conectivopatía (1), Miscelánea (2)) y sólo un 25% "primarias". Todos los pacientes habían recibido tratamiento con esteroides y soporte transfusional. Un 24% precisaron un tratamiento de 2.ª línea.

De los pacientes fallecidos se recogen: causa de la muerte (obtenida a partir de la historia clínica o necropsia), status de la AHA al momento del éxitus, intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el éxitus, y comorbilidades.

Resultados: 1) Se encuentran 5 pacientes que fallecen con hemólisis activa (20%), con persistencia de anemia, datos de hemólisis, y complicaciones isquémicas graves. El éxitus ocurrió de forma temprana (media de 15 días). En 3 de ellos no se pudo filiar existencia de enfermedad subyacente, y se hizo necropsia en dos, con hallazgo de: síndrome hemofagocítico por VEB y LNH-T angioinmunooblástico. El otro paciente fue clasificado como AHA "primaria". 2) En el resto de fallecidos (20, un 80%) la AHA se encontraba en remisión: un 70% en remisión hematológica (ausencia de anemia o datos de hemólisis) y un 30% en remisión hematológica y serológica (desaparición del anticuerpo en suero). En este grupo, las causas de mortalidad fueron: infección (11 pacientes, 55%), progresión de la enfermedad subyacente (5 pacientes, 25%) y enfermedad vascular (4 pacientes, 20%). El tipo de infección causante fue: neumonía (7 pacientes, incluyendo 1 *Pneumocistis jirovecii*), sepsis (2 pacientes), 1 infección de herida quirúrgica y 1 encefalitis herpética. 3) Las causas de mortalidad en el grupo de AHA por Acs calientes (18 pacientes) fueron: infección (58,3%), hemólisis aguda (22,2%) y progresión de enfermedad subyacente (16%). La mayoría tenían alguna comorbilidad (el 81%), siendo las mayoritarias cardiopatía (50%) y diabetes mellitus (37,5%). 4) En las causas de mortalidad en el grupo de AHA por crioglobulinas destaca la infección (40%), tratándose de dos casos de infección grave (candidemia y neumonía bilateral), en contexto de tratamiento esteroideo en dosis altas. 5) El intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte fue menor de 12 meses en un 68% de los casos. La principal causa de mortalidad en este periodo fue la infección (50%). Más allá de los 12 meses, la principal causa fue la progresión de la enfermedad (57,1%).

Conclusiones: 1) En nuestra serie de pacientes con AHA, identificamos un 30,4% de muertes. 2) En un 20% de los casos la muerte fue consecuencia de la hemólisis, ocurriendo preferentemente en AHA secundarias y de forma temprana tras el diagnóstico (menos de 1 mes). 3) Las complicaciones infecciosas representan una causa importante de mortalidad. Contribuyen al tratamiento esteroideo, sumado a la inmunosupresión de la enfermedad de base, comorbilidades y edad avanzada en muchos casos. 4) En todos los casos de AHA por crioglobulinas se adoptó tratamiento esteroideo (pese a su escasa utilidad en este contexto). La mayoría de las muertes fueron por infección grave. 5) En los casos de AHA secundaria, la progresión de la enfermedad de base se revela como una causa importante de mortalidad más allá del año del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DE ESTADOS DE FERROPENIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS A TRAVÉS DE LA HEMOGLOBINA RETICULOCITARIA
PO-025

A. Chacón, E. Martín, M.V. Moreno, J.N. Rodríguez, J.A. Quesada, A. Palma, A. Amián, K. Gómez, A. G. Sola, A. Fernández-Jurado
 Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Introducción: La determinación de la hemoglobina reticulocitaria (Hbr) ha demostrado recientemente mayor efectividad que otros parámetros para detectar estados de ferropenia y anemia ferropénica. Algunos autores han señalado que la medida del índice de hemoglobina reticulocitaria es el marcador más directo de una adecuada síntesis de hemoglobina. Este parámetro todavía no se ha validado como prueba diagnóstica en niños y se ha investigado poco sobre ello.

Objetivos: 1) Determinar la utilidad de la Hbr en el diagnóstico de estados de ferropenia y anemia ferropénica. 2) Conseguir delimitar valores de referencia de Hbr para los diferentes intervalos de edad de los pacientes pediátricos, inclusive un punto de corte para los diagnósticos de estados de ferropenia y anemia ferropénica.

Pacientes, material y métodos: Estudio descriptivo transversal con 132 niños, procedentes de la consulta externa del servicio de Pediatría del Hospital Juan Ramón Jiménez por estudio de anemia, con una edad comprendida entre los 6 meses y los 12 años. Que precisaron realización de hemograma y perfil bioquímico del metabolismo férrico (ferritina, saturación de Transferrina, Transferrina y hierro sérico).

Para el análisis de la Hbr se utilizó el contador Sysmex XT4000 (de Roche Diagnostics) según las instrucciones y software del fabricante junto a los estándares de calidad vigentes actualmente. Se definen varios grupos por el estado de ferropenia: el análisis estadístico se realizó con el software SPSS 14.00. Se utilizaron el test de t de student, el test de la media y la prueba de Fisher para determinar la significación estadística.

Resultados: La distribución por sexos fue 1,12:1 entre varones y mujeres. La edad media fue de 5,1 años. Según los grupos anteriormente descritos, la Hbr es menor en los grupos de pacientes con ferropenia y con anemia ferropénica que en los restantes, esta diferencia es estadísticamente significativa cuando se comparan estos grupos frente a los pacientes con anemia no ferropénica o sin anemia. La cifra de Hbr fue levemente inferior en el grupo con ferropenia latente que en los pacientes con anemia no ferropénica o normales, pero sin alcanzar significación estadística.

Respecto a los grupos de edad se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los menores de 2 años y los mayores de 4 años, reflejo de la prevalencia de estados de ferropenia en edades más tempranas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las media de Hbr para la variable sexo.

Conclusión: En este estudio el análisis del nivel de Hbr es útil para la detección temprana de estados de ferropenia, pero no diferencia entre los grupos de ferropenia latente, ferropenia y anemia ferropénica, esto se puede deber a que la Hbr es un marcador de la adecuada síntesis de hemoglobina relacionada con el estado de ferropenia, o que el tamaño de la muestra fue insuficiente. La cifra de Hbr como punto de corte para el diagnóstico de estados de ferropenia y anemia ferropénica fue de 26,1 pg., siendo prácticamente igual a la sugerida por Bruignara et al de 26 pg. La utilización de la Hbr como parámetro dentro del hemograma para la detección de estados de ferropenia es un ahorro económico respecto a la utilización del perfil bioquímico del metabolismo férrico.

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

'INTERNATIONAL FACTOR IX TREATMENT NETWORK'

E. Berntorp¹, J. Waters², J. Astermark¹, S.M. Donfield², A.D. Shapiro³

¹Centre for Thrombosis and Haemostasis, Malmö University Hospital, Lund

University, Malmö, Suecia. ²Department of Biostatistics, Rho, Inc. Chapel Hill, NC (USA)

³Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, Inc. Indianapolis (USA)

PO-028

Objetivos: El *International Factor IX Treatment Network* es un grupo de trabajo creado con el objetivo de investigar el tratamiento y las complicaciones de la hemofilia B. Para ello, inicialmente se pretende caracterizar la población con hemofilia B que actualmente está en tratamiento e identificar a investigadores interesados en colaborar en esta iniciativa.

Métodos: Como primer paso, se enviará un cuestionario a los centros de hemofilia distribuidos mundialmente. Los investigadores podrán descargar el cuestionario de la página web: www.factor9network.com.

Las preguntas del cuestionario incluyen los siguientes temas: 1) Número de pacientes con déficit de factor IX; 2) tipo(s) de tratamiento (profilaxis/demanda); 3) Tipo de tratamiento seguido en las intervenciones quirúrgicas; 4) Tipo de producto/s utilizados; 5) Número de pacientes adultos tratados por enfermedad cardiovascular; 6) Número de pacientes con inhibidor; 7) Frecuencia del tipo de mutación de factor IX; 8) Evaluación del interés de los investigadores para participar, en el futuro, en iniciativas comunes relacionadas con el tratamiento de la hemofilia B (p. ej., farmacoeconomía, farmacocinética, inhibidores, eficacia, enfermedad cardiovascular, calidad de vida y otros temas aún por identificar).

Resultados: El estudio empezó el 29 de abril de 2010 y se espera mantenerlo abierto durante los siguientes 6 meses. El proyecto cuenta con el auspicio de algunas de las principales sociedades científicas relacionadas con la hemofilia, incluyendo ATHN y HTRS. En la actualidad se está trabajando para obtener el soporte de otras sociedades científicas. La información solicitada será general y de carácter anónimo y se hará un análisis descriptivo de los datos.

Conclusiones: Los resultados de este estudio permitirán obtener una visión actualizada de la hemofilia B a nivel mundial, que nos ayudará a conocer mejor la enfermedad y a su vez introducir nuevos enfoques para mejorar su manejo. Secundariamente, se creará un grupo de investigadores dispuestos a liderar proyectos de investigación relacionados con hemofilia B.

El International Factor IX Treatment Network es una iniciativa posible gracias a una subvención de libre uso otorgada por GRIFOLS.

ESTUDIO DE GENERACIÓN DE TROMBINA Y MICROPARTÍCULAS PROCOAGULANTES EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO BAJO DOBLE TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

PO-027

E. López¹, C. Brocal¹, S. Heras², V. Arrarte², F. Sogorb², J. Bernabeu¹, P. Beneit¹, J.M. Ruiz², P. Marco¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Cardiología.

Hospital General Universitario de Alicante

Fundamentos y objetivos: La terapia antiagregante con ácido acetil salicílico (AAS) y clopidogrel es el tratamiento habitual en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea (RCP). Sin embargo, un 20% de los pacientes presentarán nuevos eventos coronarios. Además de causas locales asociadas al stent y factores de riesgo cardiovascular, una situación de hipercoagulabilidad podría determinar la aparición de nuevos eventos isquémicos. Se ha descrito una elevada generación de trombina y micropartículas procoagulantes (MP) en la fase aguda de la enfermedad coronaria. Nuestro objetivo ha sido el estudio de la generación de trombina y MP en pacientes con síndrome coronario bajo doble terapia antiplaquetaria un mes después del episodio agudo.

Métodos y pacientes: Se han incluido 64 pacientes consecutivos diagnosticados de infarto agudo de miocardio revascularizados con stents farmacoactivos y con doble terapia antiagregante. Las muestras se han recogido a los 30 días de la intervención. Hemos incluido un grupo control de 22 sujetos sin enfermedad isquémica coronaria, ni antecedentes trombóticos, ni trombofilia. La Prueba de Generación de Trombina se ha determinado utilizando el método fluorogénico (Thrombinoscope, Synapse BV, Maastricht, the Netherlands). La determinación de MP se ha realizado mediante dos métodos indirectos, por tiempo de coagulación (STA), y por generación de trombina (inducida con una baja concentración de factor tisular). Los niveles de fibrinógeno plasmático se han determinado mediante el método Claus. Los resultados se han expresado como la mediana y los percentiles 25 y 75. El análisis de datos se realizó con la versión 18.0 del programa estadístico SPSS con el test U de Mann Whitney. Todos los contrastes de hipótesis se han validado con nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados: En la determinación de generación de trombina, las variables Pico de Trombina, potencial de trombina endógeno (ETP) y tiempo de pico son significativamente inferiores en los pacientes con respecto al grupo control. La variable lag time es significativamente superior en pacientes con respecto al grupo control. La funcionalidad de las MP determinada por los dos métodos es significativamente menor en el grupo de los pacientes con respecto al grupo control. En cambio, el fibrinógeno plasmático es significativamente superior en pacientes con respecto al grupo control.

Conclusiones: Los resultados de nuestro trabajo indican que los pacientes con doble antiagregación generan menos trombina y MP. Estos datos asociados a la evolución clínica pueden ayudar a estratificar a los pacientes según el riesgo para padecer nuevos eventos isquémicos.

INSUFICIENCIA MEDULAR

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE: MANIFESTACIONES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO**PO-029**

M. Milá, A. Rufach, J.I. Arostegui, J.L. Dapena, I. Elorza, A. Llord, J. Sánchez de Toledo, C. Díaz de Heredia

Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

La neutropenia congénita grave (NCG) es una entidad heterogénea caracterizada por un fallo primario en la mielopoiesis que cursa con un conteo absoluto de $0,5 \times 10^9/L$, infecciones graves desde los primeros meses < neutrófilos (CAN) de vida y riesgo de transformación leucémica. El objetivo de este estudio es analizar las manifestaciones clínicas, tratamientos y evolución de los pacientes diagnosticados de NCG.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 11 pacientes, 7 niños y 4 niñas, diagnosticados en nuestro centro de NCG. Análisis las características al diagnóstico y la evolución posterior.

Resultados: Edad mediana al diagnóstico: 4 meses (r: 3 días -12 años). En todos la clínica inicial fue una infección: cutánea 6 (4 abscesos y 2 ectimas gangrenosas); septicemia 3; neumonía 2. En 4 pacientes la neutropenia se acompañó de otras anomalías constitucionales. Mediana de CAN: $0,2 \times 10^9/L$ (rango: 0-0,37). Monocitosis en el 80% de los casos y eosinofilia en el 60%. El aspirado de médula ósea mostró en todos los casos stop madurativo a nivel de promielocito/ mielocito. Monosomía del cr. 7: 1 caso. En todos los pacientes se realizó estudio genético, detectándose 2 mutaciones de ELA2, en 1 paciente afecto de NCG y en otro afecto de neutropenia cíclica, y una mutación de G6PC3 en 1 paciente que presentaba neutropenia, cardiopatía, criotorquidea y alteración de la vascularización cutánea. En 1 paciente diagnosticado en la era pre-GCSF se indicó TMO de hermano HLA idéntico. El paciente con monosomía del cromosoma 7 recibió un TSCU de DNE con buena evolución posterior. El GCSF subcutáneo fue el tratamiento de elección en los 9 pacientes restantes. Seis presentaron una buena respuesta con una dosis de GCSF entre 5-15 $\mu g/kg/día$ (3-7 días/semana) alcanzando un CAN entre $0,7-1,2 \times 10^9/L$ y una reducción significativa del número de ingresos hospitalarios por infección. Con una mediana de seguimiento de 5 años (rango: 1-10) la supervivencia de estos pacientes es del 100% y hasta la actualidad no se ha detectado ningún caso de transformación leucémica. Tres pacientes no respondieron a GCSF, indicándose la realización de TPH alogénico: 2 recibieron un TSCU de DNE con buena evolución posterior y otro se encuentra en búsqueda de DNE.

Conclusiones: La NCG es una entidad heterogénea que se manifiesta en edades precoces en forma de infecciones graves. El estudio genético está indicado, pudiéndose correlacionar el genotipo con el fenotipo en algunas ocasiones. El tratamiento de elección es la administración de GCSF, al que responden 2/3 partes de los pacientes. El TPH se reserva para casos de mala respuesta o que evolucionan a SMD o leucemia, por lo que el seguimiento de esta entidad es fundamental.

UTILIDAD DEL PFA-100 Y NIVELES DE FVW FUNCIONAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 1**PO-030**

F. Carretero López, M.S. Infante, A. Rodríguez Huerta, G. Pérez Rus, C. Pascual Izquierdo, I. González-Gascón y Marín, L. Bento de Miguel, J.L. Díez Martín

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La enfermedad de Von Willebrand de tipo 1 (EVW-1) es la coagulopatía congénita más frecuentemente diagnosticada. Su herencia es autosómica dominante. En esta entidad los niveles de factor Von Willebrand (FVW) se encuentran cuantitativamente disminuidos (10-50 U/dL) predisponiendo a la hemorragia. Sin embargo, el desconocimiento de la relación entre los niveles de FVW y la probabilidad de sangrado refleja la heterogeneidad en las concentraciones plasmáticas de FVW entre la población. La distinción entre niveles normales y bajos es imprecisa, y dificulta el diagnóstico de los pacientes con EVW-1.

El PFA-100 mide el tiempo de agregación en presencia de colágeno/epinefrina (COL-EPI) o colágeno/ADP (COL-ADP) valorando de manera eficaz la hemostasia in vitro. El objetivo es valorar la sensibilidad del PFA-100 a distintas concentraciones plasmáticas de FVW-Funcional (FvW:RCo), y su relación con la clínica hemorrágica.

Métodos: Se estudiaron los antecedentes familiares de diátesis hemorrágica, clínica de sangrado y los niveles plasmáticos de FVIII, FVW-Ag y FVW-F en 91 pacientes con sospecha de EVW-1. 43 de los pacientes fueron valorados mediante el test de funcionalismo plaquetario PFA100 COL-EPI, y COL-ADP. En 40 se midió tiempo de hemorragia, en 6 no se realizaron tests de funcionalismo plaquetario ni de tiempo de hemorragia y en 2 de los 91 pacientes no se cuantificó el FVW-F. En función del nivel del FVW-F en plasma hemos diferenciado 3 grupos de pacientes: A: FVW < 25% (8), con B: FVW entre 25 y 40% (26), C: FVW 40-50% (55) y se evaluó en cada uno el PFA-100 (normal si tiempo de obturación con COL-EPI $\leq 155''$ y COL-ADP $\leq 110''$) y el alargamiento del tiempo de hemorragia (Simplat IIR, Normal < 8,5 min).

Resultados: (Ver Tabla.)

Conclusiones: El PFA-100 ofrece una sensibilidad del 75% en pacientes con concentraciones plasmáticas de FVW-F < 25%, mayor que el tiempo de hemorragia (S = 50%). A mayores niveles plasmáticos de FVW-F 25%-40% y FVW-F 40-50% el test pierde sensibilidad.

El 75% de los pacientes del Grupo A (6/8), 42% (11/26) del Grupo B y 71% (39/16) del grupo C presentaron clínica hemorrágica por lo que ésta no se correlacionó con los niveles de FVW-F. La disminución de la sensibilidad del PFA-100 varía con los niveles plasmáticos de FVW-F, lo que no permite utilizarlo de manera exclusiva para el cribado la EVW-1.

| | N | PFA-100 | | Tº hemorragia | | clínica hemorrágica | | | |
|---------|----|------------|----------|---------------|------------|---------------------|----|---------|----------|
| | | Normal | 1 (25%) | Normal | 2 (50%) | A | NO | 2 (25%) | |
| GRUPO A | 8 | Patológico | 3 (75%) | A | Patológico | 2 (50%) | SI | 6 (75%) | |
| | | Normal | 3 (34%) | B | Normal | 9 (56%) | B | NO | 15 (58%) |
| GRUPO B | 26 | Patológico | 6 (66%) | B | Patológico | 7 (44%) | B | SI | 11 (42%) |
| | | Normal | 15 (50%) | C | Normal | 13 (59%) | C | NO | 16 (29%) |
| GRUPO C | 55 | Patológico | 15 (50%) | C | Patológico | 9 (41%) | C | SI | 39 (71%) |

En 2 de los 91 pacientes no se cuantificó el FVW-F. A 2 pacientes del Grupo A se midió PFA-100 y Tº de Hemorragia.
*En 5 pacientes del Grupo A y uno del grupo B no se midió ni PFA-100 ni Tº de Hemorragia

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS**DÉFICIT DE FACTOR XIII ADQUIRIDO: UNA RAREZA EN NUESTRO MEDIO****PO-031**

F. Almagro Torres, M.M. Nieto Hernández, M.M. Anguita Arance, M.J. Martínez Quesada, J.A. López López, P. A. González Sierra, S. Esteban Muñoz, A. Alcalá Muñoz

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: El déficit de factor XIII (FXIII) es un trastorno congénito raro, cuya incidencia es muy baja (1-2/ millón de hab.) pudiendo ocasionar un cuadro hemorrágico grave en las formas severas, con clínica ya en el RN. En formas más leves, en niños y adultos puede producir diátesis hemorrágica. Habitualmente es un congénito (autosómico recesivo), y con menor frecuencia es adquirido en el contexto de enfermedades hepáticas, neoplasias, autoinmunes, CID, intervenciones quirúrgicas agresivas, etc). En ocasiones es desencadenado por fármacos (isoniacida y procainamida) o anticuerpos contra el FXIII. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la dosificación del FXIII en suero por un test funcional.

Caso clínico: Paciente varón de 44 años con antecedentes de HTA que ingresó a cargo del Servicio de Digestivo, en abril del 2008, por cuadro de rectorragias de 4 meses de evolución diagnosticándose de adenocarcinoma de sigma. Tras intervención quirúrgica para resección de la masa tumoral, sufre un posoperatorio tórpido con complicaciones de gravedad (shock séptico por dehiscencia de anastomosis y peritonitis fecaloidea, infección respiratoria, urinaria y de herida quirúrgica, hematoma retroperitoneal que se evidencia en TAC tras caída del hematocrito sin sangrado evidente y hemorragia digestiva alta con hematoma intragástrico). Nos consultan por requerimientos trasfusionales frecuentes sin sangrado excesivo aparente, con plaquetas y estudio de coagulación básico normal. En la historia familiar y personal del paciente no existen episodios previos de sangrado patológico y en el estudio inicial se realizan pruebas de coagulación plasmática, que resultan normales. Se decide dosificar el FXIII con resultado de 26,7%, y 29% en la muestra de confirmación. Además, se determina el FXIII en una mezcla de plasma del paciente con plasma normal, de forma inmediata e incubada a 37.º durante dos horas, con valores de 84 y 85% respectivamente. Se inició tratamiento con FXIII (Fibrogammin P) a la dosis de 10 UI/kg de peso cada 3 días, con respuesta óptima, sin evidenciarse nuevos episodios hemorrágicos y recuperación progresiva del paciente. Posteriormente, ya sin tratamiento, se le realizan nuevas determinaciones de FXIII, sin evidenciarse cifras inferiores a 65%, en ninguna de las mismas.

Conclusión: Consideramos que el paciente ha desarrollado un déficit adquirido de FXIII durante la cirugía, y aunque las cifras encontradas no son excesivamente bajas, decidimos iniciar tratamiento de reposición con FXIII apoyándonos en la tórpida evolución posquirúrgica, y en los estudios que demuestran que en ciertas poblaciones de pacientes se reduce el sangrado y mejora la cicatrización, como sucedió en nuestro caso.

HEMATOMAS DEL MÚSCULO ILEOPOSOAS EN PACIENTES CON HEMOFILIA E INHIBIDOR **PO-032**

R. Núñez, C. Sedano, M.F. López Fernández, C. Altisent, A. Cid, E. Mingot, V. Jiménez, M. Prieto, P. Marco, M. Paloma, I. Soto; Grupo de la SETH para el Tratamiento y Prevención de los Episodios Hemorrágicos en Pacientes Hemofílicos con Inhibidores

Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamento: El hematoma del músculo ileopsoas es una complicación de la hemofilia y se considera un evento potencialmente grave, asociado con morbilidad significativa y complicaciones como compresión del nervio femoral. Dolor en la cadera, contractura en flexión o neuropatía femoral deberían alertar sobre un posible hematoma en esta localización. Habitualmente requiere un tratamiento costoso y prolongado.

Objetivo: Conocer el número y manejo terapéutico de los hematomas del músculo ileopsoas en nuestra área.

Material y métodos: Revisamos retrospectivamente los hematomas del músculo ileopsoas en hemofílicos con inhibidor recogidos entre enero-1995 y mayo-2010 en 10 hospitales nacionales. Se ha valorado el tipo y gravedad de la hemofilia, tipo de inhibidor, edad en el momento del sangrado, pauta y duración del tratamiento, complicaciones y rehabilitación.

Resultados: Se identificaron 19 hematomas del músculo ileopsoas en 6 pacientes con hemofilia A (5 graves y 1 moderado) con inhibidor, todos de alta respuesta. La edad media en el momento del hematoma fue de 16 años (10-40). Dos pacientes presentaron un único episodio, dos padecieron dos episodios, uno presentó tres y otro tuvo diez. Ningún paciente recibía profilaxis en el momento del sangrado. Nueve episodios fueron tratados con factor VII recombinante activado (rFVIIa) en bolos iv. a 90-150 µg kg⁻¹, inicialmente cada 2 h seguido por un alargamiento del intervalo de administración a 3, 4 y 6 h con una media de duración de 12 días (5-18). Diez episodios, ocurridos antes del 2002, fueron tratados con una pauta de rFVIIa en bolos seguido a los 2 días (rango 1-4) por una perfusión continua en dosis descendente desde 36 a 10 µg/kg/h, y una duración media de 15 días (9-35). En 18 episodios se administraron antifibrinolíticos y en tres se asociaron corticoides. Se registraron 2 episodios de resangrado a las 36 h del cese del rFVIIa y una recurrencia a los 2 meses del episodio inicial. Las complicaciones incluyeron parestesia a largo plazo en el territorio del nervio femoral en 2 pacientes y sobreinfección por *S. aureus* en otro, que precisó drenaje y politrasfusión. Ningún paciente desarrolló un pseudotumor. Dos pacientes recibieron fisioterapia en 4 episodios durante 3-6 meses bajo cobertura profiláctica con FELBA (75 U kg⁻¹, 3 veces a la semana).

Conclusiones: Los hematomas del músculo ileopsoas, especialmente en pacientes hemofílicos con inhibidor, requieren tratamientos costosos y pueden producir serias complicaciones. El tratamiento precoz y prolongado con rFVIIa es efectivo en el control del sangrado y en la prevención de complicaciones. Desde el año 2002 solo se ha empleado el rFVIIa en pauta de bolos iv.

CIRUGÍA ORTOPÉDICA MAYOR EN PACIENTES HEMOFÍLICOS CON Y SIN INHIBIDOR **PO-034**

M. Solé, R. Núñez, B. Cidoncha, R. Pérez Garrido

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: Los pacientes con artropatía hemofílica evolucionada pueden beneficiarse de cirugía ortopédica mayor una vez que fracasan otras medidas terapéuticas. La disponibilidad de concentrados de factor y agentes baipás posibilita este tipo de intervenciones en pacientes con y sin inhibidor. Presentamos la experiencia de nuestra Unidad.

Pacientes: Revisamos retrospectivamente las intervenciones ortopédicas mayores realizadas a 9 pacientes: cinco hemofílicos A (HA) graves, 2 HA moderados fenotípicamente graves y 2 HB graves. La media de edad fue de 39 años con una mediana de 41 (rango 17-55). El tratamiento que recibían era a demanda en 3 pacientes, 2 de ellos con factor VII recombinante activado (rFVIIa) por presentar inhibidor de alta respuesta, y profilaxis secundaria en el resto. Tres pacientes habían recibido etoricoxib, sin buena respuesta. Presentaban infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 4 pacientes, tres de ellos coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC), y uno infectado exclusivamente por el VHC. En el momento de la intervención todos los infectados por el VIH recibían tratamiento antirretroviral, con recuentos de CD4 > 400 células/mL y carga viral indetectable. Todos los afectos por el VHC tenían carga viral > 10.000 copias/mL y ninguno recibía tratamiento.

Resultados: Entre febrero de 2001 y febrero de 2010, se realizaron 11 intervenciones quirúrgicas: 3 prótesis totales (PT) de cadera, una artrodesis de tobillo y, en rodilla, 4 PT, una técnica de Pridie, un primer tiempo de Klein y una artrolysis. El tratamiento perioperatorio consistió en una dosis del factor deficitario previo a la intervención, con dosis posteriores cada 6-8 h las primeras 72-96 h, reduciendo progresivamente hasta dosis diaria y manteniendo los niveles de factor por encima del 60-80% en la primera semana. En los casos con inhibidor, se empleó rFVIIa a 90-150 µg/kg cada 150-180 minutos en las primeras 72-96 h con infusión continua posterior entre 15 y 25 µg/kg/h durante una media de 15 días. La pauta se ajustó mediante dosificación diaria de factor y, en los pacientes con inhibidor, según el tiempo de protrombina. Se realizó profilaxis antitrombótica con enoxaparina en 6 procedimientos. No hubo complicaciones hemorrágicas intraoperatorias. En el postoperatorio de una intervención de PT de rodilla se produjo infección y dehiscencia de sutura, necesitando antibioterapia y cirugía plástica. No se produjo ninguna pérdida protésica. En 9 procedimientos se realizó tratamiento rehabilitador posterior.

Conclusiones: La cirugía ortopédica mayor puede realizarse con seguridad gracias a la administración del factor deficitario y al uso de agentes baipás en los casos con inhibidor.

USO DEL FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO EN HEMORRAGIA MASIVA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO **PO-033**

I. Etxeguren, A. Moretó, G. Iruin, I. Ancín, J.J. Mateos-Mazón, A. Balerdi, J.C. García Ruiz

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Objetivo: Analizar la experiencia con el FVII recombinante activado (rFVIIa) utilizado en diferentes situaciones clínicas con sangrado masivo refractario a tratamiento convencional en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 64 pacientes adultos a los que se les administró rFVIIa como tratamiento de rescate en situaciones de sangrado masivo refractario a tratamiento estándar entre noviembre 2006 y febrero de 2010. De estos, 43 (66%) eran hombres y 21 (33%) mujeres. La mediana de edad fue de 61 años (22-84). 31 pacientes (48,4%) habían sido intervenidos de cirugía cardiovascular (CCV), 12 (18,8%) de trasplante hepático (TxH), 6 (9,4%) eran politraumatizados (PT), 3 (4,7%) presentaban complicaciones obstétricas (CO) y 12 (18,8%) otro tipo de patología. La dosis media utilizada de rFVIIa fue 88,26 µg/kg (DE 9,88). En 9 pacientes se administró una segunda dosis de rFVIIa.

Resultados: La supervivencia global tras el uso del rFVIIa fue del 64% (41 pacientes de 64). La distribución según patología fue: CCV 55% (12/31), TxH 100% (12/12), PT 66,7% (4/6), CO 100% (3/3) otros 41,7% (5/12).

De los pacientes que fallecieron, la causa de éxito fue sangrado incoercible en 16 (69,6%), eventos tromboticos en 2 (8,6%) y otras causas en 5 (21,7%).

Se observaron complicaciones tromboticas en 4 pacientes (6,25%). Esto fue la causa de mortalidad en 2 de ellos, quienes tenían antecedentes de episodios tromboticos así como factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Estos pacientes habían recibido una dosis única de rFVIIa.

Conclusiones: 1) En nuestra experiencia, el rFVIIa tiene un papel importante en el tratamiento de complicaciones hemorrágicas masivas refractarias a las medidas hemostáticas habituales en algunas situaciones clínicas, especialmente en pacientes sometidos a trasplante hepático y con complicaciones obstétricas. 2) En nuestra serie, los eventos tromboticos se asociaron a la presencia de FRCV previos sin asociarse al número de dosis empleadas de rFVIIa. 3) Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para poder definir la eficacia y seguridad del rFVIIa para este tipo de situaciones.

COAGULOPATÍAS ADQUIRIDAS RARAS: NUEVE CASOS CLÍNICOS **PO-035**

T. Seivas, D. Patrício, E. Gonçalves, C. Pinto, P. Martinho, T. Fidalgo, R. Salvado, N. Martins, M.L. Ribeiro

Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE (Portugal)

Fundamentos: La mayoría de las coagulopatías adquiridas raras (CaR) son consecuencia de autoanticuerpos (autoAc) que inhiben la actividad procoagulante de un factor (F), por inactivación o por aumento de clearance. Los autoAc se relacionan con disturbios de la autoinmunidad y pueden asociarse a enfermedad autoinmune, neoplasia, infección, embarazo y fármacos, pero muchos casos son idiopáticos. En las CaR no asociadas a Acs hay inactivación del F por adsorción inespecífica [FX en la amiloidosis (Am) o F von Willebrand en la macroglobulinemia de Waldenström (MW)] o por interferentes aún no esclarecidos (déficit de FX asociado al valproato). El diagnóstico se sospecha por TP o TTPa prolongado(s) por disminución de los niveles del F, en un paciente sin historia hemorrágica previa, generalmente con hemorragia súbita, muchas veces grave. El autoAc se confirma por titulación del inhibidor.

Objetivo: Presentar 9 casos de CaR y ilustrar la importancia del diagnóstico y sospecha etiológica precoces.

Casos Clínicos: 9 pacientes con CaR (6 varones y 3 mujeres, mediana de edad 68 años): 1 con Ac anti-protrombina (anti-PRT), 2 con Ac anti-FV, 2 con Hemofilia A adquirida, 3 con deficiencia del FX y 1 con Enfermedad de von Willebrand adquirida. Ocho pacientes se presentaron con hemorragia: 3 mayor y 5 menor. La hemorragia aguda se trató con medidas hemostáticas locales o antifibrinolíticos o agentes de bypass y, en los casos con inhibidor, excluyendo el Ac anti-PRT, tratamiento inmunosupresor, con buena respuesta en todos excepto 1 (hemorragia del SNC al 12 día de tratamiento). Siempre que se identificó y trató/eliminó el factor etiológico (n = 5), hubo normalización de los niveles plasmáticos del F. En 1 paciente la CaR se detectó cuando de una infección asociada a un anticuerpo lúpico anti-PRT, que desapareció con la resolución de la infección; en 3 pacientes (1 Am, 1 MW y 1 SAF) los inhibidores desaparecieron con el tratamiento de la enfermedad de base, incluyéndose inmunosupresores. La única paciente sin hemorragia se detectó en rutina pre-operatoria y normalizó los niveles de FX en seguida a suspensión de valproato.

Conclusiones: Las CaR son raras, suelen ser graves y tienen etiología y fisiopatología heterogéneas. La pesquisa del factor etiológico debe ser exhaustiva y precoz, porque su supresión es determinante en la resolución de la CaR. En la sospecha de autoAc, la pesquisa de inhibidores debe ser inmediata y, se positiva, está indicada terapéutica inmunosupresora. El correcto y rápido diagnóstico es fundamental para la introducción de la terapéutica específica dirigida al control de la hemorragia y al tratamiento etiológico y supresión del anticuerpo.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA ESTABLE DE 17 PACIENTES CON HEMOFILIA A Y B MODERADA Y GRAVE DE LA UNIDAD DE COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS DE LAS ISLAS BALEARES

PO-036

M. Canaro¹, B. Galmés¹, F. Quero², J. Besalduch¹¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.²Unidad de Coagulopatías Congénitas. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La artropatía hemofílica es la principal secuela de los pacientes con hemofilia, debida a los sangrados repetidos sobre la misma articulación. Es la principal causa de morbilidad y disminución de la calidad de vida de los mismos, si no se lleva a cabo profilaxis o no se dispone del tratamiento sustitutivo a tiempo. En pacientes con una determinada edad y sin profilaxis la artropatía hemofílica es algo habitual, mientras que en pacientes que comenzaron a utilizar tratamiento profiláctico continuado, la incidencia es mucho menor. La valoración clínica del sistema músculoesquelético de los hemofílicos, se ha venido realizando con la ayuda de diferentes escalas (SCORES) a lo largo de los años. La primera escala fue la Arnold y Hilgartner. Gilbert (1980) actualiza criterios y es sin duda el score más utilizado y todavía actual en protocolos de carácter internacional. Estocolmo y Colorado o Manco-Johnson (2000) añadieron parámetros de evaluación musculoesquelética acoplados a diferentes edades. La última escala desarrollada con este propósito ha sido la llamada "Hemophilia Joint Health Score 2.0" (2008), propuesta por el Grupo de Trabajo de Expertos en Fisioterapia, en el contexto del Grupo de Estudio Internacional de Profilaxis. Todas las escalas presentan sus ventajas y sus dificultades de aplicación estandarizada (x)

Material y métodos: Se evaluaron 17 pacientes con diagnóstico de hemofilia, 15 con hemofilia A y 2 con hemofilia B severa y moderada. Fueron evaluados según una escala de valoración (FQ) (2007) que incluye la escala de Gilbert y adapta la de Manco-Johnson y que alberga en sí todos los apartados valorados por los anteriores, e intenta ser el punto de partida para uniformizar la exploración física en los pacientes hemofílicos y la monitorización de su estado articular.

Resultados: Se ha realizado la exploración a 17 pacientes, 6 niños de 11.5 años (5-18) y 11 adultos de 30 años (20-40) años, de los cuales 9 / 17 (53%) presentaban AH, 6/17 (35%) en tratamiento profiláctico y 11/17 (65%) a demanda.

Se evidenció diferencia estadísticamente significativa de scores en el grupo de tratamiento a demanda en comparación con el grupo de profilaxis, para el score FQ: mediana de 9 (0-19) en grupo demanda versus 0 (0-1) en grupo de profilaxis ($p = 0.006$) y para el score de Gilbert: mediana de 2 (0-12) en grupo demanda versus 0 en el grupo de profilaxis ($p = 0.004$). Entre EVA (escala visual analógica) y score FQ ($p < 0.001$), entre EVA y score Gilbert ($p < 0.001$) y entre los dos scores ($p < 0.001$).

Conclusión: Las escalas de valoración demuestran ser una herramienta clínica válida a la hora de explorar la artropatía hemofílica y adoptar conductas terapéuticas fundamentadas.

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON DIÁTESIS HEMORRÁGICA Y ALTERACIONES DE COAGULACIÓN EN UNA CONSULTA EXTERNA DE HEMATOLOGÍA

PO-038

M.ªC. Tenorio Núñez, S. Gómez Rojas, I. Lucea Gallego,

Á. García Avello, J. Cesar

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Objetivos: Analizar los factores epidemiológicos y el rendimiento diagnóstico en pacientes que consultan por diátesis hemorrágica leve y alteraciones de las pruebas de coagulación.

Pacientes y métodos: Se han incluido los pacientes estudiados en una Consulta Externa de Hematología desde septiembre de 2006 hasta mayo de 2010. Se recogieron los datos de los motivos de consulta (MC) y los resultados analíticos incluyendo de manera genérica hemograma, bioquímica, y hemostasia. Las pruebas específicas, solicitadas según el MC y la anamnesis fueron PFA-100, estudio de agregación plaquetaria, factor Von Willebrand (cofactor de ristocetina y actividad antigénica) y factores de la coagulación.

Resultados: Se estudiaron 130 pacientes, con una media de edad de 32,8 años (rango de 1 a 85), de los cuales 44 fueron varones (33,8%). El MC más frecuente fue la alteración en la coagulación (AC), que representó un 30% seguido por las epistaxis (29,7%) y las equimosis (28,6%). En un 33,3% de las consultas por AC y en un 32,9% de las diátesis hemorrágicas no se encontraron alteraciones. La patología más detectada (29%) fue la enfermedad de von Willebrand (EVW). Un 10,7% de los pacientes tenían un defecto en algún factor de la coagulación y en un 5% de los casos se atribuyeron los síntomas a la ingesta de fármacos. En cuanto al grupo con AC, 78,6% presentaban alteraciones de la vía intrínseca, 14% de la vía extrínseca y un 7% en la vía común. Dentro de la EVW, el síntoma más frecuente fue la epistaxis (34,2%) seguido de la equimosis (20%), hiper/polimenorrea (15,7%) y hemorragia quirúrgica (13,2%). Respecto a la diátesis hemorrágica provocada por fármacos, 3 se debieron a inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y 2 a AAS, siendo el síntoma más común la equimosis (80%). Tres pacientes que se diagnosticaron de enfermedad de Rendu-Ossler-Weber acudieron por epistaxis.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes que consultaron tanto por diátesis hemorrágica como por AC fueron mujeres, en cualquier rango de edad. Los síntomas más frecuentes fueron la epistaxis y la equimosis. En la tercera parte de los pacientes no se detecta ninguna alteración en la hemostasia. La patología más frecuente es la EVW. Los fármacos que se asociaron a diátesis hemorrágica fueron ISRS y AAS.

DÉFICIT CONGÉNITO DE FXI. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO

PO-037

A. Vicent, A. Ugarriza, J. do Nascimento, R. Aguinaco, T. Giménez, L.

Escoda, M. Cervera, C. Talarn, R.Vallansot, A. Llorente

Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

Introducción: El déficit congénito de factor XI es una enfermedad autosómica recesiva de baja incidencia con diátesis hemorrágica asociada a traumatismos o cirugía siendo el sangrado espontáneo poco frecuente. No existe una relación clara entre los niveles de factor XI y la clínica de sangrado. Debido a esto no existe un manejo homogéneo de esta alteración.

Objetivo: Análisis retrospectivo de las características clínicas y las complicaciones de los pacientes diagnosticados de déficit de factor XI en un clínico centro.

Métodos: Entre 1980 y 2010 hemos diagnosticado en nuestro servicio 12 pacientes con déficit congénito de FXI: 7 mujeres (58%) y 5 hombres (42%). La mediana de edad fue 27 años (3-79 años).

Resultados: De los 12 pacientes estudiados, 6 (50%) presentaban un déficit leve de factor XI (FXI > 30%); 1 (8%) presentaba déficit moderado (FXI entre 3-30%) y 5 (42%) déficit grave (FXI < 3%). En cuanto al motivo del diagnóstico: 6 (50%) pacientes se estudiaron en el contexto de un estudio familiar, 5 (42%) pacientes con motivo de una alteración analítica en los tiempos de coagulación y uno (8%) se diagnosticó a raíz de presentar una hemorragia postquirúrgica grave. En relación con la alteración de la hemostasia, encontramos que los 6 casos de déficit leve presentaron un ratio de TTPA menor de 1,5; En los casos de déficit moderado y grave el TTP fue superior a 1,5. Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en algún momento, recibiendo tratamiento previo con plasma fresco congelado (PFC) en cinco de los casos, 1 con déficit moderado y 4 con déficit grave. Ninguno de los pacientes con déficit leve fue tratado con plasma fresco congelado. Tras la cirugía un 42% presentó hemorragia (5 pacientes), 2 con déficit leve y 3 con déficit grave. De estos pacientes 2 casos (40%) habían recibido tratamiento previo con PFC (ambos con déficit grave). 3 pacientes tuvieron embarazos normales a término, 2 con déficit grave y 1 con déficit leve. Una de ellas tuvo un parto con cesárea (déficit grave) recibiendo PFC antes y después del procedimiento sin presentar complicaciones hemorrágicas.

Conclusiones: En el grupo de pacientes estudiado no observamos una correlación entre el nivel del déficit de factor XI y la gravedad del sangrado. Ningún paciente ha presentado hemorragia espontánea.

CONTROL EVOLUTIVO DE LA HEMARTROSIS EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO

PO-039

F. Queros, S. Pérez, L. Abad, A.R. Cid, S. Haya, J.A. Aznar

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: El objetivo fundamental de la terapia sustitutiva con factores de la coagulación en el paciente hemofílico es la prevención de la artropatía. La profilaxis primaria ha disminuido significativamente el sangrado espontáneo articular y con ello la incidencia de artropatía pero, en el paciente hemofílico, al igual que en la población general, es muy difícil erradicar el riesgo de traumatismo en las actividades de la vida diaria. Por tanto el riesgo de sangrado prevalece y su control y tratamiento siguen siendo prioritarios. El objetivo de este trabajo es describir la sistemática de terapia y evolución de la hemartrosis aguda.

Material y métodos: El protocolo exploratorio articular incluye la valoración clínica y la imagen basal ecográfica. La presencia de un derrame, su evaluación clínica y su control ecográfico requieren la medición de: 1) perímetro articular, 2) movilidad activa (*range of motion*, ROM) sin dolor, 3) valoración de la fuerza (balance muscular BM), 4) valoración del dolor (escala visual analógica EVA) y 5) exploración ecográfica. El tratamiento hematológico (factor VIII/IX) se mantiene hasta la normalización de los valores previos al hemartrosis (que incluyen la imagen ecográfica de normalidad previa).

Resultados: En el paciente hemofílico la clínica de la hemartrosis evidencia mejoría sintomática desde el inicio de la terapia sustitutiva, normalizando los parámetros clínicos en plazos que oscilan entre 1 y 7 días. Sin embargo, la presencia de líquido intraarticular evaluada ecográficamente se sigue apreciando y el regreso a la imagen basal (desaparición del líquido sinovial y de la sinovitis aguda) se retrasa entre 7 y 15 días. En articulaciones que han sufrido hemartrosis previas y cuya imagen basal ya presentaba alteraciones, se observan lesiones residuales y empeoramiento de la hipertrofia sinovial.

Discusión: Experiencias previas confirman que la curación de un proceso hemorrágico, en articulaciones vírgenes, requieren como mínimo 15 días y que el proceso de reabsorción/cicatrización representa un incremento del riesgo de resangrado lo que sugiere un control de la hemostasia, es decir, mantener niveles adecuados de factor circulante en plasma mientras persistan las alteraciones ecográficas.

Conclusiones: La monitorización ecográfica de los hemartrosis es esencial para valorar la duración de la terapia sustitutiva con concentrados de factor VIII/IX o con agentes bypassantes en pacientes con inhibidores.

FACTOR V LEIDEN, F220210A Y F12C46T EN PACIENTES CON HEMORRAGIA AGUDA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA**PO-040**I. Coll¹, I. Tirado¹, M. Borrel¹, J.C. Souto¹, M. Carrasco¹, C. Vallvé¹, D. Llobet¹, V. Orantes¹, J. Martí², J. Fontcuberta¹¹Servicios de Hemostasia y Trombosis y ²Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La hemorragia intracranial (HIC) es un proceso evolutivo durante las primeras horas. El crecimiento del hematoma (CHE) condiciona el pronóstico y la morbimortalidad de los pacientes. Se ha descrito el posible papel del Factor V Leiden como factor protector para la HIC. El objetivo de este estudio es investigar el papel de factores protrombóticos como son la mutación Factor V Leiden (F5G1691A) y los polimorfismos F220210A del gen de la protrombina, y del F12C46T del gen del FXII en pacientes con HIC espontánea.

Métodos: Se han estudiado 90 pacientes (55 H y 35 M), edad media de 71 ± 10,8 años, con HIC de menos de 6 horas de evolución. Las variables clínicas más relevantes fueron la presencia o no de CHE (se definió el CHE como un incremento superior al 33% del volumen en la TC craneal a las 24 horas respecto al ingreso) y la escala de Rankin a los 3 meses de evolución en 2 grupos (1.º Rankin 0-1; 2.º Rankin ≥ 2). Se registraron datos demográficos, volumen inicial del hematoma, tiempo hasta el primer TC, glicemia, puntuación en la escala de Glasgow y presión arterial al 2 para comparar las frecuencias en ingreso. Se realizó un análisis, por el test cada grupo. Se analizaron la mutación Factor V Leiden (F5G1691A) y los polimorfismos F220210A, F12C46T mediante el método de PCR a tiempo real (Light Cycler, Roche).

Resultados: Observamos como los pacientes portadores de la mutación Factor V Leiden (n = 2 G/A) no muestran crecimiento del hematoma CHE. Respecto a los portadores del polimorfismo F2G20210A (n = 3 G/A) en un caso no mostró crecimiento del hematoma y en dos de los pacientes si que mostraron CHE. De los pacientes portadores de FVL (n = 2) o F2G20210A (n = 3) sólo en dos casos se pudo evaluar el estado funcional y mostraron un Rankin ≥ 2. En el caso del F12C46T, no se observaron diferencias de frecuencias ni para la variable del CHE ni para la escala de Rankin a los 3 meses de evolución.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones del estudio debido al tamaño de la muestra observamos que el único factor genético que parece mostrar un posible papel protector en las hemorragias intracerebrales es la mutación Factor V Leiden (G1691A). Para poder confirmar los resultados sería necesario en un futuro ampliar la muestra y corroborar estos resultados.

COAGULOPATÍAS ADQUIRIDAS INMUNES: INCIDENCIA, MANEJO Y RESULTADOS EN UN ÁREA HOSPITALARIA DE REFERENCIA**PO-042**

L. González Díaz, D. Díaz Canales, M.E. Mingot, J. Coín, C. Mata, A.I. Heiniger

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Fundamento: Las coagulopatías adquiridas inmunes son un grupo de diátesis hemorrágicas definidas por la aparición de autoanticuerpos contra factores o elementos de la coagulación. La mayoría de autores la estiman entre 1 y 4 pacientes/millón/año, es decir una enfermedad poco frecuente pero de gran trascendencia para el paciente y costes para los Sistemas de Salud dada su alta morbimortalidad.

Objetivos: Definir las características de la serie de pacientes con coagulopatía adquirida correspondiente a nuestra área y analizar desviaciones respecto a la epidemiología, manejo y resultados descritos en la literatura.

Material y métodos: Analizamos casos de coagulopatía adquirida en nuestra área de influencia, variables a estudio: antecedentes personales y familiares, perfil hemorrágico, hemostasia (TTPA, TP, FVIIIc, FvWAg, FvWRCo, propéptido y título inhibidor) y patología asociada. La fuente de información utilizada son las historias clínicas del Centro y para la descripción de datos utilizamos estadísticos básicos de frecuencia.

Resultados: De septiembre de 2005 a enero 2010 en una población de referencia de 1.563.261 habitantes (media del censo del periodo), hemos identificado 7 casos de coagulopatía adquirida, 1.1 casos/millón/año; 6 pacientes con hemofilia adquirida (HÅ) y 1 con enfermedad de Von Willebrand adquirida (EvWA). Se trata de un varón y 6 mujeres, media de edad de 54.3 años. A diferencia de las series de referencia no encontramos casos idiopáticos, siendo las patologías asociadas: 2 postparto, 1 VIH, 1 CMV, 1 diabetes, 1 Wegener, 1 Leucemia linfática crónica. En los pacientes con HA la cinética fue de tipo 2 en cuatro casos. Presentaron clínica hemorrágica severa cuatro pacientes. Se administró rFVIIa como terapia hemostática en los pacientes con HA con buena respuesta en 5 de ellos. Los esquemas de tratamiento erradicador utilizados han sido Ciclofosfamida-Prednisona, Esteroideos y Rituximab. Sólo la EvWa recibió Rituximab en primera línea. Cinco de los pacientes con HA respondieron al tratamiento erradicador de primera línea, mediana de respuesta 2.9 meses. Un paciente ha experimentado recaídas, a los 3 meses y a los 3 años de la respuesta inicial.

Conclusiones: Las características de la serie de coagulopatías adquiridas inmunes diagnosticadas en nuestra área de influencia, son extrapolables a las descritas en la literatura. Tan solo creemos necesaria una reflexión sobre la no detección de casos idiopáticos y la baja tasa de incidencia, hecho que podría estar justificado por la infravaloración de clínica hemorrágica leve, achacada con frecuencia a la toma de AINEs o AAS en pacientes, si patología crónica o compleja asociada, que motive la sospecha diagnóstica y el estudio correspondiente.

DEXAMETASONA VS. PREDNISONA ESTÁNDAR EN PACIENTES CON PTI CRÓNICA: RESULTADOS Y PREFERENCIAS**PO-041**

D. Díaz Canales, L. González Díaz, M.E. Mingot, J. Coín, C. Mata, A.I. Heiniger

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: El objetivo del tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es obtener una cifra de plaquetas suficiente para prevenir o frenar una hemorragia con la mínima toxicidad secundaria al tratamiento. En los últimos años, junto a la prednisona (Prd) como tratamiento de primera línea encontramos la dexametasona (Dex), igual de efectiva y con respuestas más precoces, planteándose como cuestión las posibles diferencias en el perfil de seguridad y tolerancia.

Objetivo: Analizar y comparar la eficacia y seguridad del esquema de tratamiento estándar con prednisona frente a dexametasona en pacientes con PTI.

Material y métodos: Definido como población a estudio pacientes con PTI persistente y crónica, que hayan recibido tratamiento de primera línea con prednisona y dexametasona, ambos. Dosis utilizadas: Prd 1mg/kg/d hasta respuesta y posterior reducción de dosis, Dex 40mg/d 4 días. Variables analizadas: tipo de respuesta (Respuesta completa, RC, Respuesta parcial, RP o plaq 30-100 × 10⁹/L o Respuesta dependiente, RD), tiempo en alcanzarla y duración, toxicidad asociada y preferencia de uso del paciente. En cada paciente hemos valorado el primer ciclo de cada esquema. Análisis de los datos: descriptivo con estadísticos básicos de frecuencia e inferencial con Chi-cuadrado para variables cualitativas y T-Student para cuantitativas.

Resultados: La población de PTI a estudio ha sido de 15 pacientes, 12 mujeres y 3 hombres, mediana de edad al diagnóstico 52 años (17 a 79 años). La indicación de tratamiento fue plaq < 30 × 10⁹/L y clínica hemorrágica no grave en los 15 usos de Prd y en 11 de los de Dex, siendo la profilaxis quirúrgica la justificación de los restantes 4 de este último grupo. La tasa de respuesta global fue del 73% para la Prd (5RC, 4RP y 2RD) y 80% (8RC, 4RP) en la Dex con medianas de tiempo a la respuesta favorables al grupo de la Dex (7 ± 4.5 días vs. 4.4 ± 1.8 días, p < 0.001). La mediana de tiempo hasta la recaída fue similar en ambos grupos. La Prd presentó una tasa de complicaciones mayor (4 infecciones, 1 hiperglucemia, 1 miopatía, 1 psiquiátrica vs. 2 psiquiátricas, p < 0.005). De los 11 pacientes respondedores, 9 prefieren la Dex por lo corto del tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento de primera línea de la PTI incluye el uso de dexametasona (Provan, 2010). En nuestra experiencia se trata de un esquema de tratamiento tan eficaz como la prednisona y de fácil cumplimentación por su menor duración. A ello se suma una mayor precocidad en la respuesta y menor tasa de complicaciones sobre todo de tipo infeccioso. Por todo ello y tras la revisión de la literatura, en nuestro centro planteamos el uso de dexametasona como tratamiento de elección para la PTI.

CARACTERIZACIÓN DE LOS INHIBIDORES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA ADQUIRIDA: PROYECTO CIHA-01**PO-043**M.E. Mingot¹, P. Marco Vera², J.A. Aznar Lucena³, C. Altisent Roca⁴; Grupo de Trabajo para el Tratamiento y Prevención de los Episodios Hemorrágicos en Pacientes Hemofílicos con Inhibidores de la SETH¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ²Hospital General Universitario de Alicante. ³Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Promovido por la SETH

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno de la hemostasia poco frecuente originado por la presencia de autoanticuerpos circulantes capaces de modificar o neutralizar proteínas específicas del sistema de la coagulación. El objetivo más frecuente de estos anticuerpos es el factor VIII (FVIII). La literatura nos indica que en la HA, no hay una buena correlación entre la expresión clínica, el título de inhibidor y la eficacia de la terapia hemostática. Estas variaciones interindividuales podrían estar relacionadas con las características del inhibidor (dominio contra el que va dirigido y cinética), aunque carecemos hoy día de datos científicos que justifiquen o rebatan esta hipótesis. Con esta finalidad surge el proyecto CIHA-01 (Caracterización de Inhibidores en Hemofilia Adquirida).

Objetivos: Identificación de los dominios diana de los autoanticuerpos responsables de la HA y correlación con la cinética, título del inhibidor, manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento erradicador y hemostático y variaciones en las características del inhibidor durante el tratamiento.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, prospectivo, descriptivo, no intervencionista, promovido desde la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Se requiere la aprobación de los Comités Éticos de los hospitales participantes. Asimismo, los pacientes deberán firmar su consentimiento. Se incluirán un mínimo de 30 pacientes con HA (reclutamiento 2 años y uno más de seguimiento). Se remitirán un mínimo de 3 muestras (al diagnóstico, a los 14 días de iniciado el tratamiento erradicador y a los 56 de finalizado). El esquema se repetirá en caso de no respuesta y paso a 2.º, 3.º línea o recaída. El código de cada paciente será facilitado por el investigador principal en base a un sistema estandarizado. Las técnicas de cribaje y diagnóstico de esta patología serán las definidas por cada centro. El mapeo de epitopes se realizará en el laboratorio de referencia (HU La Fe) por técnicas de Western blot.

Resultados esperables: Pese a los avances en el estudio de la fisiopatología de la HA, no tenemos datos científicos que justifiquen las diferencias interindividuales de la clínica hemorrágica y el perfil de respuesta al tratamiento. Son necesarios estudios de caracterización de inhibidores del FVIII que permitan su puesta en valor conforme a la clínica y respuesta terapéutica. Con este propósito, desde la SETH, el grupo de trabajo para el Tratamiento y Prevención de los episodios Hemorrágicos en Pacientes Hemofílicos con Inhibidores ponen en marcha el proyecto CIHA-1 cuyos resultados esperamos colaboren en la mejora del conocimiento y el manejo clínico de este colectivo de pacientes.

SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO EN PACIENTES CON FUGAS EN LA VÁLVULA MITRAL**PO-044**

A. Pérez Rodríguez, J. Costa Pinto, E. Lourés, A. Rodríguez Trillo, J.J. Cuenca, F.J. Batlle, M.ª F. López Fernández
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Introducción: Numerosos estudios han demostrado que entre 15-25% de los pacientes con estenosis aórtica severa tienen episodios de sangrado de repetición relacionados probablemente con síndrome de von Willebrand adquirido (SVWA). Hasta el momento, según nuestro conocimiento, no hay estudios que demuestren la asociación de SVWA con patología valvular mitral.

Diseño y métodos: Se incluyen 4 pacientes con diagnóstico de fuga periprotésica mitral que presentan anomalías adquiridas del factor von Willebrand (VWF) e historia de sangrado. En dos de ellos las hemorragias eran graves y requirieron transfusiones de hemoderivados. Todos ellos estaban dentro del rango normal de anticoagulación oral.

Resultados: Antes de la cirugía, los pacientes presentaban un tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) prolongado y dos de ellos un tiempo de obturación medido en el analizador de la función plaquetar (PFA-100) muy alargados. La actividad del FVIII coagulante (FVIII:C), el antígeno del VWF (VWF:Ag), la actividad del VWF como cofactor de la ristocetina (VWF:RCo) y la capacidad de unión al colágeno (VWF:CB) eran considerablemente elevados. Los multímeros de VWF plasmático mostraban una disminución de la proporción relativa de los multímeros de alto peso molecular, hasta cierto punto similar a la enfermedad de von Willebrand (EVW) congénita tipo 2A. En dos de ellos, las ratios VWF:RCo/VWF:Ag y VWF:CB/VWF:Ag eran inferiores al rango de normalidad (> 0.7) mientras en los otros dos era normal. Tras cirugía, el FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:CB aumentaron considerablemente y las ratios eran > 0.7. El PFA-100 se corrigió en los dos pacientes que lo tenía prolongado. El perfil multimérico se corrigió en todos ellos.

Conclusión: Concluimos que las alteraciones cualitativas adquiridas del VWF son descritas por primera vez en las fugas de la válvula mitral. Cuando estas alteraciones son importantes podrían estar asociadas o contribuir a la diátesis hemorrágica. Este problema fue informado previamente en pacientes con estenosis aórtica y recambio valvular relacionándolo con una elevada velocidad del flujo sanguíneo. Esta situación podría no ser tan frecuente en la estenosis valvular mitral, pero parece que ocurre en presencia de fuga de válvulas mitrales. Por tanto, la SVWA debería tenerse en cuenta en pacientes con fugas de válvulas mitrales que presentan diátesis hemorrágica no explicada por exceso de anticoagulación oral.

Este trabajo ha sido realizado merced al Proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria, F.I.S. Carlos III, Ministerio de Sanidad, Spain (FIS PI# 07/0229) y de la Consellería de Innovación e Industria, Xunta de Galicia (INCITE08ENA916109ES).

TRASPLANTE DE PROGENITORES**EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE FACTOR VII ACTIVADO RECOMBINANTE EN HEMORRAGIAS INCOERCIBLES****PO-045**

V. Robles Marinas¹, A. Lozano Blázquez², M.E. González García¹, S. Rodríguez Nebreda², C. Palicio Martínez¹, C. Calzón Blanco², A.J. González Huerta¹, L. Cotiñas Villazón², J.F. Contesti¹, M. Isidoro García², C. Fernández González¹, B. Mejuto Pérez del Molino²
 Servicios de ¹Hematología y ²Farmacía. Hospital de Cabueñes (Gijón)

Fundamentos u objetivos: La hemorragia crítica amenaza la vida. El uso de un agente hemostático efectivo mejora la supervivencia de estos pacientes. En nuestro hospital se elaboró un protocolo de uso de factor VII activado recombinante para estas situaciones. Nuestro objetivo es analizar la utilización del factor VIII activado recombinante (rFVIIa) en la hemorragia incontrolable y su adecuación al protocolo de uso aprobado en el Hospital.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes hospitalizados que han recibido rFVIIa desde enero de 2008 a diciembre de 2009, en un hospital de 470 camas. De cada paciente se registró la edad, el sexo, las circunstancias clínicas en las que se utilizó el fármaco, los hemoderivados y las dosis de fármaco utilizadas, la respuesta al tratamiento y la aparición de episodios tromboembólicos tras la administración del fármaco. Se valoró como respuesta positiva el cese de sangrado. También se evaluó si se cumplieron las condiciones de uso según los criterios clínicos y analíticos previamente establecidos.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 8 pacientes con una edad media de 47 años (21-72 años), siendo 5 de ellos mujeres y 3 varones. Respecto a las situaciones clínicas, en el 50% de los pacientes la hemorragia se produjo durante una intervención quirúrgica o en el postoperatorio. En dos pacientes el sangrado incontrolable fue debido a una hemorragia digestiva, en 1 paciente fue una hemorragia postparto y en otro secundaria a un accidente traumático. La media de hemoderivados utilizados previos al rFVIIa fue de 10 concentrados de hematíes, 7,5 de plasma fresco congelado y 1,6 pool de plaquetas, mientras que tras la administración del fármaco fueron de 2,9, 1,8 y 0,3 respectivamente. La dosis de rFVIIa fue en todos los casos la establecida en el protocolo, 90 mcg/kg. En 4 pacientes fue necesaria la administración de una segunda dosis. Se consiguió el cese de sangrado en 7 de los 8 pacientes (87,5%). Se produjeron 3 exitus, uno en el paciente en el que no cesó en sangrado y otros dos tras cese de sangrado, por complicaciones de su enfermedad intercurrente. No se observaron en ningún paciente episodios tromboembólicos secundarios al tratamiento. En todos los casos se cumplieron los criterios previamente establecidos en el protocolo de uso.

Conclusiones: En nuestro estudio el rFVIIa se muestra altamente efectivo y seguro. Los resultados permiten validar el protocolo elaborado en cuanto a criterios de inclusión y exclusión, y dosis recomendada. El establecimiento y cumplimiento del protocolo de uso de factor rFVIIa en hemorragias incontrolables ha permitido conseguir un uso racional de este fármaco.

¿SOBREVALORA EL HCT-CI LA IMPORTANCIA DE LA DLCO EN EL TRASPLANTE ALOGENICO?**PO-046**

A. Insunza, L. Yáñez, A. Bermúdez, M. Colorado, A. Batlle, G. Pérez Vázquez, A. Cuesta, S. Herráez, E. Conde, C. Richard, A. Iriondor
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IFIMAV. Santander

Fundamentos: La capacidad de difusión de CO (DLCO) forma parte del índice de comorbilidad del trasplante alogénico HCT-CI. En él se le asigna un criterio de severidad más estricto que el empleado por las sociedades de Neumología como ATS/ERS. Con la impresión de que muchos pacientes presentan un HCT-CI alto por la DLCO nos planteamos valorar su trascendencia.

Métodos: Análisis retrospectivo de la relación entre el HCT-CI, con y sin DLCO, y la mortalidad no relacionada con recaída (MNR) en los trasplantes alogénicos realizados en adultos en nuestro centro entre Mayo de 2008 y Diciembre de 2009. Análisis estadístico con el programa SPSS empleando las pruebas correspondientes al tipo de variables y distribuciones.

Resultados: De 68 pacientes se dispone de la DLCO en 54 (no hecha en 9, colaboración inadecuada en 3 y no disponible en 2). El acondicionamiento fue mieloablativo en 38 (70,4%) y de intensidad reducida en 16 (29,6%), la mediana de edad 44 (15-74), el sexo masculino en 33 (61,1%) y 10 pacientes habían recibido uno o más TPH previos. Los diagnósticos fueron: LAM 24 (44,4%), SMD 8 (14,8%), LAL 6 (11,1%), mieloma 4 (7,4%), otros S. linfoproliferativos 8 y otros 4. Los acondicionamientos mieloablativos más frecuentes fueron BU-FLU en 23 (42,6%) y BU-CY en 9 (16,7%) y los de intensidad reducida FLU-MEL70 en 9 y FLU-CY en 3 (5,6%). La situación de la enfermedad era 1a RC en 19 (35,2%), 2.ª RC en 9, RP/ > 2.ª RC en 9, enfermedad activa en 9 y no tratada en 8. El HCT-CI fue 0 en 7 pacientes (13%), 1-2 en 14 (25,9%) y ≥ 3 en 33 (61,1%). La DLCO fue 80-66% (2 puntos) en 19 pacientes (35,2%) y ≤ 65% (3 puntos) en 16 (29,6%). La MNR a los 6 meses fue 22,2% (12/54), 26,3% en mieloablativo y 12,5% en intensidad reducida. En los pacientes fallecidos la puntuación media de comorbilidad fue 4,18 y en los no fallecidos 2,72 (p 0,016), siendo la MNR 0% (0/7) con puntuación 0, 14,3% (2/14) con puntuación 1-2 y 30,3% (10/33) con puntuación ≥ 3 (p 0,15). Eliminando la DLCO del HCT-CI, la puntuación media en los pacientes fallecidos fue 1,64 frente a 1,42 en los no fallecidos (p 0,63) y la MNR fue 17,6% (3/17) con puntuación 0, 22,2% (6/27) con puntuación 1-2 y 30% (3/10) con puntuación ≥ 3 (p 0,76). En los 17 pacientes cuya puntuación por otras causas era 0 la MNR fue 0% (0/7) con puntuación por DLCO 0, 20% (1/5) con puntuación 2 y 60% (3/5) con puntuación 3.

Conclusiones: En nuestra experiencia la disminución de DLCO condicionaría por sí sola un HCT-CI ≥ 2 en casi 2/3 de los pacientes, pero hace que se mantenga la relación con la MNR como se indica en la literatura y no debe ser ignorada.

ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES DE LOS SUPERVIVIENTES A LARGO PLAZO DE UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS REMITIDOS DESDE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

PO-047

A. García Mateo, J.A. Queizán Hernández, J.M. Hernández Martín, C. Olivier Cornacchia, M.ª P. Fisac Martín, R. Fisac Herrero, R. Martos Martínez, S.L. Valencia Castillo, C. Nkoue, M. Martínez Martínez, M.ª J. Calmuntia Asencio
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario de Segovia

Objetivos: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento en la actualidad rutinario en el tratamiento de hemopatías malignas. Nuestro Servicio pertenece a un Hospital de segundo nivel, donde disponemos de este procedimiento terapéutico en otros de referencia, aunque el seguimiento a medio/largo plazo corre a nuestro cargo. Nos proponemos analizar las complicaciones, que no son siempre bien conocidas por los centros trasplantadores por pérdida de seguimiento de los mismos, en los pacientes de nuestro Servicio que han sobrevivido 5 o más años a un TPH.

Métodos y pacientes: Entre Septiembre/1989 y Diciembre/2009, se han realizado 97 TPH, a 92 pacientes de nuestro Servicio, correspondiendo a 61 autotrasplantes y 36 alotrasplantes. Se trataba de 48 varones y 44 mujeres (ratio: 1.09), con una mediana de edad de 49 años [14-70 años]. De este grupo de paciente, analizamos la situación y complicaciones a largo plazo del subgrupo de pacientes con larga supervivencia (5 años o más tras un TPH).

Resultados: De los 92 pacientes iniciales, un total de 33 pacientes habían sobrevivido al TPH 5 o más años desde su realización. Eran 18 varones y 15 mujeres (ratio: 1.2), con una mediana de edad de 50,5 años [14-68], en el momento del TPH. La distribución por diagnósticos fue: 16 pacientes con Linfoma No Hodgkin/Linfoma de Hodgkin (LNH/LH), 8 con Mieloma Múltiple (MM), 6 con Leucemia Mieloiide Aguda (LMA), 2 con Leucemia Mieloiide Crónica (LMC), 2 con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y 1 con Anemia Aplásica (AA). Se les realizaron 35 TPH: 26 autotrasplantes y 9 alotrasplantes; utilizando como fuente de progenitores hematopoyéticos las siguientes: Sangre Periférica en 26 pacientes, Médula Ósea en 8 y en un paciente ambas. 8 pacientes han sido exitos y 25 están vivos. Han presentado las siguientes incidencias: 4 recaídas de su hemopatía inicial (2 vivos vs. 2 éxitus); 4 segundas neoplasias hematológicas (2 vivos vs. 2 éxitus); 2 segundas neoplasias malignas no hematológicas (1 vivo vs. 1 éxitus); 2 pacientes presentan enfermedad injerto contra huésped crónica que precisan de tratamiento pero están vivos; 3 éxitus por causas no oncológicas; y 18 pacientes que no han presentado ninguna incidencia médica significativa. De este grupo de pacientes vivos y sin incidencias, la mayoría, 10 pacientes, son LNH (7) y LH (3); el resto eran: LMA: 3, LLA: 2, LMC: 2, MM: 1, AA: 1.

Conclusiones: Como conclusión final del análisis de nuestra serie, destacaremos que solo el 19,6% de los pacientes de nuestro Servicio sometidos a un TPH están vivos y sin problemas médicos relevantes a los 5 o más años después de un TPH.

DINÁMICA DEL QUIMERISMO EN LINFOCITOS ACTIVADOS (CD25+) EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO CONVENCIONAL DE DONANTE FAMILIAR HLA-IDENTICO

PO-049

V. Noriega, C. Martínez-Laperche, P. Balsalobre, C. Muñoz, M. Kwon, D. Serrano, J. Gayoso, J.L. Díez-Martín, I. Buño

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La dinámica del quimerismo en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) predice el desarrollo de complicaciones postrasplante, más aún cuando se analizan linajes leucocitarios. Sin embargo, y pese al conocimiento del papel de los linfocitos activados (LA CD25+) como células efectoras de la respuesta inmunológica, se desconoce el papel de la dinámica del quimerismo en este linaje leucocitario (LA CD25+) y su implicación en el éxito del procedimiento.

Objetivo: Conocer la dinámica relativa de LA (CD25+) de donante y receptor, y su implicación en el desarrollo de complicaciones postrasplante.

Pacientes y métodos: El estudio incluye 16 pacientes sometidos a Alo-TPH convencional de donante familiar HLA idéntico, con un seguimiento mínimo del quimerismo de 180 días. El análisis del quimerismo se realizó mediante PCR de microsatélites (STR; AmpFIS-TR SGM Plus; Applied Biosystems) sobre ADN de SP y linajes leucocitarios (LT CD3+ y LA CD25+) purificados mediante tecnología inmunomagnética (Miltenyi Biotec). Se define como quimerismo completo (QC) la presencia de menos de 1% de células de receptor en sangre periférica (SP) y de menos 5% de receptor en linajes leucocitarios.

Resultados: 6/16 pacientes adquieren QC en SP, LT y LA antes del día +30. Del resto de pacientes, que adquieren QC después del día +30, 3/16 lo hacen en el mismo momento en LT y LA; 3/16 antes en LT que en LA; y 2/16 antes en LA que en LT. 2/16 pacientes mantienen quimerismo mixto (QM) en LT y LA después del día +100 (uno QC día +150, y otro QM día +240, momento de recaída). En ambos pacientes, los porcentajes de receptor en LA son mayores que en LT, y ninguno de ellos desarrolla EICH. Se observa una asociación entre la dinámica del quimerismo en LT CD3+ y LA CD25+, si bien ésta no es absoluta. No se ha observado relación entre la dinámica del quimerismo en LT y LA con la recaída y rechazo del injerto post trasplante. Los pacientes con QC temprano (< +30) en SP, LT y LA tienen una mayor incidencia de EICH. De entre el resto de pacientes, aquellos que mantienen QM en LA más tiempo que en LT, parecen tener una menor incidencia de EICH. Además, esta incidencia es menor si, en situación de QM, el porcentaje de células de receptor en LA es mayor que en LT.

Conclusiones: La dinámica del quimerismo en LA influye en la alorreactividad postrasplante y condiciona el desarrollo de complicaciones como la EICH. El análisis de un mayor número de pacientes permitirá confirmar estas observaciones y establecer la importancia del análisis del quimerismo en LA en el manejo de los pacientes trasplantados.

CARACTERIZACIÓN DE LAS UNIDADES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU) EL DÍA DEL TRASPLANTE. COMPARACIÓN CON LOS DATOS SUMINISTRADOS POR LOS BANCOS DE CORDONES. ACTUALIZACIÓN 2010

PO-048

V. Noriega, J. Anguita, A. Pérez Corral, I. González-Gascón y Marín, L. Bento, C. Falero, P. Balsalobre, J. Gayoso, J.L. Díez-Martín

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Los parámetros analíticos aportados por los bancos de sangre de cordón umbilical (SCU) son recogidos antes de la criopreservación e informan del contenido en CNT, CD34+, datos de viabilidad y crecimiento de colonias in vitro. Sin embargo, una vez seleccionado el cordón, continúa observándose una variabilidad entre los datos obtenidos post-descongelación y los informados pre-congelación.

Objetivo: Comparar los recuentos celulares post-descongelación en el día de la infusión con los suministrados por los bancos de SCU y analizar su influencia en la evolución postrasplante.

Metodología: Se analizaron 9 TPH de SCU y 16 TPH de SCU con coinfusión de células CD34+ altamente purificadas (Mytenyi®) de un segundo donante adulto no HLA id.(Dual) entre Marzo-04 y abril-10, además de los parámetros administrados por el banco suministrador. Los criterios de selección de las unidades de SCU infundidas fueron: CNT $\geq 2 \times 10^7$ /kg o CD34 $\geq 1 \times 10^6$ /kg, con al menos 4/6 identidades (A,B tipaje serológico, DRB1 molecular). Las unidades de SCU fueron trasladadas y conservadas en N2 líquido hasta su infusión, previa descongelación sin lavado (método Nueva York). Se analizaron CNT (LH750, Beckman Coulter®) y número de células CD34+ (protocolo ISHAGE, citómetro FC500, Beckman Coulter®), expresadas por kg de peso del receptor en el momento de la elección de SCU (menos de 1 hora postinfusión a 4 °C). Tiempo desde la descongelación hasta la infusión siempre menor de 20 minutos. Los datos se compararon con los de los bancos de SCU, mediante análisis del coeficiente de correlación intraclass (CCI).

Resultados: El 100% de los bancos aportó información del contenido de CNT y CD34+, en cambio la viabilidad y CFU en 56%. Observamos una buena correlación entre el contenido de las CNT de los bancos y las obtenidos en nuestro centro, con un CCI > 0.739 y entre las CD34+, CCI > 0.704 (CCI > 0,5 buena correlación). En la infusión un 72% y 60% de las unidades de SCU tenían CNT y CD34+ respectivamente menor a lo proporcionado por los bancos (mediana de disminución 0.5 (0.1-3.2) CNT $\times 10^7$ /kg y 0.8 (0.07-1.8) CD34+ $\times 10^6$ /kg).

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que existe una buena correlación entre el contenido de las CNT y entre las CD34+, pre y postdescongelación, con una discreta disminución en los valores infundidos, aunque esto no parece influir sobre el prendimiento de las SCU infundidas. Estos datos han de confirmarse en estudios más amplios para arrojar conclusiones definitivas. La estandarización de las técnicas analíticas empleadas en el procesamiento de la SCU serían necesaria para evitar estas diferencias.

EFFECTO DEL ZALYPSIS® SOBRE LOS LINFOCITOS T

PO-050

C. Herrero-Sánchez, L.I. Sánchez-Abarca, C. Rodríguez-Serrano, S. Gutiérrez-Cosío, F.J. González, T. Pains, B. Blanco, S. Muntión, S. Carrancio, Q. Ocio, C. Cañizo, J.F. San Miguel, J. Pérez-Simón

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca

Introducción: El Zalypsis® es un novedoso agente alquilante que ha manifestado una potente actividad antitumoral tanto in vitro como in vivo frente a diversos tumores sólidos y hematológicos. Si bien sus mecanismos de acción no son del todo conocidos, presenta un importante efecto citotóxico in vitro e in vivo en Mieloma Múltiple; mientras que su efecto es mínimo sobre células CD34+. Estas propiedades sugieren una utilidad en el contexto del trasplante hematopoyético.

Objetivos: En el presente estudio analizamos el efecto de Zalypsis sobre la activación y viabilidad linfocitaria así como sus mecanismos de acción.

Material, métodos y resultados: Se estudió el efecto de Zalypsis en dosis crecientes (1-50nM) sobre linfocitos en reposo o estimulados. Hasta 25nM el fármaco no afecta la viabilidad linfocitaria y, en cambio, inhibe su activación disminuyendo la expresión de CD25, CD40L y de IFN- γ intracitoplasmático. Mediante CBA se constata una reducción de IL-2, IL-4, IL-10, IFN γ e TNF- α en presencia de Zalypsis a 25nM. En cambio mediante marcaje con PKH-67 no se apreciaron cambios significativos en la proliferación linfocitaria en presencia del fármaco en dosis ≤ 25 nM. Únicamente en dosis de 50 nM el fármaco mostró un efecto citotóxico sobre los linfocitos.

Se analizó el perfil de expresión génica de linfocitos tanto estimulados como en reposo, y en presencia o no de Zalypsis a 25nM. Entre los genes más afectados, se encontraban aquellos involucrados en vías de señalización implicadas en respuesta / activación inmune como la vía de activación de NF- κ B; y en menor grado, vías relacionadas con reparación del DNA.

Conclusiones: el Zalypsis inhibe la activación linfocitaria sin afectar de manera significativa su viabilidad hasta concentraciones ≤ 25 nM. En estas dosis su efecto sobre la viabilidad de células CD34+ es mínimo y en cambio presenta un elevado efecto citotóxico sobre células de mieloma, lo que indica que podría ser de gran utilidad en el contexto del trasplante hematopoyético.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS QUELANTES DEL HIERRO EN PACIENTES CON SOBRECARGA FÉRRICA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS **PO-051**

M. Guillén Gómez, M. Abio Calvete, A. Iborra Muñoz, C. Sierra Aisa, P. Mayayo, P. Girado Castellano

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: El exceso de hierro principalmente secundario a transfusión de concentrados de hemáties (CH) es una complicación frecuente en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Estudios recientes sugieren que este aumento incrementa el riesgo de complicaciones infecciosas, toxicidad hepática y cardíaca.

Objetivos: Determinar la incidencia de sobrecarga férrica en una cohorte de pacientes sometidos a TPH, en un único centro. Evaluar eficacia, seguridad y repercusión del tratamiento quelante en pacientes con exceso de hierro pre/post-TPH.

Pacientes y métodos: Revisamos historias clínicas de pacientes sometidos a TPH, centrándonos en el perfil férrico pre/post-TPH (concentración de hierro, Ft, índice Sat) realizados en HUMS entre enero 2007 y junio 2009. Variables analizadas: Sexo(V/M), Edad(años), Hemopatía, Fecha TPH, No CH pre-TPH, Ft pre/post-TPH, RM hepática pre/post-TPH, Depósitos hierro en hígado cuantificados por RM, Situación del paciente postTPH, EICH (S/N), Tratamiento con deferasirox (S/N, dosis, tiempo, respuesta, efectos adversos) La recolección de datos se realizó con el sistema informático: historia clínica informatizada y resultados analíticos (Modulab e Intranet).

Resultados: Se realizaron 53 TPH de ellos 18 (8V/10M) fueron TPH (33.9%), mediana de edad 37.5 años (13-61); diagnóstico 7 LAM (38.8%), 3 LL (6%), 2MF (11.1%), 2 aplasia/SMD (11.1%), 2 LH (11.1%), 1 LLC (5.5%) y 1 EG3 (5.5%). Selecciónamos 6 (3V/3M), mediana de edad 52 años (33-62); 2 LAM-M5a (33.3%), 2 LAM-M2, 1 LAM-M1 (16.6%) y 1 LLC. Todos transfundidos pre-TPH (media 10 CH, 6-28), 5 (83.3%) pre-TPH con Ft media 1336.1 ng/mL (303.4-2103.2 ng/mL) iniciando deferasirox v.o. 1500 mg/24 h, siempre después del TPH, durante una media de 4.5 meses (3-9 meses), en todos con respuesta favorable. La RM hepática a los 100 días post-TP, en 3 casos constató hemosiderosis hepática moderada (150 µg/g ± 50), normalizándose tras el tratamiento. No hubo efectos adversos graves durante el tratamiento, ni mielotoxicidad ni alteraciones de la función renal. 2 refirieron dispepsia y epigastralgia moderada. La relación con EICH es dudosa. En nuestra serie, hubo 2 EICH moderados, 1 a los 10 meses con afectación hepática, cutánea y ocular, a los 2 meses de suspender deferasirox y con Ft < 250 ng/mL.

Conclusión: Aunque se precisa más experiencia, el tratamiento quelante de hierro es eficaz en pacientes con sobrecarga férrica que han sido sometidos a TPH. La revisión de la evidencia demuestra que la eliminación de hierro en exceso disminuye las complicaciones postrasplante e influye positivamente en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia. Sería importante conseguir llegar al trasplante sin sobrecarga férrica.

EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO MIELOABLATIVO, UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA CON POTENCIAL CURATIVO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE QUIMIOSENSIBLE Y EN RESPUESTA **PO-053**

Z. Díez Gallarreta, L. Yáñez, A. Bermúdez, G. Pérez Vázquez, A. Cuesta, J. Monge, B. González-Mesones, M. López Duarte, R. Pérez Montes, C. Richard, A. Iriondo
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Fundamentos: El papel del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) es incierto debido a la alta mortalidad relacionada con el procedimiento descrita en controles históricos con acondicionamientos mieloablativos y las escasas tasas de curación.

Métodos: Hemos analizado retrospectivamente los resultados de 25 pacientes con MM sometidos a Alo-TPH reclutados en nuestro centro desde mayo de 2001 hasta septiembre de 2009. Los datos se analizaron según el programa estadístico SPSS.

Resultados: La mediana de edad era 55 años (35-64) y 15 pacientes eran varones. La mediana de líneas de tratamiento previas al Alo-TPH fue de 2 (1-3) y 19 pacientes (76%) habían recibido Auto-TPH previo. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta Alo-TPH fue de 35 meses (5-91). En el momento del Alo-TPH 6 pacientes estaban en respuesta completa (RC), 7 en respuesta parcial (RP) y 12 eran refractarios (REF). El acondicionamiento fue de intensidad reducida en todos los casos (20 FluMel, 3 Bu(2)FLU). En todos los casos el donante era HLA idéntico (4 donante no emparentado). Catorce recibieron progenitores hematopoyéticos de médula ósea y 11 de sangre periférica. Como profilaxis de EICH, 14 recibieron ciclosporina (CsA)+ metotrexate y 11 CsA+micofenolato.

La mediana de seguimiento fue de 15 meses (1-86). La supervivencia global fue de 35% a los 60 meses, presentando una supervivencia significativamente superior (p = 0.014) los que estaban en RC en el momento del Alo-TPH frente a RP o REF (80%, 68% y 10% a los 60 meses). Doce pacientes (48%) alcanzaron RC tras el Alo-TPH. La incidencia de EICH aguda y crónica fue de 32% y 36% respectivamente. El desarrollo de EICH agudo se asoció a una menor supervivencia a los 2 años (78% vs.65%, p = 0.064). La mortalidad relacionada con el procedimiento en los primeros 100 días fue del 20% (EICH±infección), tratándose todos los casos de pacientes REF. En el momento actual, 11 pacientes (48%) permanecen vivos (6 en RC, 4 en RP y 1 REF). De los 13 pacientes fallecidos, 10 eran REF al inicio, y las causas de exitus fueron: MM 6 (46%), EICH±infección 3 (23%), otras causas 4 (31%).

Conclusiones: Desde nuestra experiencia, se puede concluir que el Alo-TPH puede ser considerado una opción de tratamiento con intención curativa y una mortalidad aceptable en pacientes que obtienen buena respuesta (RC o RP) previa al mismo. Sin embargo, este procedimiento reporta escasos beneficios a los pacientes refractarios en términos de supervivencia y optimización de la respuesta obtenida.

EL RECUENTO PLAQUETARIO BASAL PREVIO A LA MOVILIZACIÓN ES PREDICTOR DE UNA ADECUADA RECOGIDA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS AUTOLOGOS EN SANGRE PERIFÉRICA **PO-052**

A. Dueñas, M.J. Peñarubia, A. Cantalapiedra, R. Sánchez, C. Del Villar, O. Gutiérrez, E. Fernández-Fontecha, J. García-Frade

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Introducción y fundamentos: Es difícil valorar cuál es el momento idóneo para la recolección de progenitores hemopoyéticos tras quimioterapia, y si se obtendrán suficiente número para permitir realizar uno o incluso dos trasplantes autólogos.

Objetivos: Evaluamos el número de células CD34/kg recolectadas. Estudiando la correlación existente con la cifra plaquetaria, leucocitaria y la hemoglobina basal antes del tratamiento de movilización y previo a la primera leucoaféresis.

Material y métodos: Evaluamos los procedimientos de movilización y recogida de progenitores de forma retrospectiva, en nuestro centro durante 10 años (2000-2010), de cara a valorar factores predictivos para una recolección adecuada en sangre periférica. Todos los pacientes tenían algún proceso linfoproliferativo (68 linfomas y 47 mielomas). 90% de los pacientes recibieron movilización con un esquema de quimioterapia y G-CSF. Estudiamos la correlación con la cifra basal de plaquetas, la hemoglobina y en número de leucocitos basales antes de la movilización y previo a la primera aféresis. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows.

Resultados: Analizamos un total de 115 procedimientos de recolección de progenitores en 106 pacientes (69 varones, 37 mujeres, su mediana de edad fue de 56 años. Rango = 14-73). La cifra basal plaquetarias mediana fue 220 × 10⁹/L (rango 36-686 × 10⁹/L); La mediana basal plaquetaria previa a la primera aféresis 123.5 × 10⁹/L (rango 4-151 × 10⁹/L); El número mediano de células CD34+/kg totales recolectadas 2.8 × 10⁶/kg (rango 0.3-20 × 10⁶/kg) y la mediana basal de células CD34+/mL en sangre periférica en la primera aféresis 19.890/mL (rango 130-510.000); Finalmente la mediana de células CD34+ /kg obtenidas en la primera aféresis fue 1.55 × 10⁶/kg (rango 0.2-20 × 10⁶/kg).

La cifra plaquetarias basal antes de la movilización se correlaciona de manera significativa con el total de células CD34+/kg recogidas y con el número de células CD34+/kg obtenidas en la primera aféresis (Spearman r = 0.321, p = 0.001 y Spearman r = 0.426 p < 0.001 respectivamente). Asimismo, existe una correlación inversa con el número de aféresis realizadas (Spearman r = - 0.277 p = 0.003) y directa entre la cifra plaquetarias basal preaféresis 1 y el total de células CD34+/kg obtenido (Spearman r = 0.302 p = 0.001).

Conclusiones: La cifra plaquetarias basal previa a la movilización y recogida de progenitores se correlaciona con la obtención de un número adecuado de progenitores CD34+. Así el recuento plaquetario basal antes del procedimiento de movilización podría ser predictor de una exitosa recogida de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica.

ESTUDIO SISTEMÁTICO DE EFECTOS ADVERSOS E INCIDENCIAS TÉCNICAS DURANTE LA INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA EL TRASPLANTE AUTOLOGO **PO-054**

S.Varea, A. Alfonso, C. Pegenante, A. Zafra, J. Rifón, R. Lecumberri, J. Pérez-Calvo

Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

La toxicidad de la infusión de PH puede resultar infravalorada si no se realiza una recogida sistemática y un análisis periódico de efectos adversos (EA) e incidencias técnicas.

Pacientes y métodos: Se analizan 61 infusiones consecutivas de PH para TPH autólogo de una única institución (23 LNH, 10 MM, 7 mama, 7 EH, 5 amiloidosis, 9 otros). Acondicionamiento: 15 MEL, 13 BEAM, 12 ZBEAM, 8 TxCbGc, 13 otros). Los productos, criopreservados con plasma autólogo y 10% de DMSO se descongelaron en la unidad clínica y se infundieron bolsa a bolsa sin lavado previo. Se siguió un sistema de aseguramiento de la calidad y gestión documental de acuerdo con los estándares JACIE.

Resultados: El volumen medio infundido fue 541 mL (160-1690), en una mediana de 4 bolsas (1-11). Células totales: 7,3 × 10¹⁰ (2,2-23,8); CD34 pre-congelación: 4,7 × 10⁶/kg (1,1-89); CD34 posdescongelación: 3,3 (0,5-67); viabilidad (AT): 89% (74-99); viabilidad (7AAD): 81% (42-99). Mediana de injerto granulocítico el día +10 (8-19). Se produjeron un total de 13 EA (21% de las infusiones). Sólo uno fue grave (grado IV CTC-NCI): hipotensión severa en paciente con amiloidosis con afectación cardíaca. Los demás fueron de grado I-II: emesis (5), hipotensión (2), desaturación (2), fiebre (1), mareo (1) y rubor facial (1). Además de ello, hubo problemas técnicos sin repercusión clínica en 10 casos (16%): rotura parcial de bolsas en 4 casos (5 bolsas de 245, 2%), infusión prolongada > 15 min/bolsa (3), agregados en la bolsa (2) y otros. Sólo hubo un caso de control microbiológico positivo (Sf epidermidis no confirmado en nueva muestra sin repercusión clínica; 1/137 aféresis, 0,7%). Los pacientes con efectos adversos presentaban una viabilidad citométrica menor. Sin embargo, la presencia de efectos adversos no se asoció significativamente con el volumen infundido, no de células, CD34, viabilidad con azul tripán, edad, peso ni otras variables. El injerto hematopoyético fue similar en ambos grupos. Dos pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con el trasplante, uno de los cuales había presentado toxicidad en la infusión, aunque no tuvo relación directa con el exitus.

Conclusiones: Con esta técnica de infusión directa cabe esperar efectos adversos asociados a la infusión en una quinta parte de los pacientes. Aunque los EA graves son raros, es importante realizar la infusión en condiciones controladas para detectar y tratar a tiempo complicaciones de potencial relevancia clínica. La incidencia de rotura en las bolsas Baxter Cryocite 750 es excesiva.

FIEBRE NEUTROPÉNICA EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS SIN PROFILAXIS ANTIBIÓTICA: CARACTERÍSTICAS, RIESGOS Y MORBIMORTALIDAD

PO-055

L. Yáñez, A. Cuesta, Z. Díaz, A. Bermúdez, A. Insunza, J. Baro, C. Richard, A. Iriondo
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV. Universidad de Cantabria. Santander

Introducción: El uso profiláctico de antibióticos durante la fase de neutropenia postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un tema controvertido.

Objetivos: Analizar en pacientes sometidos a TCPH (autólogo: TASPE y alogénico: ALO) que no recibieron profilaxis antimicrobiana la incidencia de fiebre neutropénica (FN), características, factores de riesgo asociados y mortalidad infecciosa.

Pacientes: Desde Enero del 2007 a Diciembre del 2009, 190 pacientes recibieron un TCPH en nuestro centro sin recibir profilaxis antibiótica (salvo aciclovir). La mediana de edad de los pacientes fue 48 años (8-75), 110 eran hombres y la distribución según patología fue LMA: 47, LLA: 22, SMD: 13, LNH: 38, EH: 21, LLC: 8, MM: 29, AAS: 5, Otros: 7. El TCPH fue ALO en 121 pacientes (familiar 67, DNE 54) y TASPE en 69. El 78% de los pacientes recibieron acondicionamiento mieloablatoivo (BUCY, CY-ICT, FluBUx4, BEAM, BEAC, Melfalan altas dosis). La principal fuente de CPH fue MO en el ALO (89%) y SP en el TASPE (100%). El 74% de los pacientes eran portadores de catéter Hickman, y el aislamiento se realizó en unidad con filtro HEPA (55%), unidad de flujo laminar (23%) y habitación convencional (22%). La mediana de recuperación granulocitaria ($> 500/\text{mm}^3$) fue 14 días (9-25), habiéndose administrado G-CSF en el 20%. El 42% de los pacientes precisaron nutrición parenteral aunque sólo el 38% desarrollaron una mucositis grave.

Resultados: 166 pacientes (88%) presentaron FN, el 46% en la primera semana postinfusión. La combinación PIP-TZB-teicoplanina-fluconazol se utilizó en más del 75% de los pacientes como primer tratamiento del episodio febril. En 102 pacientes (62%) se obtuvo documentación microbiológica, siendo los hemocultivos (75%) el lugar más frecuente y *S. epidermidis* (31,4%) y *E. coli* (7,8%) los gérmenes más aislados. Dos pacientes presentaron fungemia (*C. parapsilosis*) en relación con catéter y no se detectó ningún caso de infección fúngica filamentosa durante la neutropenia. Quince pacientes (8%) presentaron sepsis grave o shock séptico y en 3 (1,6%) fue causa del fallecimiento. En el análisis univariante, la menor edad al trasplante ($p = 0,03$), el uso de catéter Hickman ($p = 0,001$), el acondicionamiento ablativo ($p = 0,04$) y la utilización de NPT ($p = 0,001$) fueron factores de riesgo asociados.

Conclusiones: En nuestro centro, la ausencia de profilaxis antimicrobiana en el TCPH durante la fase de neutropenia presenta una muy baja mortalidad infecciosa, siendo la utilización de NPT y catéteres tunelizados los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de fiebre.

IMPACTO DE LOS NIVELES DE CICLOSPORINA EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE INTENSIDAD REDUCIDA

PO-057

I. García, D. Valcárcel, J.L. Piñana, R. Martino, P. Barba, S. Novelli, A. Sureda, J. Briones, J. Delgado, M. Granell, S. Brunet, J. Sierra
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona

Fundamento: El trasplante alogénico (Alo-TPH) con acondicionamiento de intensidad reducida (alo-TIR) ha permitido expandir el uso del Alo-TPH a un mayor número de pacientes. La enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHA) sigue siendo la principal causa de mortalidad no atribuible a recidiva (MNR). Los niveles de ciclosporina (CsA) han demostrado ser importantes en el Alo-TPH con acondicionamiento convencional, sin embargo, su impacto en el Alo-TIR no ha sido bien estudiado.

Objetivos: Este estudio retrospectivo analiza la evolución de los niveles de CsA las primeras 4 semanas tras el alo-TIR y su impacto en el desarrollo de EICHA. **Métodos:** Se analizaron 156 pacientes consecutivos (45% mujeres) sometidos a un alo-TIR de hermano HLA idéntico de progenitores de sangre periférica tras un acondicionamiento con fludarabina (150 mg/m²) y busulfán (10 mg/kg) en las hematopías mieloides (35%) o melfalán (70-140 mg/m²) en las linfoides (65%). La profilaxis EICH consistió en CsA y metotrexato (77,6%) o micofenolato mofetil (22,4%). La CsA se monitorizó un mínimo de 2 veces a la semana, modificándose su dosis para mantener unos niveles sanguíneos entre 200 y 300 ng/mL.

Resultados: El tipo de acondicionamiento y el segundo fármaco usado como profilaxis de EICH no impactaban en la incidencia de EICHA, por ello, todos los pacientes se analizaron conjuntamente. Los valores medios de CsA las primeras 4 semanas tras el alo-TIR fueron respectivamente: 134.5 (10-183), 219 (54-261), 253.2 (53-314) y 224 (30-411) ng/mL. Un 57.1%, 15.4%, 10.3% y 13.5% de los pacientes presentaron niveles medios del fármaco por debajo de 150ng/mL en cada una de estas semanas.

66 pacientes (42.3%) desarrollaron EICHA grado II-IV para una incidencia acumulada del 42% (IC 95% 35-51%) con una mediana de aparición en el día +38 (12-138).

En el análisis univariado se asociaron a una mayor incidencia de EICHA II-IV el sexo del receptor ($p = 0,016$), el mismatch de sexo ($p = 0,01$) y los niveles de CsA medios en la segunda y tercera semanas tras el trasplante ($p = 0,02$). En el análisis multivariado las únicas variables asociadas fueron el mismatch de sexo (RR = 2, IC 95% 1,2-3,4) y los niveles medios de CsA en la tercera semana ($p = 0,039$).

Conclusiones: En el alo-TIR los niveles de CsA subóptimos la 3.ª semana postrasplante se asocian a una mayor incidencia de EICHA. Una monitorización y ajuste de dosis más estrictos podrían contribuir a disminuir su aparición.

IMPACTO DE LA DEPLECIÓN T IN VIVO EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS A PARTIR DE DONANTE NO EMPARENTADO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

PO-056

C. Motlló, C. Ferrà, M. Morgades, D. Esteban, M. Sagüés, A. Pérez, M. Batlle, J.M. Ribera
Servicio de Hematología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Objetivo: La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es la complicación más temida del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH), especialmente cuando los progenitores son de DNE. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar el posible impacto de su profilaxis mediante la deplección de linfocitos T in vivo (DTIV) con timoglobulina (ATG) o alemtuzumab.

Pacientes y métodos: Veintisiete pacientes recibieron un Alo-TPH de DNE entre los años 1998 y 2009 en un único centro. Se analizaron las características biológicas de los pacientes, sus enfermedades de base y la fase clínica en la que se hallaban. Se determinaron los fármacos utilizados para la profilaxis de la EICH y los factores de riesgo para su aparición. Se comparó su incidencia, tipo, grado, órganos afectados y respuesta al tratamiento así como la supervivencia y la tasa de recidivas en función de la realización de DTIV.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 35 años (extremos 18 - 63). El acondicionamiento fue mieloablatoivo en 18 pacientes (66%), no mieloablatoivo en 8 (30%) y secuencial en 1 (4%). Quince pacientes (55%) estaban en remisión completa y 9 (34%) habían recibido un TPH previo al Alo-TPH de DNE. Once pacientes no recibieron ningún tipo de DTIV mientras que 16 pacientes sí (con ATG [10 pacientes] o alemtuzumab [6]). El grupo de pacientes que recibió DTIV fue comparable al que no lo recibió excepto que eran de mayor edad y presentaban con mayor frecuencia disparidad HLA con su donante. De los 16 pacientes que realizaron DTIV, 5 (31%) presentaron EICH aguda (todos de grado I-II) y 2 (12%) presentaron una EICH crónica (uno de forma localizada y otro extensa). En cambio, 10 de los 11 (91%) pacientes que no recibieron DTIV presentaron EICH aguda (de grado III-IV en 6) y 4 (36%) una EICH crónica (3 de ellos de forma extensa) [($p = 0,003$) y ($p = 0,155$) para la incidencia de EICH aguda y crónica, respectivamente]. Los pacientes que recibieron algún tipo de DTIV presentaron una mediana supervivencia global de 21,5 meses (intervalo no calculable) frente a 4,2 meses (extremos 2,5 - 6) en los pacientes que no la recibieron ($p = 0,134$). La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de los enfermos que realizaron DTIV fue significativamente menor ($p = 0,035$). Cuatro pacientes (36%) del grupo que recibió DTIV y un paciente (9%) del grupo que no la recibió presentaron recaída de su enfermedad hematológica ($p = 0,343$).

Conclusiones: En este estudio, la realización de DTIV en los Alo-TPH de DNE reduce la MRT y la aparición de EICH aguda, aunque no influye en la incidencia de EICH crónica, en la tasa de recaídas ni en la supervivencia global.

PEF-09 FJC y RD0610020/1056 RTICC

IMPACTO DEL NÚMERO DE CICLOS DE ESHAP/R-ESHAP COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN O LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE ANTES DEL AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PO-058

R. Coll¹, J.M. Sancho¹, I. Sánchez-Ortega², R. Guardia¹, M. Batlle², M. Morgades², M. Arnán³, C. Ferrà², G. Ortúñ³, R. Duarte², J.M. Ribera², D. Gallardo¹

¹Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Josep Trueta. Girona. ²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ³Hospital Duran i Reynals. Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Unidad de Trasplante del ICO (UTICO)

Antecedentes: El tratamiento de rescate de la enfermedad de Hodgkin (EH) y del linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recidiva o primariamente refractario suele consistir en quimioterapia basada en cisplatino (tipo ESHAP o DHAP, asociada a rituximab en LBDCG), seguida de ATPH. Sin embargo, no existe un consenso sobre cuál es el número idóneo de ciclos de quimioterapia antes del ATPH.

Objetivo: Analizar el impacto en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG), tasa de recidivas y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) según se hayan administrado 2 o 3 ciclos de ESHAP / R-ESHAP antes de un ATPH en los pacientes EH o LBDCG recaídos.

Pacientes y métodos: Se analizaron 112 pacientes trasplantados en 3 centros entre enero del 2000 y abril del 2010. Sesenta pacientes estaban diagnosticados de EH y 52 de LBDCG. Se han analizado 2 grupos, los que recibieron dos ciclos de ESHAP o R-ESHAP (59) o tres ciclos (53) previo al ATPH.

Resultados: En 19 casos la quimioterapia con ESHAP o R-ESHAP se administró de forma secuencial con otros citostáticos, por lo que se excluyeron del análisis, obteniendo una cohorte de 93 casos (50 EH y 43LBDCG) en los que se administró ESHAP/R-ESHAP como única terapia antes del ATPH, de los cuales 49 pacientes recibieron 2 ciclos y 44 fueron tratados con tres ciclos de quimioterapia. La SLE a los 3 años fue del 70% en los tratados con 2 ciclos vs. 86% con 3 ($p = 0,034$). Si los separamos por patología observamos que los pacientes con EH no habían diferencias significativas en SLE entre los que recibieron 2 ciclos ($n = 29; 72,3\%$) y los que recibieron 3 ($n = 21; 81\%$) ($p = 0,357$). Por el contrario, los pacientes con LBDCG que recibieron 2 ciclos de R-ESHAP ($n = 20$) tuvieron una peor SLE que aquellos que recibieron 3 ciclos ($n = 23$) (65,3% vs. 90%; $p = 0,031$). No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global (SG) ni en la MRT a los 3 años.

Sin embargo, al analizar a 10 años se dejan de observar diferencias en SLE entre los pacientes que habían recibido 2 o 3 ciclos, principalmente debido a un mayor número de recidivas tardías en los pacientes que habían recibido 3 ciclos (mediana de días hasta la recidiva de 344 [77-1477] en los tratados con 2 ciclos vs. 1208 días [154-2294] los de 3 ciclos ($p = 0,005$)).

Conclusión: Administrar 3 ciclos de R-ESHAP antes del ATPH supone una mayor SLE en los primeros 3 años para los pacientes con LBDCG en recidiva, pero no en EH. Sin embargo, a largo plazo no hay diferencias en SLE, MRT ni SG entre administrar 2 o 3 ciclos, ya que se detecta una mayor incidencia de recidivas más allá de los 3 años post-ATPH en los pacientes que recibieron 3 ciclos.

INFLUENCIA DE LA EDAD DEL DONANTE (> 60 AÑOS) EN LA EVOLUCIÓN Y EL PRONÓSTICO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

PO-059

M. Batlle, S. Vives, A. Oriol, M. Morgades, J.M. Sancho, J.R. Grifols, Ch. Ferrà, B. Xicoy, A. Flores, I. Rodríguez, M. Moreno, J. Juncà, E. Felitú, J.M. Ribera
 Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción: Ciertos factores de los donantes de progenitores hematopoyéticos (PH) tales como género, HLA e infecciones víricas previas tienen un fuerte impacto en el resultado y la evolución de los pacientes trasplantados. La edad del donante ha sido poco estudiada como factor pronóstico. Se analiza la influencia de la edad del donante en el resultado del TPHA en términos de complicaciones y mortalidad (MRT), implante, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

Pacientes y métodos: Desde marzo de 2001 hasta agosto de 2009 se llevaron a cabo 132 TPHA consecutivos a 122 pacientes en un único centro. La edad mediana fue de 46 años (límites 14-69) y 74 (61%) fueron varones. Los motivos del TPHA fueron LAM de novo (45 procedimientos, 35%), LAL (13, 10%), linfomas y síndromes linfoproliferativos incluyendo mieloma (39, 29%), síndromes mielodisplásicos y LAM secundarias (20, 15%), síndromes mieloproliferativos crónicos (13, 10%) y otros (2, 1%). 10⁹ TPHA fueron de donante emparentado HLA idéntico [46 (35%) mieloablativos y 63 (48%) no mieloablativos], 20 (15%) fueron de donante no emparentado (14 mieloablativos y 6 no mieloablativos) y los 3 restantes (2%) fueron singénicos. En 25 procedimientos (19%) la edad del donante fue superior a 60 años.

Resultados: De los 9 pacientes con fallo de implante (n = 6) o recuperación pobre (n = 3) sólo en un caso el donante tenía más de 60 años. Apareció EICHa en 5/20 (20%) casos de donantes de edad avanzada frente a 49/104 (47%) en los procedimientos de donante joven (p = 0,014). Se observó EICHC en 2/17 (12%) casos de donante de más de 60 años frente a 26/81 (32%) casos de donante joven (p = 0,077). La frecuencia de EICHa grave (III-IV) fue de 1/5 (20%) frente a 23/49 (47%) (p = 0,25), y la EICHC extensa fue de 1/2 frente a 13/24 (54%) (p = 0,72). La positividad de antigenemia para CMV fue más frecuente en procedimientos de donantes jóvenes (58/107 [54%] frente a 8/25 [32%], p = 0,046). No se encontró asociación estadística significativa entre la edad del donante (≥ 60 años frente < 60) y la MRT (19% frente a 22%) (p = 0,738), la incidencia de recaída (41% frente a 40%), la SLE a los 5 años (31% frente a 32%) ni la de SG a los 5 años (30% frente a 34%).

Conclusiones: En este estudio los pacientes receptores de un TPHA de donante de edad avanzada (≥ 60 años) no presentaron más EICHC ni infección por CMV (Tamcapo hubo diferencias significativas en términos de MRT, incidencia de recaída, SLE ni SG con respecto a los donantes más jóvenes).

Subvencionado en parte con la beca P-EF-09 de la FIJC y RD06/0020/1056 de RTICC.

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA PARA TRASPLANTE AUTOGÉNICO EN PACIENTES CON LINFOMA E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

PO-061

M. Sagüés, J.M. Sancho, A. Pérez, D. Serrano, P. Balsalobre, J. Gayoso, M. Morgades, E. Conde, A. Inondo, R. Varela, L. Escoda, I. Espigado, P. Fernández-Abellán, J.L. Díez, J.M. Ribera
 ICO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Hospital General Universitario de Alicante

Fundamento y objetivo: La infección por VIH se ha considerado como factor de riesgo para la movilización de PHSP. Se evaluaron los resultados de las pautas de movilización de PHSP en pacientes con linfoma e infección por el VIH.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes con linfoma e infección por VIH que recibieron un trasplante autogénico en 7 hospitales españoles. Se recogieron datos demográficos, clínico-biológicos, tratamientos previos, así como las estrategias de movilización y su toxicidad. Los pautas de movilización se dividieron en dos grupos: G-CSF y G-CSF+quimioterapia (QT).

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes, con una media (DE) de edad de 42 (8,53) años; 39 (92,9%) eran varones, todos bajo terapia antirretroviral. Veintinueve pacientes (69%) tenían LNH y 13 (31%) linfoma de Hodgkin. El estadio del linfoma fue avanzado (III-IV) en 32 (78%). El número de regímenes de QT recibidos antes del trasplante fue: uno en 8/37 pacientes (19%), 2 en 26/37 (61,9%) y 3 en 7/37 (16,7%). Estado de la enfermedad antes de la movilización: RC1 en 13/35 pacientes (31%), RC > 1 en 11/35 (26,2%), RP en 11/35 (26,2%). La carga viral era indetectable en 21/31 pacientes (50%) y la cifra de linfocitos CD4 inferior a 250/mm³ en 14/29 (48,3%). Los pacientes movilizados con G-CSF (n = 22) fueron comparables con los movilizados con G-CSF + QT (n = 20) para edad, tipo de linfoma, estadio previo a la movilización y número de regímenes de QT recibidos. La tasa de movilización satisfactoria fue 28/42 (67%) (se define como la recolección ≥ 1,5 × 10⁶ células CD34/kg). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes movilizados con G-CSF o con G-CSF+QT tanto en la tasa de movilización (16/22 [72,2%] frente a 12/20 [60%], p = 0,382) ni el número de células CD34 recogidas (media de 3,9[1,3] × 10⁶ células CD34/kg frente a 3,3[7,4] × 10⁶ células CD34/kg, p = 0,457). El estado de la enfermedad previo al trasplante fue el único factor predictivo para el éxito de la movilización (21/23 pacientes [91%] en RC frente a 5 / 7 [58%] en RP, p = 0,033). No se observaron diferencias significativas en el injerto hematoyético entre los pacientes movilizados con G-CSF o G-CSF + QT. En el 15% se observó neutropenia febril, en los pacientes movilizados con G-CSF+QT.

Conclusiones: En pacientes con linfoma e infección por VIH los resultados de movilización fueron similares con G-CSF solo o con G-CSF+QT. El único factor de riesgo que influía en la movilización fue el estado de la enfermedad previo al trasplante. La toxicidad fue mayor con la pauta de G-CSF+QT.

Financiada en parte por las becas de P-EF/09 de la FIJC, RD-06/0020/1056 de RTICC y 36606/06 de FIPSE.

LA SOBRECARGA FÉRRICA PUEDE AFECTAR NEGATIVAMENTE A LA INCIDENCIA DE INFECCIONES BACTERIANAS PRECOSES Y A LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

PO-060

J.C. Hernández, N. Mulero, I. Sánchez, G.D. Méndez, R. Saldaña, V. Rubio, S. Garzón
 Hospital del SAS de Jerez de la Frontera (Cádiz)

Fundamentos: La sobrecarga férrica es un fenómeno comúnmente observado en el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos y suele relacionarse con el número de transfusiones previas. Niveles altos de ferritina (≥ 1.000 ng/mL) han sido correlacionados con mayor morbimortalidad. Pretendemos analizar la asociación de este fenómeno con la tasa de infecciones bacterianas en el periodo precoz del alotrasplante y la supervivencia global en los pacientes de nuestro centro.

Material/métodos: En los últimos 10 años un total de 77 pacientes fueron sometidos a alotrasplante en nuestro centro. Analizamos de forma retrospectiva los datos del metabolismo férrico del estudio pretrasplante y la presencia de infección bacteriana desde el día 0 hasta el +30 y la supervivencia. Se definió infección bacteriana como un proceso con clínica compatible y cultivos positivos, descartando contaminación. Se empleó un test *log-rank* para el análisis univariante de las diferencias en las curvas de supervivencia según los niveles de ferritina, y un test de χ^2 para evaluar diferencias en cuanto a incidencia de infecciones.

Resultados: 28 (36,3%) pacientes presentaron niveles bajos de ferritina y 49 (63,6%) niveles altos. Los niveles medios de ferritina en ambos grupos fueron 322,39 ± 294,73 y 2.403,02 ± 1359,71 ng/mL respectivamente. El índice de saturación de transferrina medio en los 2 grupos fue 36,96 ± 29,63% y 60,86 ± 29,57%. La mediana de supervivencia global no se alcanzó en el grupo de ferritina baja y fue de 8,12 meses en el grupo de ferritina alta, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p < 0,005). En cuanto a infecciones bacterianas precoces, en el grupo de ferritina baja se constataron 14 infecciones (50%), mientras que en el grupo de ferritina alta 32 pacientes (65,3%) sufrieron una infección bacteriana documentada. Se analizó de forma individualizada el grupo de leucemias agudas, no encontrando diferencias significativas en cuanto a infecciones ni en supervivencia global.

Conclusiones: En nuestra serie los pacientes con niveles altos de ferritina tuvieron una supervivencia global menor que los pacientes con niveles bajos de ferritina pretrasplante. Igualmente se constató una mayor incidencia de infecciones bacterianas precoces aunque sin alcanzar el nivel de significación estadística. Sin embargo, la mayor prevalencia de leucemias agudas en el grupo con sobrecarga férrica sugiere que puede ser este el principal factor de influencia en la supervivencia, actuando los niveles de ferritina como marcador gravedad más que como factor de riesgo.

PAPEL DEL PET EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON LINFOMAS DE ALTO RIESGO SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

PO-062

M. Labrador, G. Rodríguez, N. Fernández, J.D. Tallón, C. Cerrato, J. Sánchez, J. Serrano, S. Tabares, C. Martín, R. Rojas, C. Herrera, J. Román, J.M. García-Castellanos, A. Torres
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Objetivo: Evaluar la importancia pronóstica del PET pre y posttrasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de pacientes diagnosticados de linfomas de alto riesgo con afección por FDG.

Material y métodos: Revisamos los resultados de PET realizados pre o post-TPH en 40 pacientes (13 mujeres y 27 varones, edad media 46 años, rango 15-68 años) diagnosticados de linfomas de alto riesgo con afección por FDG, que fueron sometidos a TPH en nuestro centro entre 2003 y 2009. El diagnóstico histológico en 16 pacientes fue de linfoma B difuso de células grandes (3 de ellos secundarios a linfomas de bajo grado), 8 linfomas foliculares, 6 linfomas de Hodgkin, 6 linfomas del manto, 3 linfomas de Burkitt y 1 linfoma T. 34 pacientes recibieron un auto-TPH y 6 un alo-TPH (2 no emparentados). En 5 pacientes se realizó acondicionamiento de intensidad reducida (4 por auto-TPH previo). Valoramos el resultado del PET (positivo/negativo) según la interpretación de las imágenes de captación de FDG realizada tras su análisis y comparación/superposición con las lesiones objetivadas por TAC, sin establecer un SUV mínimo de corte, siguiendo las recomendaciones publicadas recientemente. De los 40 pacientes 26 disponían de un PET pre-TPH, 34 de PET post-TPH (17 con PET pre-TPH y post-TPH). 2 pacientes presentaban PET post-TPH dudoso/no concluyente y no se incluyeron en el estudio. El seguimiento medio fue de 24 meses.

Resultados: La interpretación de los PET pre-TPH fue positiva para malignidad en 10/26 pacientes (38,4%) presentado este grupo de pacientes una menor supervivencia global (SG) (34,7 vs. 54,7 meses, p = 0,312) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) (30,3 vs. 54,9 meses, p = 0,103) respecto a los pacientes con PET negativo, en ambos casos sin significación estadística. Los PET post-TPH fueron considerados como positivos en 6/32 pacientes (18,7%) objetivándose una diferencia estadísticamente significativa en la SG (21 vs. 60,6 meses, p = 0,02) y SLE (55 vs. 14,9 meses, p < 0,01) respecto a los pacientes con PET negativo post-TPH. La mortalidad global fue del 50% en el grupo de pacientes con PET positivo pre-TPH vs. 7,7% de los pacientes con PET negativo. Tan sólo uno de los pacientes con PET positivo post-TPH no ha presentado recidiva/progresión tras 12 meses de seguimiento.

Conclusiones: La presencia de captación patológica de FDG en el PET posttrasplante se asocia a una menor SG y SLE de forma estadísticamente significativa. Este grupo de pacientes deberían ser evaluados para recibir un nuevo tratamiento de consolidación, preferentemente en el contexto de un ensayo clínico. El PET pre-trasplante puede tener un importante valor pronóstico, aunque son necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes.

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA MANTENIDA CON VORICONAZOL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PO-063

D. Tallón, J. Serrano, C. Cerrato, J.R. Molina, V. Martín-Palanco, S. Tabares, N. Fernández, M. Labrador, R. Rojas, F. Martínez, C. Martín, P. Gómez, A. Rodríguez, J. Sánchez y A. Torres
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Objetivos: Analizar la eficacia y tolerancia de voriconazol (VORI) empleado como profilaxis antifúngica mantenida en el periodo precoz y tardío tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH).
Pacientes y métodos: En este estudio prospectivo incluímos, entre Junio-04 y Mayo-08, 166 pacientes sometidos a Alo-TPH, con mediana edad de 30 años (1-68) y diagnosticados de: LAL (n = 59); LAM (n = 41); AA (n = 13); MM (n = 10); LMC (n = 8); SMD (n = 9); Otros (n = 26). Donante no emparentado en 74 casos y fuente progenitores: MO (n = 77); SP (n = 61); SCU (n = 28). Habían presentado IFH previa 12 pacientes. Como profilaxis antifúngica fue empleado VORI (4 mg/kg/12 horas en adultos), desde el final del régimen de acondicionamiento hasta el día +80 en pacientes con riesgo estándar de IFD o hasta la reducción/retirada de inmunosupresión en pacientes con alto riesgo IFD (ElCHagudo-crónico). La terapia antifúngica empírica (casposungina o Ambisome) se permitió en neutropenia febril posttrasplante con una duración ≤ 14 días. Analizamos supervivencia libre de IFD en el posttrasplante precoz y tardío (día +100, +180 y +360); mortalidad relacionada-IFD y supervivencia general, así como retirada-cambio de profilaxis por efectos secundarios atribuibles a VORI.

La definición de IFD (posible, probable y probada) se ajusta a los criterios de EORTC/MSG-08. Sin datos realizadas determinaciones seriadas de Ag galactomanano *Aspergillus* y TAC de alta resolución según criterios clínicos e índice de sospecha IFD.

Resultados: La mediana de seguimiento de la serie global fue de 17,5 meses (1-70), presentando ElCHagudo Grados II-IV 76 pacientes (45,8%) y ElCH crónica 52 (31,3%), siendo necesario el uso de esteroides ≥ 1 mg/kg/día en 108 pacientes (65,1%). La supervivencia global fue del 72% y la supervivencia libre enfermedad: 57%. La mediana de días en profilaxis con VORI fue 80 días (3-300), documentándose un total de 8 IFD: 5 probables/probadas (3,0%) y 3 posibles (1,8%), con una probabilidad de desarrollar IFD precoz (día +100) del 4,6%; IFD tardía (día +180) del 1,7% y total al año de seguimiento de 6,3%. La mediana de días post-TPH al diagnóstico de IFD fue 38 días (15-157). Se documentaron 4 *Aspergillus* (1 *Niger*/3 *Fumigatus*) y 1 zigosomicosis. De los pacientes con IFD probable-probada 2 fallecieron por la IFD. La supervivencia libre IFD fue 78,1% a los 6 meses y 72,0% a 12 meses. Se empleó terapia empírica en 30 pacientes (n = 18,1%). Completaron tratamiento profiláctico sin IFD el 72,8% (n = 121), con interrupciones transitorias (≤ 7 días), en su mayor parte por toxicidad hepática leve.

Fue necesario sustituir definitivamente VORI por otros azoles debido a intolerancia en un 16,2% (n = 27), de los cuales 7 pacientes (25,9%) desarrollaron IFD probable/probada al menos 1 mes tras suspender VORI. Un 2,3% (n = 3) iniciaron profilaxis tras la resolución de enfermedad venoclusiva. El desarrollo de ElCH hepático supuso la retirada de VORI en un 9,0% (n = 15). Se suspendió VORI por aparición de trastornos visuales (n = 2) y toxicidad neurológica (n = 1) en el 1,8% de los pacientes.

Conclusiones: El uso de VORI profiláctico reduce de manera significativa la frecuencia de IFD probables/probadas, mejorando además la supervivencia en los pacientes con IFD. Asimismo, es un tratamiento tolerado de forma aceptable, cuyos efectos secundarios no suelen requerir suspensión definitiva. Por su parte, la incidencia acumulativa de IFD en aquellos pacientes en profilaxis con un azol diferente a VORI se incrementa considerablemente (25,9%).

PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN UN FALLO DE INJERTO TRAS UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO

PO-064

Ch. Ferrá, R. Duarte², M. Morgades¹, J.M.² Morales¹, J. de la Serna⁴, C. Barrenetxea¹, I. Sánchez-Ortega¹, Josep-Maria Ribera¹
Servicio de Hematología Clínica. ¹Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). ²Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reñals, Hospital de Llobregat (Barcelona). ³Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁵Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Fundamentos y objetivos: El FI es una complicación grave que puede aparecer tras el alo-TPH. Es más frecuente tras alo-TPH con acondicionamiento no mieloablativo (NM), con algún grado de disparidad entre donante y receptor o con PH no emparentados, especialmente si su origen es sangre de cordón umbilical (SCU). Se revisó de forma retrospectiva la evolución de los pacientes que sufrieron FI tras alo-TPH en cinco centros entre 2001 y 2009.

Material y métodos: Se consideró FI primario cuando no se alcanzó la cifra de neutrófilos $0,5 \times 10^9/L$ mantenida durante 3 días al día +30 (o +60 si la fuente de PH era SCU) con médula ósea sin celularidad noble. Se consideró FI secundario cuando después de una recuperación hematológica acontecía neutropenia $< 0,5 \times 10^9/L$ mantenida al menos 7 días con médula ósea pobre.
Resultados: Se identificaron 17 pacientes, 11 (65%) con FI primario y 6 (35%) secundario. Edad mediana 40 años [7-62], 11 varones y 6 mujeres. Enfermedad de base: LAM (10 pacientes, 59%), LNH folicular (2, 11%), enfermedades congénitas (2, 11%) y LH, LAL o SMD en 1 paciente. Diez pacientes (59%) estaban en 1.^a-2.^a RC y el resto en fases más avanzadas de su enfermedad hematológica cuando recibieron el alo-TPH. Cuatro pacientes (23%) habían recibido un TPH previo. El acondicionamiento fue mieloablativo en 8 pacientes (47%) y NM en 9 (53%). La fuente de PH fue la sangre periférica (11, 65%), SCU (5, 29%) y médula ósea en 1 paciente (6%). Siete pacientes (41%) no recibieron ningún tipo de depleción de linfocitos T, un paciente recibió PH con selección CD34+ (6%) y 9 pacientes (53%) recibieron timoglobulina (ATG) o alemtuzumab como parte del acondicionamiento.

En 16 pacientes (93%) se planificó un segundo alo-TPH como terapia de rescate del FI, en 8 (50%) el donante fue el mismo que en el TPH previo, en 7 se recurrió a un donante diferente y un paciente fue rescatado con PH autogénicos criopreservados. Las estrategias de acondicionamiento adoptadas fueron muy variadas aunque la mayoría incluyeron ATG (12 pacientes [75%]) o fludarabina (6 pacientes [38%]). A los 5 años la probabilidad de supervivencia fue del 29% [0-58] con una mediana de seguimiento de 23 meses. La tasa de mortalidad no debida a recaída fue del 41% [18-64].

Conclusiones: Las estrategias adoptadas por los diferentes centros para tratar un FI son muy heterogéneas. Si bien el pronóstico de los pacientes con dicha complicación es malo, un 29% de los pacientes pueden llegar a ser largos supervivientes.

Financiado en parte con las becas: P-EF/09 of FIJC and RD06/0020/1056 of RTICC

PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE MOVILIZACIÓN CON PLERIXAFOUR

PO-065

M.J. Uriz, M.L. Antelo, L. Iturre, S. Zalba, A. Zabalza, E. Olavarría
Servicio de Hematología. Hospital de Navarra. Pamplona

Fundamento y objetivo: Se han presentado numerosos datos respecto de la capacidad movilizadora de plerixafor en LNH y MM. Un nuevo agente complementario al G-CSF que actúa realizando un bloqueo reversible del CXCR4, liberando las células progenitoras ancladas al estroma medular. El objetivo de este trabajo es plantear en base a los datos bibliográficos y nuestra experiencia, un nuevo protocolo de movilización para rescatar a los pacientes candidatos a trasplante y que tienen un número de células CD34 subóptimo o insuficiente.

Material y métodos: Se revisan los pacientes movilizados en nuestro centro desde 2007, incluyendo 7 pacientes en los que se ha asociado el plerixafor al G-CSF en el último año. El grupo incluía 6 LNH y 1 caso de MM, con una edad media de 54 años. Todos habían recibido 2 o más líneas de tratamiento (incluyendo fludarabina o lenalidomida). En 4 de los pacientes el plerixafor se empleó como rescate para una 2.^a movilización, administrándolo la noche del día +4, mientras que en los 3 restantes se administró la noche del día +5, tras objetivar una cifra de CD34+/kg subóptima tras la primera sesión de aféresis de la 1.^a movilización.

Resultados: En nuestra serie detectamos un 17,5% de pacientes "pobres movilizados" en los cuales se presenta una de las siguientes características: cifra de células CD34+ circulantes pre-aféresis el primer día $< 10,000 /mL$ o cifra de CD34+/kg tras la primera aféresis $< 1 \times 10^6$. En este grupo se observó que: la cifra de células CD34+ tiene una clara tendencia descendente a partir del día +6 y que procesar más de 5 volúmenes por aféresis no mejora el rendimiento de CD34. En el total pacientes en que se empleó plerixafor, se obtuvo una cifra media de 3×10^6 células CD34+/kg, bastando una única aféresis para obtener una cifra de CD34+/kg $> 2 \times 10^6$. Se presentaron efectos secundarios moderados en 5 de 7 pacientes.

El empleo de plerixafor como rescate para una segunda movilización supuso un incremento medio de 6-7 veces en la cifra de CD34+/kg comparado con la 1.^a movilización. En los 3 pacientes en los que se añadió plerixafor tras una primera aféresis insuficiente ($< 1 \times 10^6$ CD34+/kg) hubo 2 en los que la cifra de CD34+/kg fue 3-4 veces superior a la obtenida el primer día y 1 paciente en el que se produjo un fracaso de movilización pese al empleo de plerixafor.

Conclusiones: 1) El plerixafor es un buen agente de rescate para pacientes "malos movilizados" y nos permite actuar de forma rápida en la primera movilización evitando aféresis prolongadas, numerosas y a la larga ineficaces. 2) Proponemos el empleo de plerixafor en el curso de la misma movilización cuando la cifra de CD34+/kg tras la primera sesión de aféresis sea inferior a 1×10^6 .

RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA EN PACIENTES CON LINFOMA ASOCIADO A VIH TRAS AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

PO-066

M. Tejera-Alhambra, R. Teijeiro, C. Martínez-Laperche, P. Balsalobre, C. Muñoz, J. Gayoso, J. Anguita, I. Buño, J.L. Díez-Martín
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Fundamentos: El TASPE se utiliza como consolidación en linfomas asociados al VIH (Ly+VIH+) con respuesta a la quimioterapia y buena adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). La reconstitución inmunológica ha sido escasamente estudiada en estos pacientes.

Objetivos: Caracterizar la reconstitución inmunológica post-TASPE en pacientes con Ly+VIH+ que responden al TARGA y compararla con un grupo control de pacientes Ly+VIH- que han recibido TASPE.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron prospectivamente a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses 4 pacientes Ly+VIH+ y 5 pacientes Ly+VIH- que fueron sometidos a TASPE. Se estudiaron los niveles de linfocitos T mediante citometría de flujo (Beckman Coulter); la regeneración tímica se midió por la cuantificación por PCR a tiempo real (LightCycler, Roche Diagnostics) de TRECs (círculos de escisión de recombinación del receptor de linfocitos T) en leucocitos de sangre periférica y los niveles en suero de IL-7 se midieron por ELISA (R&D Systems).

Resultados: En general, en los pacientes VIH+ y los VIH- se observó un progresivo incremento en los niveles de TRECs y una dinámica similar de regeneración tímica. En dos pacientes (uno VIH+ y otro VIH-), los niveles de TRECs, tras un incremento significativo hasta los 18 meses, pasaron a estar por debajo del límite de detección a los 24 meses post-TASPE. Uno de los pacientes VIH+ no incrementó los niveles de TRECs tras el TASPE y murió por una infección no controlada. Los niveles de linfocitos T CD4+ y CD8+ fueron similares tanto en el grupo VIH+ como en el VIH-. Durante el seguimiento, todos los pacientes tuvieron niveles bajos de linfocitos T CD4+ < 500 células/mm y cociente invertido CD4/CD8, estando los niveles de linfocitos T CD8+ más elevados y en rangos de normalidad. Asimismo, los niveles de TRECs presentaron una correlación positiva con los niveles absolutos de linfocitos T CD8+. Los niveles de IL-7 fueron similares en ambos grupos de pacientes estando algo más elevados antes del TASPE. Adicionalmente, se correlacionaron positivamente con los niveles absolutos de linfocitos T CD4+. De los 9 pacientes, sólo uno tuvo una recaída y, excepto el paciente VIH+ fallecido por infección no controlada, el resto de pacientes están vivos.

Conclusiones: En esta pequeña cohorte observamos una reconstitución inmunológica similar en pacientes con linfoma asociado a VIH respecto a los VIH-. De confirmarse esta observación, constituiría una nueva evidencia a favor de la utilización de este procedimiento terapéutico en pacientes VIH+ tal y como se realiza en los VIH-.

RECUPERACIÓN LINFOCITARIA Y DOSIS DE CÉLULAS CD34+ INFUNDIDAS: EFECTO EN LA EVOLUCIÓN TRAS EL AUTOTRASPLANTE

PO-067

E. Romero, M. Canales, R. de Paz, M.M. Herrera, R. Arrieta, A.R. de la Rúa
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Fundamentos u objetivos: El número de células CD34+ infundidas (CD34+i) se ha relacionado con el recuento linfocitario absoluto (RLA) precoz y con la evolución post- trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con neoplasias hematológicas. Un RLA \leq 500/ μ L en el día 15 posttrasplante ha sido propuesto como factor de riesgo independiente en la supervivencia de estos enfermos. El objetivo de nuestro estudio es analizar la relación entre el número de CD34+i y los días necesarios para alcanzar un RLA \geq 500/ μ L y valorar su influencia en la consecución de un RLA $>$ 500/ μ L en el día 15 y en la evolución. Métodos o pacientes: Se realiza revisión retrospectiva entre Enero de 2003 y Marzo de 2010 de 163 pacientes: 86(52.8%) LNH, 32(19.6%) LH y 45 (27.6%) MM sometidos a autotrasplante. El análisis de la relación entre células CD34+i y tiempo hasta RLA \geq 500/ μ L se realizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman (r) y test de ANOVA, además se aplicaron modelos de Cox, curvas ROC y de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: La mediana de células CD34+i fue 2.99×10^6 /kg (rango: 0.54-26.23) y la de días necesarios hasta RLA \geq 500/ μ L fue 14 (rango: 3-30) observándose relación significativa e inversamente proporcional entre el número de CD34+i y los días necesarios para alcanzar un RLA \geq 500/ μ L en pacientes con LNH ($r = -0.625$; $p < 0.001$), LH ($r = -0.801$; $p < 0.001$) y MM ($r = -0.662$; $p < 0.001$) según la recta de regresión: días = $-0.981 \times$ no CD34+i + 18.09. La infusión de un número de células CD34+ $\geq 2.0 \times 10^6$ /kg se relaciona de forma directa y significativa con un RLA $>$ 500/ μ L en el día 15 (RR = 7.77; $p < 0.001$ (IC95%:5.55- 90.25)) y con la supervivencia posttrasplante de manera que un RLA $>$ 500/ μ L ($n = 97$ (59.5%)) se asocia a mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) que un RLA inferior a ese límite ($n = 66$ (40.5%)): SLP 67 meses (IC95%:62- 73) vs.23 meses (IC95%:15-31) $p < 0.001$ y SG de 82 meses (IC95%:78- 85) vs.55 meses (IC95%:44- 65) $p < 0.001$. El análisis multivariante mostró que no alcanzar un RLA $>$ 500/ μ L en el día 15 es un factor adverso para la SLP con HR 7.7 (IC95%:4-14.8) $p < 0.001$, y para la SG con HR 9.8 (IC95%:3-30.3) $p < 0.001$.

Conclusiones: 1) Se demuestra correlación entre la celularidad CD34+i y la cinética de recuperación linfocitaria, más manifiesta en pacientes con LH; 2) Se confirma el impacto pronóstico positivo del RLA precoz $>$ 500/ μ L en la evolución del autotrasplante; 3) Se constata que los pacientes con menos de 2.0×10^6 /kg CD34+i, presentan 8 veces menor posibilidad de alcanzar un RLA \geq 500/ μ L en el día 15 y por tanto, peor pronóstico; 4) Se ha obtenido un modelo predictivo de recuperación linfocitaria en función de las células CD34+i.

REVISIÓN DE LAS SANGRES DE CORDÓN UMBILICAL EN UN CENTRO AUTORIZADO EXCLUSIVAMENTE PARA LA OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE SANGRE DE CORDÓN DIRIGIDO

PO-069

M.D. López-Lucas, A. Melero-Amor, M.J. Majado, M. Blanquer, V. Cabañas-Perianes, F. Labbadia, A. Bosch, M.V. Sánchez-Ibáñez, P. Menchón, A. Morales
 Servicios de Hematología y Inmunología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Introducción y objetivos: La sangre de cordón umbilical (SCU) es una alternativa para los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donante no emparentado tanto en niños como en adultos. No obstante, para poder ser trasplantadas, las SCU deben reunir unos requisitos previos. La celularidad de las unidades, tanto en términos de células nucleadas totales como en células CD34+, es la variable más importante para el prendimiento hematopoyético. En nuestro centro estamos autorizados exclusivamente para la obtención y procesamiento de SCU de recién nacidos que tienen un hermano que precisa un TPH (donación dirigida). El objetivo de este trabajo es realizar un estudio de las SCU dirigidas procesadas en el HUVa para evaluar su calidad, según los estándares actuales de los bancos nacionales.

Métodos: Se revisaron las unidades de SCU criopreservadas como donaciones dirigidas en el laboratorio de criobiología del HUVa entre los años 1996 y 2010. Estas unidades fueron obtenidas de partos inducidos entre la semana 38 y 39, y almacenadas antes de las 24 horas desde su recolección. Los parámetros analizados fueron: diagnóstico de los receptores potenciales, volumen de la muestra, recuento de leucocitos, recuentos de CD34+, recuento de CFU-GM, viabilidad, compatibilidad HLA y controles bacteriológicos.

Resultados: Durante el periodo de estudio se procesaron 30 cordones. Las patologías que indicaron el almacenamiento de estas unidades de SCU para trasplante dirigido fueron: 9 casos de LAL, 4 de Anemia de Fanconi, 4 de LAM, 2 de aplasia medular, 2 de Drepanocitosis, 1 de disqueratosis con aplasia medular, 1 de histiocitosis de Langerhans, 1 de porfiria aguda intermitente, 1 de anemia sideroblástica congénita, 1 de LMC, 1 de anemia aplásica y 1 de talasemia mayor. En dos de los casos no consta el diagnóstico. La mediana de la viabilidad celular fue de 98% (90-100%). Sólo 5 presentaban identidad HLA, y solamente uno de ellos se trasplantó. Dos tuvieron bacteriología positiva (*Clostridium perfringens* y *Streptococcus viridans*). Los valores celulares se muestran en tabla adjunta junto a los valores normales recogidos en el promedio de los bancos públicos para cada requisito.

Conclusiones y discusión: De los resultados obtenidos se desprende que nuestras unidades de SCU cumplen los parámetros de calidad óptimos para su almacenamiento y trasplante, aunque no haya llegado a término la gestación. Dado el elevado porcentaje de muestras incompatibles, podría ser útil el estudio de histocompatibilidad antes del parto para predecir la idoneidad de las muestras y así minimizar los gastos que suponen su procesamiento.

| Volumen recolectado | 100 mL (60-250) | 111 mL (50-255) | 97* |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|------|
| Rto. leucocitos | 10×10^6 (1,5-50) | $8,4 \times 10^6$ (2,7-32,9) | 100* |
| Rto. CD34+ | $3,10 \times 10^6$ (0,5-16) | $2,1 \times 10^6$ (0,13-13,9) | 84* |
| Rto. CFU-GM | 5×10^6 (0,5-50) | $5,4 \times 10^6$ (0,007-2) | 54* |

* Porcentaje de muestras que se encuentran dentro del rango aceptable para almacenamiento por los bancos públicos.

REPERCUSIÓN DE LA MALA MOVILIZACIÓN EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO

PO-068

M. Bastos Oreiro, A. Marcos, I. Galindo, R. Arrieta
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Fundamentos: Diferentes trabajos señalan la relación de la mala movilización como factor determinante en la evolución posterior de los pacientes trasplantados.

Objetivo: Analizar retrospectivamente la evolución específicamente en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y valorar los considerados malos movilizados (MM) y su relación al injerto, evolución clínica post trasplante y mortalidad. Colateralmente se proyecta el estudio de la influencia del número de ciclos quimioterápicos previos recibidos así como los depósitos férricos y su relación con la mala movilización.

Métodos: Fueron incluidos exclusivamente pacientes con diagnóstico de LNH sometidos a trasplante, desde el año 2003 hasta el primer trimestre de 2010 inclusive. Se definieron como MM aquellos pacientes en los que se obtuvo menos de $2,5 \times 10^6$ de células CD34+ en aféresis consecutivas así como aquellos con valores mayores a 2,5 en el score utilizado en nuestro centro.

Resultados: Se incluyeron 58 pacientes con LNH. La mediana de edad fue de 56 (r: 20-67). Treinta mujeres y 28 varones. Dieciséis de ellos resultaron MM. Cuarenta y cuatro diagnosticados de LNH B y 14 LNH T. El 51,7% ($n = 30$) fueron trasplantados en segunda línea de quimioterapia y 12% ($n = 7$) en tercera. Si bien se aprecian diferencias en relación con número de ciclos recibidos, no son estadísticamente significativas. La mediana de ferritina en los MM es de 1744 ng/mL y en los buenos movilizados (BM), de 1248 ng/mL, observándose valores más elevados en los primeros pero sin significancia estadística ($p = 0,13$). Curiosamente los pacientes con mayores valores de ferritina presentaron mayor número de infecciones fúngicas ($p = 0,015$). Los requerimientos transfusionales de concentrados de hemáties fue de 2 (r: 1-2) y de 2 (r: 1-5) para los BM y MM respectivamente. La media de transfusiones de plaquetas fue de 1 (r: 1-2) y 4 (r: 3-5) respectivamente ($p = < 0,01$), siendo los días de injerto plaquetario de 12 (r: 11,5-13) y 16 (r: 13-16) ($p = < 0,01$). La mediana para el recuento linfocitario en el día +15 fue de $0,15 \times 10^3$ / μ L (r: 0,1-0,23) en los MM y $1,7 \times 10^3$ / μ L (r: 0,4-0,91) en los BM y en el día +100 $0,96 \times 10^3$ / μ L (r: 0,74-1,5) y $2,5$ (r: 1,7-3,4) significativamente menor en los primeros ($p = < 0,01$). Los MM presentaron mayor frecuencia de infecciones bacterianas durante el ingreso ($p = 0,005$) así como mayor número de días de ingreso: 19 (r: 17-21) vs. 28,5 (r: 21,25-41) ($p = < 0,01$). Finalmente, la mortalidad en el post trasplante fue significativamente mayor en los MM, con 5 (31%) muertes en este grupo vs. 2 (4,9%) en el de BM ($p = 0,015$).

Conclusiones: En nuestro estudio se constata la relevancia de los MM en la evolución post trasplante, especialmente en relación con el injerto plaquetario, la reconstitución inmune objetivada por la reducción en las cifras de linfocitos e incluso con la mortalidad.

SIGNIFICADO CLÍNICO DEL AUMENTO DE BLASTOS EN MÉDULA ÓSEA POST-INJERTO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

PO-070

A. Gascón, P. Montesinos, M.ª L. Senent, A. Sempere, L. Cordón, M. Pérez-Sirvent, F. Gomis, M. López, D. Martínez, M. Romero, M. Roig, I. Gómez, G. Martín, I. Lorenzo, S. Saavedra, J. Sanz, G. Sanz, M.A. Sanz
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción. Tras el TSCU se ha observado un aumento de linfocitos B vírgenes en médula ósea (MO) que, en ocasiones, adoptan un hábito blástico planteándose el diagnóstico diferencial con una recidiva leucémica o un síndrome linfoproliferativo posttrasplante.

Objetivos: Analizar la incidencia y el significado clínico del aumento de blastos en el estudio morfológico de la médula ósea tras el TSCU.

Métodos: Entre mayo de 2001 y febrero de 2010, se analizaron las muestras de MO de pacientes sometidos a TSCU en una única institución por citomorfología, citometría de flujo (CF) y estudio del quimerismo hematopoyético por PCR-STR. Las muestras se obtuvieron entre los días +40 y +365 post-TSCU utilizándose para el estudio morfológico la tinción de May-Grünwald-Giemsa. El estudio de las poblaciones linfoides y blásticas por CF se basó en la combinación de varios anticuerpos monoclonales (CD10, CD20, CD19, CD34, CD45 y TdT). Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían prendimiento mieloide. Para conocer la sensibilidad y la especificidad del estudio morfológico de los blastos en MO se utilizó la CF como test de validación.

Resultados: Se analizaron 119 muestras de 75 pacientes. La mediana de edad fue 32 años y las enfermedades de base: leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 32 pacientes (43%), leucemia mieloide aguda (LMA) en 25 (33%), y otras neoplasias en 18 (24%). En el estudio morfológico se observó un aumento de blastos ($\geq 5\%$) en 53 muestras (45%). En 31 de estos 53 casos (58%) las células correspondían a blastos no leucémicos por CF, caracterizándose como precursores linfoides en 27 (87%) muestras. En estas 31 muestras la mediana del porcentaje de linfocitos por CF fue 26% con un predominio de linfocitos B en 28 casos (90%). En todos los casos el estudio del quimerismo hematopoyético mostró una quimera completa del donante. En 22 (42%) de las 53 muestras con aumento de blastos por morfología se confirmó su origen leucémico por CF. Las recidivas fueron de LLA en 13 casos y de LMA en 9 casos. No se detectó ningún caso de recidiva por CF en muestras con $< 5\%$ de blastos en el estudio morfológico. Considerando la CF como el "gold standard" para el diagnóstico de recidiva leucémica, el estudio citomorfológico mostró una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo de 100%, 75%, y 58%, respectivamente.

Conclusión: En los pacientes sometidos a TSCU es frecuente observar un aumento de las células blásticas en el estudio morfológico de la médula ósea post-injerto. Sin embargo, en la mayoría de los casos estos blastos corresponderán a células linfoides B que deben ser distinguidas de las células leucémicas mediante el análisis inmunofenotípico.

TOLERANCIA, SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA PROFILAXIS CON POSACONAZOL TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

PO-071

C. Albo, M. Rodríguez-Ruiz, A. Fernández-Fernández, C. Ares, J. Vázquez-Alvarez, B. Cabanas

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra

Introducción: La profilaxis con posaconazol ha demostrado en estudios recientes buena tolerancia y seguridad, y mayor eficacia que fluconazol o itraconazol en pacientes con neutropenia prolongada, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y en la fase precoz del trasplante (hasta día +100). Además el tratamiento ha mostrado ser coste-eficaz al reducir la necesidad de tratamiento antifúngico, hospitalización y aumentar los años ganados de vida frente a otras profilaxis.

Pacientes y métodos: Se revisan retrospectivamente los pacientes sometidos a trasplante alogénico de PH que recibieron posaconazol como profilaxis antifúngica de mayo de 2008 a abril de 2010. Se establecieron como indicaciones de profilaxis una o varias de: 1) trasplante alogénico no emparentado hasta día +100, 2) EICH y tratamiento inmunosupresor y 3) tratamiento con corticoides > 30 días previo a trasplante. Se administró en dosis de 200 mg/8 h asociado a las comidas.

Objetivo: Evaluar la tolerancia y la eficacia en la prevención de infección fúngica invasiva (IFI) en estos pacientes.

Resultados: Se evaluó 18 pacientes (8 de hermano HLA idéntico y 10 de donante no emparentado) con una mediana de edad de 42 años (14-61). La indicación de profilaxis fue: 1) 4 pacientes, 2) 7 pacientes, 3) 1 paciente y 1+2) 6 pacientes. La mediana de duración del tratamiento fue de 5.5 meses (1-19). 2 pacientes (11%) presentaron toxicidad gastrointestinal (1 grado 1 que mejoró progresivamente y 1 grado 3 que obligó a suspenderlo definitivamente). En 6 pacientes se sustituyó por caspofungina por diversas causas: dieta famis por EICH intestinal 2, infección intestinal por adenovirus 2, vómitos por EICH gi alta 1 y gastritis aguda por *Helicobacter* 1. 9 pacientes necesitaron reducir las dosis de ciclosporina una mediana de 27% y 3 de rapamicina una mediana de 47%. 1 paciente presentó insuficiencia renal durante el tratamiento, no se modificó dosis y no presentó toxicidades añadidas. Presentaron 3 IFI probables durante la profilaxis (2 por TAC y una por AGA+) y 2 IFI probadas (11%): 1 *C. guillemontii* y 1 *Paecilomyces* sp.

Conclusión: El posaconazol es bien tolerado, muestra escasa toxicidad y es eficaz en la prevención de IFI con un 11% de IFI de brecha.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA. RESULTADOS EN 55 PACIENTES DE UN SOLO CENTRO

PO-073

J. Cerezo-Manchado, C. Castilla-Llorente, I. Heras, M. Romera, F. de Arriba, M.L. Amigo, J. Nieto, E. Perez-Ceballos, V. Vicente

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Fundamentos: En los últimos años, el TPH-AIR parece demostrarse como una opción terapéutica adicional por su menor toxicidad y por su efecto como inmunoterapia mediante la inducción de efecto injerto contra tumor (EIT). Por todo ello, el objetivo de este trabajo es analizar los resultados de este tipo de TPH en nuestro centro, especialmente en cuanto a la supervivencia global y a la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 55 pacientes sometidos a TPH-AIR en nuestro centro entre los años 2001 y 2009. El análisis univariante y multivariante se realizó mediante regresión de Cox.

Resultados: Las características de los 55 pacientes fueron: mediana de edad fue de 58 años (rango 22-70), 29 varones y 26 mujeres. La mediana de seguimiento fue de 550 días (rango 22-3289). La distribución de la enfermedad de base fue la siguiente: Leucemia aguda (17), linfomas y síndromes linfoproliferativos (19), mielomas (9), síndrome mielodisplásico (8), otros (2). El número de líneas pretrasplante fue 1 línea (20), más de una línea (35). En el 72% de los casos el donante fue emparentado. La incidencia de EICH agudo (EICHa) fue del 41% (23 pacientes) con una mediana de aparición en el día +43 (+11- +151). En cuanto a la EICHc, 36 pacientes (65%), presentaron algún signo, con mediana de aparición en el día +183 (+91- +456), siendo grado grave en el 20% de los casos. La mortalidad global fue de 38% (21 pacientes) siendo la causa más frecuente la infección: 61% (13 pacientes). Supervivencia global (SG) al día +100 fue de 89% y al año de 71%. La tasa de recaídas (TR) fue del 11%, TR al día +100 fue de 0% y TR al año: 3 (6%). MRT fue del 33% (18), siendo al día +100 del 7% (4), y al año del 22% (12). En el análisis univariante para la supervivencia el desarrollo de EICHa, la ausencia de EICHc, el número de líneas pretrasplante y el donante no emparentado fueron factores desfavorables ($p < 0.05$), mientras que la ausencia de EICHc fue el único factor adverso independiente en el análisis multivariante que mostró significación ($p < 0.001$; OR:7.98).

Conclusión: Los datos de mortalidad de nuestra serie son similares a los publicados previamente y confirman una mejor supervivencia en los pacientes que desarrollan EICHc. Esto corrobora una vez más la estrecha relación entre EICHc y EIT y, por tanto, la importancia del mecanismo inmune en la curación de la enfermedad.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE INTENSIDAD REDUCIDA: INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED Y SU RELACION CON LA RECAÍDA Y LOS NIVELES DE QUIMERISMO HEMATOPOYÉTICO

PO-072

A. Contento Gonzalo, M.R. Prieto Bonilla, M.S. Díaz Gallardo, M. Alcalá, M. Barrios, A. Jiménez Velasco, A.I. Heiniger

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Mediante los acondicionamientos de intensidad reducida (alo-TIR) se ha conseguido disminuir la mortalidad relacionada con el trasplante alogénico, si bien la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y la recaída siguen siendo complicaciones frecuentes. El objetivo de nuestro trabajo ha sido establecer valores de quimerismo hematopoético (QH) que se relacionen con la recaída y con la EICH.

Pacientes y métodos: Estudiamos 17 pacientes sometidos a alo-TIR (9 LMA, 3 LLA, 2 SMD, 1 LLC, 1 SMPc y 1 LCP). El seguimiento fue 329 días (86-958). La media de edad 50 años (26-64). En 12 (71%) el donante fue emparentado. 15 (88%) fueron HLA idénticos. Se utilizó MO como fuente de progenitores en 12, SP en 4 y SCU en 1. Situación pre trasplante: 1.ª RC en 9 (53%), 2.ª RC o NR en 8 (47%). Acondicionamiento: Hudarabina (Flu)+busulfán (Bu) 47% (8), Flu+Bu+ATG 23% (4), Flu+melfalán 12% (2) y otros 18% (3).

El QH se estudió en sangre periférica los días +30, +45 y +60 mediante PCR en tiempo real de polimorfismos de inserción/delección.

Resultados: La mediana del implante fue 16 días (12-27). Un 65% (11) recayeron. La mortalidad fue del 41% (7): 3 de causa infecciosa, 2 por progresión, 1 por EICHag y 1 por hemorragia. Un 63% desarrollaron EICHag (9/11 grado II-IV). La incidencia de EICHag tardío fue del 41% con una media de aparición en el día +124 (90-180). Un 35% (6) desarrollaron EICH crónico (EICHcr), 5 de ellos limitado. Un 67% (4) de los que desarrollaron EICHag tardío presentaron EICHcr frente a un 18% (2) de los que no lo desarrollaron ($p = 0.046$). En ningún paciente que desarrolló EICHag tardío se objetó recaída, frente a un 40% en el grupo que no lo presentaron ($p = 0.011$), sin observarse diferencias en la SG de ambos grupos. Ninguno de los 6 pacientes que desarrollaron EICHcr recayeron ($p = 0.025$).

La mediana de QH el día del implante fue del 12.5% (0.07-55%); en el día +30: 2.79% ($\leq 0.01-12$); en el +45: 2.9 ($\leq 0.01-15$); y en el +60: 4.7% ($\leq 0.01-35$). El nivel de QH en el día +30 se relacionó de forma significativa con la recaída, observándose niveles significativamente más bajos de QH en aquellos que no recayeron frente a los recaídos (1.7% vs. 4.75%) ($p = 0.04$). Observamos niveles de QH significativamente más bajos en el día +30 (0.75% vs. 3.9%, $p = 0.037$) y +45 (0.60% vs. 4.29%, $p = 0.042$) en aquellos que desarrollaron EICHcr frente a los que no.

Conclusiones: Los niveles de QH en el día +30 nos permiten identificar un grupo de pacientes con mayor probabilidad de recaída. El QH en el día +30 y +45 se relacionó con una mayor incidencia de EICHcr.

Observamos que el desarrollo de EICHag tardío y crónico tras un alo-TIR, podría prevenir la recaída sin influir en la supervivencia global de los pacientes.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA AGUDA LINFOLÁSTICA FILADELFIA-POSITIVA INFANTIL: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL GRUPO ESPAÑOL PARA EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS (GETMON)

PO-074

A. Rodríguez¹, I. Badell², J.M. Fernández³, C. Díaz de Heredia⁴, P. Gómez¹, M. González⁵, J.M. Pérez-Hurtado⁶, M. Maldonado⁷, A. Martínez⁸, M. López-Duarte⁹, E. González-Valentín¹⁰

Hospitales¹ Reina Sofía, ²Sam Pau, ³La Fe, ⁴Vall d'Hebron, ⁵Niño Jesús, ⁶Virgen del Rocío, ⁷Ramón y Cajal, ⁸La Paz, ⁹Valdecilla, ¹⁰ Carlos Haya

Fundamentos: La presencia del cromosoma Filadelfia (Phi) es un factor desfavorable en la leucemia aguda linfoblástica en niños y adultos. El trasplante alogénico de progenitores hematopoéticos (TPH) es actualmente el tratamiento de elección para estos pacientes.

Material y métodos: Presentamos un análisis retrospectivo y multicéntrico de los pacientes pediátricos, afectos de LAL-Phi+, sometidos a TPH y registrados en el GETMON entre enero 1998 y abril 2009.

Las principales variables estudiadas han sido la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). También se ha valorado el impacto pronóstico del uso de inhibidores de la tirosina-cinasa (ITCs), de la situación de la enfermedad al TPH (citológico, citogenético y molecular), del tipo de donante y de progenitores empleados.

Resultados: Se incluyen 53 pacientes, con una mediana de edad de 7 años (1-15). Todos ellos recibieron protocolos de quimioterapia intensiva y el 47,2% recibió, además, ITCs pre-TPH. 43 pacientes (81,1%) estaban en 1RC, 3,8% en 2RC y el resto (15,1%) en fases más avanzadas de la enfermedad. En 18 casos (34%) se empleó un donante emparentado y en el resto (66%) no emparentado. El régimen de acondicionamiento incluyó irradiación corporal total en 30 pacientes (56,6%) y sólo quimioterapia en el resto. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, la SG y la SLE a los 5 años fueron del 52,4±7,5% y 41,4±7,2%, respectivamente. Las principales causas de muerte fueron: infección (15,1%) y recaída (7,5%).

En el análisis univariante, los factores que demostraron un impacto favorable en la SG fueron: la edad < 10 años al diagnóstico ($p = 0,041$), el empleo de ITC pre-TPH ($p = 0,033$) y la remisión citogenética al TPH ($p = 0,038$). La situación de 1RC, la remisión citogenética y molecular influyeron positivamente en la SLE ($p = 0,005$; $p = 0,027$; $p = 0,03$ respectivamente).

Sólo dos factores mantuvieron la significación pronóstica en el análisis multivariante: el empleo de ITC para la SG ($p = 0,024$) y la situación de 1RC al TPH para la SG y la SLE ($p = 0,025$).

Conclusiones: 1) Nuestros resultados son similares a los publicados previamente. 2) La situación de 1RC y el empleo de ITC pre-TPH fueron los únicos factores con impacto pronóstico significativo en nuestra serie.

TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE. ¿ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO O DE INTENSIDAD REDUCIDA?**PO-075**

J.J. Ferreiro, M.J. Vidal, A. Alkorta, N. Uresandi, M. Lizuain, M.C. Montes, N. Argoitia, N. Camino, M. Sirvent, M.T. Artola, A. Aguirre, M.T.R. Antigüedad, E. Bengoetxea, I. Egurvide, A. Etxebeste, R. Lasa, D. Martínez, C. Sarasqueta, J. Marín

Servicios de Hematología y Epidemiología Clínica. Hospital de Donostia. San Sebastián

Objetivo: Comparar los resultados del trasplante alogénico efectuados de forma consecutiva en nuestro hospital durante los últimos seis años en función de la intensidad del acondicionamiento utilizado.

Metodología: Entre 2004 y 2009 se han efectuado 24 trasplantes alogénicos en leucemia aguda mieloide en nuestro hospital, 16 con acondicionamiento mieloablativo (MAC) y 8 con un acondicionamiento de intensidad reducida (RIC). 14 eran varones y el intervalo desde el diagnóstico fue de 6 meses (4-32). Los pacientes en el grupo de MAC fueron más jóvenes (42 vs. 54 años). MAC incluyó busulfán e.v. en 15 (10 asociado a fludarabina y 5 a ciclofosfamida), y un paciente recibió radioterapia corporal total con ciclofosfamida. RIC incluyó en todos los casos fludarabina, 5 con busulfán e.v. y 3 con ciclofosfamida.

Los progenitores se obtuvieron de sangre periférica en 23 casos y en uno de médula ósea. Los donantes fueron hermanos 6/6 en 21 casos y donante no emparentado (9 o 10/10) en 3 casos.

La profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped se hizo en 23 casos con ciclosporina asociada a metotrexato, y en un caso con tacrolimus y metotrexato. Además, en los casos con DNE, se utilizó timoglobulina (dosis total 7,5 mg/kg).

La situación previa al TPH era RC1 17, RC2 5 y fases posteriores 2.

Resultados: En la valoración postrasplante se observó a 15 pacientes en RC, 6 pacientes progresaron, y 3 pacientes no fueron evaluados.

Se observaron 4 muertes tóxicas, sin diferencias entre ambos esquemas, con una NRM a 100 días y 1 y 2 años de 4,2% y 14,4% respectivamente.

Tampoco hubo diferencias en la incidencia de EIHA (21%, MAC 19% vs. 25% RIC, p 0,55), EIHC (25%, MAC 19% vs. 38% RIC, p 0,3) o SOS/EVOH (17%, MAC 19% vs. 13% RIC, p 0,59).

La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 12 meses (3-51).

A los dos años no se observaron diferencia en la probabilidad de recaer (42%, MAC 51% vs. 44% RIC, p 0,56), supervivencia global (44%, MAC 35% vs. 57% RIC, p 0,12) o supervivencia libre de evento (41%, MAC 32% vs. 53% RIC, p 0,18).

Conclusiones: 1) Ambos acondicionamientos ofrecen los mismos resultados. 2) Un acondicionamiento con RIC permite trasplantar pacientes de más edad.

UTILIDAD DE LA INFUSIÓN DE LINFOCITOS DE DONANTE EN LA RECAÍDA POSTRASPLANTE ALOGÉNICO. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**PO-077**

M.T. Villaescusa, M.C. del Cañizo, M. Díez-Campelo, F.M. Sánchez-Guijo, I. Córdoba, L. López-Anglada, L. Vázquez, J.A. Pérez-Simón, D. Caballero, J.F. San Miguel

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Objetivo: La infusión de linfocitos de donante es un método usado para el control de la enfermedad de base en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en recaída postrasplante sin respuesta a la retirada de la inmunosupresión. Ha demostrado su eficacia en la Leucemia Mieloide Crónica; mientras que en otras patologías existen datos controvertidos.

En el Hospital Universitario de Salamanca, hemos evaluado la eficacia de la infusión de linfocitos de donante en pacientes en recaída postrasplante.

Método: Se valoraron 59 infusiones de linfocitos de donante de 30 pacientes en recaída postrasplante y sin respuesta a la retirada de la inmunosupresión en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca.

La distribución por enfermedades de estos pacientes fue: AM (1), LA (5), LMC (7), LMMC (1), MM (6), SLP (10).

De los 30 trasplantes, 3 usaron como fuente de progenitores hematopoyéticos la médula ósea; 2 de estos eran de donante no emparentado. La fuente fue la sangre periférica en los 27 pacientes restantes; 1 era de donante no emparentado. El régimen de acondicionamiento fue de intensidad reducida en 16 casos y en 2 se realizó selección de células CD 34.

Se realizaron entre 1 y 6 infusiones de linfocitos de donante con dosis escaladas, con una mediana de 2 infusiones por paciente. Se produjo enfermedad injerto contra huésped en 13 de los 30 casos.

Resultados: La mediana de la recaída está en el día +165 postrasplante.

El 53,33% de los pacientes obtuvieron remisión de su enfermedad tras la infusión de linfocitos de donante.

Actualmente 13 pacientes están vivos con una mediana de seguimiento de 72 meses. Sólo 2 pacientes, ambos diagnosticados de Mieloma Múltiple, están en progresión y bajo tratamiento. Los 11 pacientes restantes han presentado una respuesta mantenida. Se produjo enfermedad injerto contra huésped en 8 casos; mientras que en los otros 3 se controló la enfermedad de base sin enfermedad injerto contra huésped.

La distribución según diagnóstico en los 11 pacientes con respuesta mantenida es: AM (1), LA (1), LMC (4), MM (1) y SLP (4).

Conclusiones: La infusión de linfocitos de donante ha demostrado ser eficaz para el control de la enfermedad en pacientes en recaída postrasplante alogénico. En la mayoría de los casos el control se consigue en pacientes con enfermedad injerto contra huésped, por el efecto injerto contra leucemia mediado por los linfocitos, pero existen casos en los que se controla la enfermedad sin enfermedad injerto contra huésped, al menos sintomática. Nuestros resultados confirman los datos en leucemia mieloide crónica y parecen prometedores en síndromes linfoproliferativos.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON LENALIDOMIDA POSTRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**PO-076**

C. Albo, M. Rodríguez-Ruiz, A. Fernández-Fernández, J. Álvarez-Vázquez, C. Ares, E. Benítez, C. Poderós

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)

Introducción: El papel del mantenimiento en el mieloma múltiple es un área en investigación. La prednisona parece prolongar la duración de la respuesta pero sin efecto en la supervivencia. El interferón fue una gran esperanza en los ochenta pero su mínimo efecto en la supervivencia no parece compensar sus efectos secundarios en tratamientos largos y su uso se ha abandonado. La talidomida se ha mostrado eficaz en 4 estudios con mejores resultados en pacientes con mejor respuesta postrasplante pero su uso durante más de un año se asocia a un alto porcentaje de neuropatía y limita su utilización. La lenalidomida, con un mejor perfil tóxico, se evalúa actualmente como alternativa en tratamientos de consolidación/mantenimiento postrasplante.

Objetivo: Evaluar la tolerancia y eficacia de la lenalidomida en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se revisan retrospectivamente pacientes que recibieron lenalidomida como tratamiento de mantenimiento postrasplante desde abril de 2008 a marzo de 2010. Se administró lenalidomida con una dosis inicial de 10 mg/día en ciclos de 21 días cada 4 semanas a partir del día +100 postrasplante hasta progresión. No se ha realizado profilaxis antitrombótica en ningún paciente.

Resultados: Se evalúan 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres) con una mediana de edad de 58 años (51-61). Todos ellos recibieron el trasplante como parte del tratamiento de primera línea tras 6 ciclos de quimioterapia (3 pacientes VBMCP/VBAD, 2 pacientes VAD y 2 pacientes 4 ciclos VBMCP/VBAD + 2 ciclos bortezomib/dexametasona). La respuesta al 3er mes postrasplante fue: 5 pacientes RC (2 con IEF+ y 3 con IF+), 1 MBRP y 1 RP. La mediana de tratamiento es de 13 meses (6-24). Se ha observado toxicidad hematológica en 2 pacientes (1 anemia grado 3 con respuesta a eritropoyetina, que permitió mantener tratamiento, y 1 anemia y trombopenia grado 3, se suspendió tratamiento y tras recuperación se reinició a igual dosis sin complicaciones). 1 paciente ha presentado neuropatía grado 1 al 4.º ciclo por lo que se redujo dosis a 5 mg/día. No se observaron complicaciones tromboticas. 3 pacientes (42,8%) no han modificado la respuesta postrasplante (2 pacientes con RC IF+ y 1 con RC IEF+), 3 pacientes (42,8%) han mejorado la respuesta (de RP a RC IF-, de MBRP a RC IEF+ y de RC IEF+ a RC IF-) y 1 progresión al año de inicio de lenalidomida (de RC IF+ a RC IEF+). En los pacientes que mejoraron su respuesta la mediana a mejor respuesta ha sido de 5 meses.

Conclusión: El tratamiento de mantenimiento con lenalidomida postrasplante es un tratamiento seguro, bien tolerado y podría mejorar la respuesta postrasplante. Estudios más prolongados y con un mayor no de pacientes son necesarios para valorar su efecto sobre la SG y la SLE.

UTILIDAD DE LAS DOSIS INTERMEDIAS DE CITARABINA PARA LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS**PO-078**

J.J. Ferreiro, D. Martínez, M.J. Vidal, A. Alkorta, N. Uresandi, M. Lizuain, M.C. Montes, N. Argoitia, N. Camino, M. Sirvent, M.T. Artola, A. Aguirre, M.T.R. Antigüedad, E. Bengoetxea, I. Egurvide, A. Etxebeste, R. Lasa, J. Marín

Servicio de Hematología. Hospital de Donostia. San Sebastián

Objetivo: Valorar de forma retrospectiva la utilidad de citarabina y G-CSF para movilizar progenitores hematopoyéticos en pacientes con indicación de autotrasplante y fallo de movilización previo.

Metodología: Entre 2004 y 2009 se ha utilizado un esquema movilizador previamente reportado (Montillo et al Leukemia 2004;18:57-62) con ARA-C 800mg/m²/12 horas, días 1 a 3, y G-CSF (5 microgramos/kg/12h, desde el día 4) en 12 pacientes (8 varones), con una edad mediana de 56 años (47-65).

Los diagnósticos fueron: leucemia linfática crónica 2 casos, linfoma T periférico 1 caso, linfoma de célula grande B 4 casos, linfoma folicular 4 casos y linfoma del manto 1 caso.

La situación de la enfermedad era: remisión completa 8 casos, enfermedad sensible 3 casos, y remisión parcial 1 caso. Habían recibido una mediana de 3 líneas (2-4) de quimioterapia previa. Había recibido fludarabina 3 pacientes, clorambucil durante 2 años un paciente y bendamustina 1 paciente. Un paciente había recibido radioterapia holocraneal. Presentaban infiltración de médula ósea 7 pacientes. 10 pacientes habían fallado previamente a un esquema movilizador con G-CSF a 16 microg/kg/12h(en uno de ellos además se extrajo una médula ósea), y los 2 restantes no se habían movilizados tras dos intentos previos (R-DHAP y G-CSF, y R-DHAP y G-CSF + Plerixafor respectivamente).

Resultados: Un paciente no presentó CD34 en sangre periférica y en los 11 restantes se hicieron 1,8 aféresis (4 pacientes 1 aféresis, 6 pacientes 2 aféresis y 1 paciente 4 aféresis), para conseguir una mediana de CD 34 de $3,51 \times 10^6$ /kg, y CD 34 > 2 x 10⁶/kg en 9 pacientes. El primer día de aféresis (inicio de ARA-C = día 1) fue el día 17 en 2 pacientes, el día 18 en 2 pacientes, día 19 en 1 paciente, día 20 en 3 pacientes, día 22 en 1 paciente y día 23 en 4 pacientes.

Permanecieron ingresados de 23 días (19-26) de mediana, con una neutropenia inferior a 1000 de 11 días (5-17), y trombopenia inferior a 20.000 de 8 días (6-11). Todos los pacientes recibieron soporte con hemáties y plaquetas y 6 de ellos presentaron una neutropenia febril que requirió antibioterapia. No se registraron otras complicaciones.

Los doce pacientes se han trasplantado, no se han observado fallos de prendimiento, consiguiendo neutrófilos > 1000 el día +11 (10-13) y plaquetas > 20.000 el día +11(9-41).

Conclusión: El esquema movilizador presentado permite rescatar malos movilizadores para autotrasplante posterior con una toxicidad aceptable y sin problemas de prendimiento.

TROMBOSIS

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA PETICIÓN DE DÍMERO D PARA LA EXCLUSIÓN DE LA ETEV EN PACIENTES AMBULANTES **PO-080**

G.S. Ene¹, C. Miranda¹, I. Mahillo², R. Mata¹, C. Soto¹, S. Sánchez¹, J. Outeiriño¹, P. Llamas¹

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia y ²Epidemiología. IIS Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

Introducción: Numerosos estudios valoran la utilidad de la determinación de DD en el diagnóstico de exclusión de la ETEV en el área de urgencias. Habitualmente, un resultado del test negativo junto a una probabilidad clínica baja excluye el diagnóstico de EEV. Sin embargo, las diferentes técnicas de DD tienen una especificidad baja, especialmente en determinadas poblaciones (ancianos, enfermedades concomitantes, etc.)

Objetivo: 1) Analizar la sensibilidad y VPN del DD en pacientes que acuden a urgencias con la sospecha de ETEV. 2) Estudiar la especificidad en diferentes subgrupos de pacientes.

Pacientes y métodos: Se han analizado retrospectivamente de forma consecutiva un grupo de 200 pacientes (84V/116M) con una edad media de $70,8 \pm 2,4$ (18-98) que acudieron al Servicio de Urgencias en el periodo de 3 meses (oct-dic/2009), y a los que se les solicitó una determinación de DD por sospecha clínica de ETEV. Se recogieron las comorbilidades de estos pacientes resultando que el 16% (32) no tenían ninguna frente al 84% que sí: 144 enfermedad cardiovascular, 42 enfermedad pulmonar crónica, 35 diabéticos, 20 infección activa, 20 neoplasia, 19 IRC, y 8 habían sufrido una cirugía en los últimos 3 meses. La determinación de DD se hizo con el reactivo Hemosil. D-Dimer HS 500 en un Top 500 (IZASA). El punto de corte considerado para la exclusión de ETEV fue 500ng/mL. Se realizó un análisis de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en el grupo global, y por subgrupos, utilizando un corte de edad de 50 años y en función de la presencia o no de comorbilidades. En los pacientes con DD negativo, se analizó el desarrollo de trombosis en los 3 meses siguientes. Los datos se analizaron con el programa STATA v10.

Resultados: El DD fue negativo en 53 pacientes (26.5%) y > 500 ng/mL en 147 (73.5%, media 3728.5 ± 8322.3 ng/mL). De los pacientes con DD positivo, en 48 (24%) se realizó una prueba de imagen para confirmar el diagnóstico de sospecha, siendo positiva en 15 (10.8%, media 8268.33 ng/mL, $r = 529-30.708$): 9 tenían una TVP y 6 un TEP. Se observó relación entre niveles de DD elevado y la existencia de neoplasia y cirugía reciente ($p < 0.05$). Ningún paciente con DD negativo desarrolló trombosis en el seguimiento a los 3 meses.

Conclusión: El método utilizado en nuestro hospital ha resultado tener una S y VPN del 100%. La Es varía en función de la edad de los pacientes y las comorbilidades asociadas (significativa en cáncer y cirugía). Llama la atención que sólo en 48% de los pacientes con DD elevado se ha solicitado una prueba de imagen, confirmando la existencia de ETEV en un 10.8% de los casos.

¿EL POLIMORFISMO -455 G/A DE LA CADENA BETA DEL FIBRINÓGENO SE ASOCIA CON MAYOR RIESGO PARA PADECER INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO?

PO-079

C. Brocal, E. López, J. Bernabéu, P. Beneit, E. Mora, J. Lucas, P. Marco

Sección de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

Fundamento: Los niveles plasmáticos de fibrinógeno se relacionan con el riesgo para padecer enfermedad cardiovascular. El polimorfismo -455 G/A en la región promotora del gen de la cadena beta del fibrinógeno ha sido asociado con incremento de su nivel plasmático, aunque su efecto funcional es controvertido. El objetivo de nuestro estudio ha sido investigar la asociación entre la mutación de la cadena β del fibrinógeno, los niveles de fibrinógeno plasmático y el infarto agudo de miocardio.

Materiales y métodos: Se han incluido 68 pacientes consecutivos que han padecido infarto agudo de miocardio y un grupo control de 69 personas sin enfermedad cardiovascular. Las muestras se han obtenido 30 días después de la implantación del stent farmacológico. La determinación de la mutación de la cadena beta del fibrinógeno se ha realizado mediante PCR e hibridación inversa (CVD Strip Assay, Viena Lab). Los niveles de fibrinógeno plasmático se han determinado por el método Claus. El análisis de datos se realizó con la versión 18.0 del programa estadístico SPSS mediante el test de U de Mann Whitney. Todos los contrastes de hipótesis se han validado con nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados: En el grupo de casos, un 44% de los pacientes presentan la mutación versus el 26% en el grupo control, con un OR de 1.5 ($p < 0.05$) (CI 95%) para los portadores de la variante beta del fibrinógeno. No se encuentran diferencias significativas entre el fibrinógeno plasmático de casos con el de controles. Tampoco hay diferencias entre el fibrinógeno plasmático de portadores y el de no portadores de la mutación.

Conclusiones: La mutación B-fibrinógeno muestra asociación con el desarrollo de infarto agudo de miocardio. Esta asociación es independiente de los niveles de fibrinógeno. Consideramos necesario realizar un estudio multicéntrico que confirme nuestros resultados.

ANÁLISIS DE CASOS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA DIAGNOSTICADOS EN UN HOSPITAL COMARCAL DURANTE UN AÑO **PO-081**

C. Fernández Redondo, F.J. Jiménez Gonzalo, A. Lerma Ginés

Hospital Comarcal de La Merced. Osuna (Sevilla)

Fundamentos: Analizar los casos diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en nuestro hospital durante 2009. Es un hospital comarcal con 200 camas que atiende a una población de referencia de 170.000 habitantes.

Pacientes: Se revisan 44 historias de diagnósticos de ETEV en 2009.

Resultados: Los diagnósticos de ETEV se distribuyeron así: 1 trombosis venosa (TV) superficial; 28 TV profundas; 4 embolismos pulmonares (EP) y 11 TVP + EP. En todos se confirmó diagnóstico mediante ecografía Doppler y angio-TAC. Sexo: 29 varones, 15 mujeres. Edad: comprendía de 28 a 93 años, con más del 50% de casos entre 60-80 s. (mayores de 80 años: 5; entre 70-80: 16; de 60-70: 9; de 50-60: 5; de 40-50: 5 y menores de 40: 4) Se documentaron factores desencadenantes en 14 casos (5 inmovilización; 4 neoplasias y 3 cirugías previas), en el resto no existían o no se habían recogido. Se observaron factores predisponentes como obesidad (7), insuficiencia venosa (2), antecedentes personales de trombosis (6) y familiares (2). Reciben anticoagulación con acenocumarol 40 y con heparina de bajo peso molecular en dosis terapéuticas 4 pacientes con neoplasias. La duración del tratamiento en ocasiones se ha visto prolongada al no tener establecido en el programa de anticoagulación fecha de fin de tratamiento. Se realiza estudio de trombofilia en 17 pacientes, de ellos 4 durante la fase aguda de ingreso hospitalario. Los no solicitados desde hematología no suelen incluir mutaciones de F V Leiden ni gen de protrombina. Diagnósticos: 5 anticoagulantes lúpicos; 1 aislado, 1 con cardiolípidos positivos, y los otros 3 asociados a déficits de AT III, PC y PS respectivamente. De forma aislada: 1 déficit de PC, 1 de PS y 1 paciente heterocigoto para la mutación del gen de protrombina.

Conclusiones: En nuestro hospital todas las sospechas diagnósticas de ETEV se confirman con técnicas de imagen. Se confirma, como en otros trabajos, una mayor incidencia de ETEV en pacientes médicos. Hay que insistir, en conjunto con atención primaria y medicina interna, en la importancia de la profilaxis en estos pacientes. Debemos esforzarnos en difundir la necesidad de recoger los antecedentes familiares y personales de ETEV y los factores de riesgo para desarrollarla. Debemos diseñar en el programa de anticoagulación un protocolo de fin de tratamiento según el diagnóstico, para establecer los tiempos de anticoagulación recomendados y evitar anticoagular durante periodos excesivos. Se han detectado frecuentes alteraciones combinadas en los estudios de trombosis, siendo frecuente el diagnóstico de anticoagulante tipo lupus. Sería conveniente protocolizar a que pacientes y en que momento de la enfermedad se debe realizar estudios de hipercoagulabilidad.

ANÁLISIS DE DÍMERO D TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON ETEV: RELACIÓN CON LA RECURRENCIA TROMBÓTICA**PO-082**

G.S. Ene, C. Gorcea, C. Miranda, R. Mata, S. Sánchez, E. Askari, M.A. Pérez, E. Prieto, C. Soto, J.L. López Lorenzo, C. Paniagua, J. Outeiriño, P. Llamas
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. IIS. IIS Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Objetivos: 1) Determinar los niveles de DD tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETEV. 2) Analizar la relación DD con la recurrencia trombótica.

Pacientes y métodos: De los pacientes con ETEV que acudieron a la consulta de Hematología en los últimos 18 meses, remitidos para estudio de trombofilia y control del tratamiento anticoagulante, en 62 pacientes se planteó la suspensión de dicho tratamiento. Veintiséis eran varones (41.9%) y 36 (58.1%) mujeres; edad media 49.4 ± 2.7 a (r: 25-90). Habían recibido AVK 57 pts y HBPM 5. El tiempo medio de anticoagulación fue de 8.6 meses (mínimo 3 meses). Se midieron los niveles de DD a 1, 3, 6, y 12 meses tras la retirada del tto anticoagulante. Se valoró la relación entre los niveles de DD y la recurrencia trombótica. La determinación de DD se realizó con el reactivo Hemosil D-Dimer HS 500 (IZASA). El 88.3% (51) habían tenido 1 episodio trombótico, 16.1% (10), 2 episodios, y 1.6% (1) 3 episodios (tromboflebitis de repetición). El tipo de ETEV: 38 TVP, 11 TEP, 11 TVP+TEP, 1 tromboflebitis de repetición y 1 trombosis mesentérica. En todos se realizó estudio de trombofilia. En 22 (36.5%) fue positivo: 7 portadores PRT20210A, 7 FV Leiden, 7 homocigotos C677T MTHR, 1 déficit de PC. En 40 pts (64.5%) no se evidenció trombofilia. Se analizaron los factores desencadenantes en el momento del evento agudo presentes en 29 pts (46.8%): 37.9% inmovilización prolongada, 29.3% ACO, 5.2% embarazo, 13.4% cirugía, 8.6% viajes aéreos largos. En 33 pts (53.2%) la trombosis fue espontánea. En 11 pacientes con TVP se encontró en el Eco-Doppler trombosis residual. Los datos se analizaron con el programa Stata v.10.

Resultados: Nueve pts. (14.5%) presentaron un DD positivo en la determinación realizada al mes de suspender el tratamiento anticoagulante. En 4 se negativizó en la determinación realizada a los 3 meses y persistió negativo en los sucesivos seguimientos. De los 5 pts restantes, en 3 (edad media 70 años + comorbilidades) persiste positivo (media 820 ng/mL) tras 1 año de seguimiento sin evidenciarse recurrencia trombótica; en 2 pts (2 trombosis espontáneas: mesentérica y TVP iliofemorales con trombosis residual), con valores de DD de 1.500 y 2.500 ng/mL, se decidió reinstaurar el tto con AVK. El tiempo medio de seguimiento tras suspender el tratamiento anticoagulante fue de 29.1 meses (rango 5-72 meses).

Conclusión: Aunque la serie es corta, en nuestro grupo la determinación de DD tras suspender el tratamiento anticoagulante ha sido de ayuda para planteamos la reintroducción de las AVK en pacientes de mayor riesgo trombótico y evitar así posibles recurrencias.

CARACTERIZACIÓN DEL DÉFICIT DE PROTEÍNA C TIPO I EN 13 FAMILIAS PORTUGUESAS**PO-084**

P. Martinho, J.R. Silva, T. Fidalgo, E. Gonçalves, R. Salvado, C. Silva Pinto, D. Marques, N. Martins, M.L. Ribeiro

Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE (Portugal)

El sistema de la proteína C (PC) es uno de los principales mecanismos de regulación de la coagulación; disfunciones en sus componentes están asociadas a cuadros trombóticos. El déficit congénito de PC resulta de mutaciones en el gen PROC; las formas homocigotas, o heterocigotas compuestas, son muy raras y cursan con púrpura fulminante neonatal; la heterocigotía se encuentra en 3-5% de los pacientes con trombosis venosa (TV) y se asocia a un incremento de riesgo de TV hasta $10 \times$ más. El diagnóstico con base a la cuantificación del antígeno y actividad de la PC ni siempre es fácil porque el rango de los niveles en los heterocigotos se superpone al de individuos normales. La pesquisa de mutaciones en el gen PROC aporta gran ventaja en los casos de diagnóstico dudoso.

Objetivo: Caracterización funcional y molecular del def PC tipo I en un grupo familiar con historia de trombosis.

Pacientes: 24 individuos, de 13 familias no relacionadas, con niveles de antígeno y actividad de PC persistentemente bajos, o muy cerca de la normalidad. Media de edad 36.4 ± 15.6 años. 13/24 han tenido trombosis, uno de ellos con historia familiar que incluye 3 rados muertos.

Métodos: Niveles de PC antígenicos por ELISA y actividad de PC por sustratos cromogénicos. PCR/secuenciación de los 9 exones del gen PROC. En todos los individuos fueran investigados: PS libre, antitrombina, anticoagulante lúpico, FV Leiden y PRT20210G/A.

Resultados: En 12 familias se encontraron 5 mutaciones distintas en heterocigotía: -1533A > G, 157 Arg/STOP, 168 Pro/Leu, 178 Arg/Gly y 197 Gly/Arg. En 1 familia (IV) se identificó una nueva mutación del GC nt6220. En las familias XI a XIII los niveles de PC son muy cercanos de los valores normales, todavía, hay historia personal o familiar de trombosis. Las familias VIII y XII asocian otros factores de riesgo genético para trombosis. De los 2 heterocigotos para PRT20210G/A en la familia XII, apenas el XII/1 ha tenido trombosis. El paciente (VIII/1), que asocia heterocigotía para FV Leiden y PRT20210G/A, nunca ha sufrido trombosis. La gran heterogeneidad clínica de estos 24 individuos no se relaciona con sus niveles de PC.

Conclusión: Este estudio molecular se reveló de gran utilidad para diagnosticar individuos en riesgo trombótico por def PC, en particular cuando los niveles de PC estaban muy cerca de la normalidad. La identificación de mutaciones en el gen PROC puede ser la única forma de distinguir una deficiencia hereditaria de una deficiencia adquirida, en especial en los individuos anticoagulados y en los que no es posible la realización de estudios familiares, y aporta la posibilidad de ofrecer diagnóstico prenatal a las parejas en riesgo.

ASOCIACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO CON LA GENERACIÓN DE TROMBINA EN PORTADORES DEL GEN DE LA PROTROMBINA G20210A**PO-083**

C. Brocal, E. López, J. Bernabéu, P. Beneit, A. Mauricio, J. Lucas, P. Marco

Sección de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante

Fundamentos y objetivos: La mutación de la protrombina G20210A se asocia a una situación biológica de trombofilia. Sin embargo, un porcentaje importante de los portadores no presentarán clínica trombótica. Nuestro objetivo es analizar los parámetros que aporta la prueba de generación de trombina y su relación con el riesgo para padecer enfermedad tromboembólica venosa en pacientes heterocigotos a la variante alélica de la PT G20210A.

Métodos y pacientes: Se han incluido 3 grupos de estudio: grupo 1, portadores de la mutación de la PT sin eventos trombóticos previos ($n = 25$), grupo 2, pacientes portadores de la mutación de la PT y trombosis previa idiopática ($n = 22$), y el grupo control, sujetos sin trombofilia ni antecedentes de trombosis ($n = 22$). Los pacientes del grupo 1 y 2 no presentan ninguna alteración trombofílica asociada. La prueba de generación de trombina se ha determinado utilizando el método fluorogénico (Thromboscope, Synapse BV, Maastricht, the Netherlands). Los resultados se han expresado como la mediana y los percentiles 25 y 75. El análisis de datos se realizó con la versión 17.0 del programa estadístico SPSS, con el test de U de Mann Whitney y con el test de correlación de Spearman. Todos los contrastes de hipótesis se han validado con nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados: Las variables pico de trombina y el ETP son significativamente superiores en sujetos portadores de la mutación a la PT G20210A respecto al grupo control, además en los portadores de la mutación que han padecido enfermedad tromboembólica venosa observamos un aumento significativo del ETP y pico de trombina respecto al grupo de portadores de la mutación asintomáticos. Se observa una correlación positiva ($p < 0,01$) entre el dímero D y el ETP ($r = 0.392$).

Conclusiones: A la luz de nuestros resultados consideramos que la determinación de ETP podría ser útil en la identificación de los portadores asintomáticos con mayor riesgo de padecer trombosis.

CLASIFICACIÓN Y ANÁLISIS CLÍNICO DE 20 PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO**PO-085**

N. Bermejo, M.J. Bengochea, F. Carnicero, M.J. García Blanco, F. Ibáñez, J. Bergua

Servicio de Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

La clasificación revisada de 2006 para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico (SAF) introduce con intención pronóstica una subclasificación en cuatro subtipos, I, Ia, Ib, Ic, según la positividad de los anticuerpos antifosfolipídicos y en dos subgrupos, a y b, según la presencia o ausencia de factores adicionales de riesgo trombótico.

Objetivo: análisis retrospectivo de la relación entre subtipos, subgrupos y clínica trombótica en 20 pacientes consecutivos diagnosticados de SAF en nuestro hospital entre febrero de 2000 y febrero de 2010.

Pacientes: 13 mujeres y 7 varones, con edades comprendidas entre 8 y 78 años fueron incluidos en el estudio. 7 fueron clasificados como tipo I, otros 7 como Ia, 2 como Ib y 4 Ic. No se observó asociación con otras enfermedades salvo en una paciente diagnosticada de LES. 10 pacientes presentaron episodios de trombosis venosa (ETV), de los que 6 mostraban anticoagulante lúpico positivo (AL), 3 tipo I y 4 Ia; 7 presentaron trombosis arteriales (TA), 2 tipo I, 4 tipo Ia y 1 tipo Ib, por tanto 6 eran AL positivo; y en dos pacientes se observó ETV y TA, 1 tipo I y 1 tipo Ia, ambos con AL positivo. Las complicaciones obstétricas fueron infrecuentes, solo una paciente tipo I presentó una muerte fetal relacionada con el diagnóstico, pero otras cuatro pacientes tenían historia de abortos de repetición precediendo al diagnóstico de SAF. Las recurrencias trombóticas bajo tratamiento anticoagulante se dieron en tres pacientes, todos con AL positivo, 1 tipo I y 2 Tipo Ia. Respecto a la coexistencia de otros factores de riesgo trombótico, se observaron en 12 pacientes, tres de los cuales presentaban trombofilias hereditarias: dos portadores heterocigotos de FV Leiden y una deficiencia de proteína S. No se observó asociación con el tipo de evento trombótico o la gravedad de la trombosis, pero uno de los tres pacientes con ETV recurrente era portador de la mutación FV Leiden.

Conclusión: Los subtipos más frecuentes fueron los tipo I y Ia (70%) y la clínica más frecuente fue trombosis venosa (50%). No se observó asociación entre clínica trombótica y subtipos o subgrupos, pero sí entre clínica trombótica y AL: el 60% de los casos con ETV y el 85.7% de los casos con TA eran AL positivo. La clasificación en subtipos no parece aportar más información que la distinción entre SAF con AL positivo o negativo.

DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET: PROBABLE MECANISMO INVOLUCRADO EN EL ESTADO PROTROMBOGÉNICO DE LA ENFERMEDAD

PO-086

I. Fernández Bello, M.T. Álvarez Román, M. Martín Salces, E.G. Arias Salgado, F.J. López Longo, V. Jiménez-Yuste, A.R. de la Rúa, N. Butta

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos: La enfermedad de Behçet es una vasculitis que puede cursar con trombosis. La mayoría de los pacientes presentan un estado de hipercoagulabilidad cuya causa no se conoce. La caracterización del estado hemostático ha sido abordada con éxito en estudios anteriores mediante el test de generación de trombina (TGA) y el estudio de la función plaquetaria. En estos trabajos, la hiperactividad plaquetaria y el aumento en la generación de trombina (potencial endógeno de trombina: ETP) se correlacionaron con la incidencia de eventos tromboembólicos. El factor tisular (FT), al igual que la trombina, posee una importante actividad procoagulante. Tanto el FT como su principal regulador, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), se han visto involucrados en la incidencia de eventos trombóticos. Este trabajo tuvo como objetivo la caracterización del estado de hipercoagulabilidad presente en la enfermedad de Behçet mediante el TGA, el estudio de la sensibilidad/reactividad plaquetaria en respuesta a agonistas y la determinación de la actividad en plasma de TF y TFPI.

Métodos y pacientes: En el estudio se incluyeron pacientes diagnosticados de enfermedad de Behçet y donantes sanos como grupo control. Las muestras de sangre citrada se centrifugaron a 2500xg y a 160xg durante 20 min a 23 °C para la obtención de plasma pobre en plaquetas (PPP) y plasma rico en plaquetas (PRP), respectivamente. La activación plaquetaria en respuesta a TRAP (100 µM) y TF (5 pM) se evaluó en PRP mediante citometría de flujo por la expresión plaquetaria de p-selectina. El TGA se realizó en PPP mediante el método de Varadi et al. Para determinar la actividad plasmática de TF y de TFPI se utilizaron kit colorimétricos.

Resultados: Los pacientes con enfermedad de Behçet alcanzaron en el TGA una mayor concentración máxima de trombina que el grupo control ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas entre los ETP de ambos grupos. Los niveles de TF fueron similares en ambos grupos, mientras que la actividad de TFPI fue menor en el grupo de pacientes con enfermedad de Behçet ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas en la reactividad/sensibilidad plaquetaria entre ambos grupos.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en el TGA demuestran que existe un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con enfermedad de Behçet. Este estado podría deberse a la existencia de bajos niveles de actividad plasmática de TFPI. El estado hipercoagulable/protrombótico descrito en esta patología no se debe a un aumento en la actividad plasmática de TF ni a una mayor sensibilidad/reactividad plaquetaria al mismo.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EDAD PEDIÁTRICA: INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS EN TRES AÑOS DE EXPERIENCIA

PO-088

A.I. Gallardo¹, A. Palomo², M.E. Mingot², D. Bardán², S. del Castillo¹, A.I. Heineger²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

²Servicio de Hematología. Sección Materno-Infantil Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción y objetivo: La enfermedad tromboembólica (ETE) en la infancia es una patología cuyo diagnóstico es cada vez más prevalente como consecuencia de la mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen y el uso cada vez más frecuente de procedimientos invasivos en el niño que, de forma iatrogénica, pueden desencadenar dicha patología. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia y describir la población pediátrica con eventos trombóticos de nuestro hospital en los últimos 3 años.

Material y métodos: Durante este periodo se estudiaron 20 niños afectados de ETE, todos menores de 12 años. Se analizó la edad de presentación de la ETE, su localización venosa o arterial, su ubicación, sus secuelas y su relación con algún tipo de trombofilia.

Resultados: La presentación de la ETE ocurrió mayormente en periodo neonatal o lactante con una incidencia del 70%. El resto se distribuyó entre edad preescolar (15%), edad escolar (5%), y preadolescente (10%). 60% de los eventos tuvieron lugar en territorio arterial y 40% en territorio venoso. En cuanto a su localización, 10 niños (50%) presentaron ACV isquémico arterial, 4 (20%) trombosis de senos venosos, 2 (10%) trombosis de aorta, 1 (5%) trombosis renal y 3 (15%) en otras localizaciones. Sólo 2 niños (10%) presentaron secuelas y uno fue éxitus (5%). Se observaron 7 casos (35%) asociados a otros factores de riesgo trombótico tales como presencia de catéter en 1 caso, deshidratación en 2, infección viral en 2 y cirugía en otros 2 casos, no encontrándose otros factores en los demás. Se documentó estudio de trombofilia positivo en el 90% de los niños con la siguiente distribución: 15 niños (83,3%) presentaron la mutación C677T MTHFR (6 en homocigosis y 9 en heterocigosis, ninguno con hiperhomocisteinemia asociada y 2 de ellos asociados a déficit de proteína S), un 5,5% presentó un déficit aislado de proteína S, 5,5% un déficit de ATIII y otro 5,5% presentó la mutación del FV Leiden en forma heterocigota. En sólo 2 casos, el estudio fue negativo.

Conclusiones: En nuestra población infantil, al igual que se muestra en la literatura, existe un pico de incidencia de ETE en periodo neonatal, distribuyéndose de forma homogénea entre las demás edades. Encontramos también una mayor afectación del SNC, y mayor afectación arterial frente a trombosis venosa. La incidencia de trombofilia en nuestra serie es también muy elevada, pero no podemos olvidar que, aunque la presencia de estas alteraciones de la hemostasia juegan un papel muy importante en estos casos, la presencia de otros factores asociados, tal como infecciones, cirugía, catéteres y situaciones que favorezcan la hiperviscosidad, pueden ser la pieza clave para desencadenar este tipo de eventos.

EL VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO NO ES UN FACTOR DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES: UN ESTUDIO CASO-CONTROL

PO-087

G. Plumé, Y. Mira, F. Ferrando, A. Cid, S. Haya, J.A. Aznar

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: Las plaquetas más grandes son más activas enzimáticamente por lo que el volumen plaquetar medio (VPM) podría ser un marcador de reactividad plaquetar. Recientemente se ha sugerido que un VPM elevado puede ser un factor de riesgo de tromboembolismo venoso y de enfermedad cardiovascular por lo que algunos autores indican que el VPM debería incluirse en los protocolos de evaluación de riesgo de tromboembolismo venoso. La influencia del VPM en el riesgo trombótico se ha estudiado esencialmente en trombosis venosa profunda y en embolismo pulmonar, por lo que desconocemos su papel en la trombosis venosa cerebral.

Objetivo: Evaluar el VPM como factor de riesgo para el desarrollo de trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC).

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo caso-control apareado diseñado para comparar el VPM entre un grupo de pacientes con TSVC idiopática diagnosticada mediante técnicas de imagen (casos) y otro grupo de individuos sanos (controles) apareados por edad (± 5 años) y sexo con los casos manteniendo una relación control:caso = 3:1. Se evaluaron 28 pacientes con TSVC diagnosticada entre los años 1994-2009 de los que se excluyeron 1 por presentar una policitemia vera, 1 por pansinusitis con otitis y mastoiditis y 1 paciente por presentar trombopenia y aumento del VPM en el contexto de una púrpura trombocitopénica idiopática. Dos pacientes (8%) eran portadores de la mutación G20210A del gen de la protrombina, 1 paciente era portador de la mutación factor V Leiden (4%), 2 pacientes (8%) tenían ambas alteraciones, 2 pacientes (8%) un anticoagulante lúpico y 1 paciente (4%) un déficit heterocigoto de proteína C. No se detectó defecto trombofílico en 16 casos (64%). Se seleccionaron 75 controles. Se comparó la proporción de VPM > 11 fL en casos y controles mediante el cálculo de la OR para datos pareados con su intervalo de confianza (IC95%). La significación estadística se calculó mediante la prueba de Mantel-Henzel considerando significativo un valor de $p > 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes con TSVC, 12 hombres (48%). La mediana (rango) de edad fue 41 años (20-69). La mediana de número de plaquetas y de VPM en los casos fue de $243 \times 10^9/L$ (152-332) y de 10,6 fL (9,2-12,8) respectivamente, mientras que en los controles fue de $217 \times 10^9/L$ (137-400) y 10,6 fL (8,6-13). No se encontró ningún efecto del VPM > 11 fL sobre la presencia de TSVC [OR (IC95%) = 0,57 (0,009-37,01); $p = 0,64$].

Conclusión: El VPM elevado no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis de senos venosos cerebrales.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ASOCIADA A ANTICONCEPCIÓN HORMONAL. ¿PODEMOS DISMINUIR SU INCIDENCIA?

PO-089

C. Calderón, F.J. Rodríguez-Martorell, L. Jara, J. Digón, M. Vinuesa

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: Los anticonceptivos hormonales combinados (ACHC) aumentan el riesgo de ETEV 3-5 veces, sobre todo en el primer año de uso. El riesgo varía según la dosis de estrógeno y el tipo de progestágeno y si bien, el beneficio se considera mayor en mujeres sanas, su uso por aquellas con ciertos factores predisponentes (sobre todo trombofilia no conocida) puede inducir una tasa de complicaciones inaceptable. El cribado sistemático previo de trombofilia no es coste-efectivo y existe controversia sobre qué pacientes se beneficiarían más del mismo.

Método: Se revisan retrospectivamente los datos de 11 mujeres que iniciaron tratamiento anticonceptivo entre Febrero-2009 y Febrero-2010 a raíz de un ETEV relacionado con ACHC en la Unidad de TAO de nuestro hospital (población 550.000 habitantes). En dicho área no se realiza cribado de trombofilia antes de iniciar ACHC, salvo antecedente familiar de la misma.

Resultados: La edad media era 27,4 años (rango 20-33). Todos los eventos ocurrieron en el primer año de uso. En 4/11 casos hubo afectación femoral, en 2 con extensión a ilioacava; sólo 1 tuvo un TEP clínico acompañante; el otro cursó como flepmasía cerúlea dolens. En 4 la TVP afectaba sólo a vena poplítea. En 2 hubo inmovilización previa de MMII; los otros 9 casos fueron espontáneos. Los métodos usados fueron: en 4 casos anillo vaginal, en 6 ACHC orales (2 con acetato de ciproterona por síndrome de ovarios poliquísticos) y en 1 parche transdérmico. El estudio de trombofilia fue positivo en 8/9 estudios realizados (88,9%): 3 FV-Leiden heterocigoto, 2 mutación heterocigota G20210-PT, 2 déficit de proteína-S y 1 déficit de proteína-C asociado a anticuerpos antifosfolípidos positivos. Dos pacientes rehusaron su determinación: una tenía antecedentes familiares de déficit de proteína-S y la otra fue intervenida por varices 3 años antes del ETEV. Respecto a factores "de riesgo", 3 casos eran fumadoras habituales, 2 obesas (IMC > 30), 1 presentó una TVP de MII 3 años antes por inmovilización y otra había sido intervenida por varices; 4 casos tenían familiares de primer grado con ETEV (1 con déficit de proteína-S conocida). Sólo 3 no tenían antecedentes de riesgo (sin embargo, en todas había una trombofilia hereditaria).

Conclusiones: Asumiendo que el cribado sistemático de trombofilia antes de iniciar ACHC no está justificado, nuestros resultados apoyan su realización en pacientes seleccionadas (por antecedentes personales o familiares, según criterios de la ISTH) cara a disminuir la incidencia de ETEV en una población joven con alta probabilidad de desarrollar síndrome posttrombótico. El uso de HBPm podría ser necesario durante los episodios de inmovilización.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN NUESTRA ÁREA SANITARIA**PO-090**

I. Balda, M. Perera, N. Navarro, C. Rodríguez, J. Suárez, M.J. Alcalde, J. Sobral, T. Pio, T. Molero
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Evaluación de datos epidemiológicos de pacientes con ETEV enviados a nuestra unidad para inicio de tratamiento anticoagulante oral (TAO). Se analizan 301 pacientes consecutivos vistos en un periodo de 2,9 años (junio 07-mayo 10). Los porcentajes se obtienen del no total de pacientes de los que tenemos datos sobre el tema de análisis. De sexo masculino (M) son 156 y femenino (F) 146. La edad media es de 56,7 (16-91) años y el primer evento trombótico ocurre a la edad mínima de 16 años y máxima de 88. El evento trombótico más frecuente es la TVP que la sufren el 79% (238) de los pacientes y afecta a MMII en el 92,4% de los casos.

Se asocia a EP en 40 pacientes (16,8%) y 2, presentan TVP bilateral. La TVP de MMSS afecta a 17 pacientes de localización preferente en MSI (13/4). Embolismo pulmonar (EP) se ve en 83 pacientes (27,57%) en la mitad de los cuales (41) se asocia a TVP de MMII; en 42, no se evidencia TVP y 5 de ellos presentan EP bilateral. El resto de eventos consistieron en 11 pacientes con trombosis abdominal, 4 con trombosis senos venosos cerebrales, y 1 con trombosis venosa retiniana. Repiten evento trombótico en tiempo < 1 año, 5 pacientes (1 TVP contralateral y otra recidiva de EP a los 9 meses y 40 días respectivamente, de suspendido TAO y en 3 pacientes, la recidiva se relaciona con errores terapéuticos. Antecedente previo de trombosis se evidenció en el 7,4% de los pacientes. Desencadenante ETEV: de 283 pacientes con datos, 101 (35,6%) son eventos trombóticos esenciales y 108 secundarios; considerado dudoso los pacientes (26,1%) con factores predisponentes de trombosis sin evidencia de desencadenante claro. Tomaban ACO el 37,7% de mujeres < 50 años. Factores de riesgo cardiovascular: el sobrepeso (IMC > 25) u obesidad (IMC > 30) se ve en el 75% de los pacientes (173/230); el IMC medio es de 29 (17,6-50,8). El 32,96% de los pacientes (89/270) presenta uno o más FRCV independiente de la obesidad siendo la HTA el más frecuente. ETEV y neoplasia: 14 (4,9%) pacientes tienen la ETEV durante un proceso neoplásico activo; en 3, el evento trombótico permite el diagnóstico de una neoplasia y en 4 existen antecedentes de neoplasia previa en remisión.

Tratamiento: de 226 pacientes con TVP, 166 (73,4%) se trataron ambulatoriamente mientras que el tratamiento inicial del EP fue hospitalario. Recibieron tratamiento fibrinolítico 9 pacientes; uno, precisó doble fibrinólisis y filtro de cava y otra paciente presentó grave complicación hemorrágica. Se elige al azar el año 2009 con 131 nuevos casos de ETEV que para una población de 419.198 habitantes resulta en una aproximación de la incidencia acumulada anual de 0,3.

EXPERIENCIA EN EL ESTUDIO DE ANTICOAGULANTE LÚPICO CON EL STC Y DRVVT COMO HERRAMIENTA**PO-092**

M. Infante, F. Carretero, A.M. Rodríguez Huerta, G. Peres Rus, C. Pascual, J.L. Díez-Martín
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El anticoagulante lúpico (AL) mide la habilidad de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) para prolongar (in vitro) las reacciones de coagulación dependientes de fosfolípidos. La cantidad y composición de los fosfolípidos es un determinante cuantitativo en el ensayo, y es importante minimizar la cantidad de plaquetas residual en el plasma.

Los test de AL no tienen una sensibilidad del 100% por lo que está recomendado hacer al menos dos diferentes que exploren las dos vías *. Por la relativa pobre especificidad de los tests de AL, y el riesgo de falsos positivos, es necesario seleccionar los pacientes candidatos a estudio.

Presentamos nuestra experiencia con los test SCT (tiempo de coagulación Silica) y dRVVt (veneno víbora de Russell) siguiendo las guías del 2009 para la detección de AL (J Thromb Haemost 2009; 7: 1737-40). Utilizamos como plasma control un pool de plasma normal no liofilizado. Interpretamos como dRVVt positivo un cociente normalizado (RN > 1,2) y SCT positivo un RN > 1,4.

Materiales y métodos: Se han revisado 439 muestras consecutivas (de octubre 2009 a marzo 2010) de pacientes seleccionados por el Servicio de Hematología para el estudio de AL.

Motivo del estudio: Estudio de trombofilia por enfermedad trombótica arterial o venosa, mujeres con complicaciones obstétricas, otras (LES, trombopenia inmune), y APTT prolongado en pacientes asintomáticos.

Resultados: 51/439 han resultado positivas para AL en al menos uno de los test (dRVVt y TCS). La mediana de edad de los pacientes es de 56 años, y el 74% son mujeres. Se han producido eventos trombóticos o complicaciones obstétricas en 13 casos (3 pacientes tenían un síndrome Antifosfolípido conocido (SAF)).

Se han identificados 2 grupos: Grupo A representado por los 13 pacientes con eventos trombóticos o complicaciones obstétricas, con mediana de edad de 42 años, y Ac anticardiolipina (aCL) y anti B2-Glicoproteína I (aB2GPI) positivos a título moderado o alto en 8 casos. Grupo B incluye una población de más edad (mediana 65 años), asintomáticos, APTT prolongado y con Ac aCL y aB2GPI negativos.

Conclusiones: Identificamos un grupo de pacientes (26%) con criterios clínicos de SAF y presencia de AL con otros aPL (aCL y aB2GPI positivos) que corresponde a pacientes de alto riesgo trombótico.

Confirmamos la presencia de AL sin otros aPL en pacientes mayores asintomáticos (74%), que puede corresponder a una subpoblación de aPL sin significación o relevancia clínica. En un futuro habrá que seleccionar tests específicos con capacidad de identificar anticuerpos clínicamente significativos.

ESTUDIO DE LOS GENOTIPOS ApoE E IL-6 -174 G/C Y SU RELACION CON NIVELES DE COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICÉRIDOS EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**PO-091**

A. García-Raso, V. Moreno, C. Miranda, S. Sánchez, R. Mata, E. Askari, E. Prieto, M.A. Pérez, I. Mahillo, P. Llamas
 Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Actualmente es un tema de debate si la arteriosclerosis y la trombosis venosa profunda comparten factores de riesgo. La relación entre los genotipos ApoE y la arteriosclerosis ha sido ampliamente estudiada, y el genotipo ApoE constituye uno de los determinantes genéticos de riesgo más importantes para esta enfermedad, además el genotipo E3E4 se asocia a niveles de colesterol total más elevados. Por otro lado, el polimorfismo -174G/C en la región promotora del gen de la IL6 y su asociación con la arteriosclerosis se ha estudiado en pacientes con enfermedad cerebrovascular arterial.

Objetivo: Analizar la prevalencia de los genotipos ApoE e IL6 -174G/C en pacientes con TVP. Estudiar una posible asociación de estos genotipos con los niveles de Cht y TG de dichos pacientes.

PACIENTES y Métodos: Se estudiaron 77 pacientes, y 110 controles sin historia trombótica previa. El 49,4% eran mujeres (n = 92), y el 50,5% hombres (n = 94), edad media 56,9±17,1 años. Se recogieron datos de filiación básica (sexo y edad), y niveles de Cht y TG. El genotipo ApoE se analizó por PCR en tiempo real, mientras que el genotipo IL6 -174G/C se estudió mediante PCR-RFLP. Se analizó la prevalencia de los genotipos ApoE e IL6 -174G/C mediante regresión logística ajustada por sexo y edad. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v.10.

Resultados: En relación con el polimorfismo -174G/C IL6, se analizó la presencia del alelo C obteniendo un OR: 1,98 (IC95%:1,053-3,706,p:0,034). Para el genotipo ApoE, se estudió la prevalencia del genotipo E3E4, frente al resto de genotipos posibles (E3E3, E3E2, E2E2, E4E4, E4E2), OR: 0,51 (IC95%: 0,231-1,142, p:0,102). Esta OR indica que el riesgo de trombosis es un 50% menor en personas portadoras de genotipos distintos a E3E4, aunque no es estadísticamente significativo. Los valores medios de Cht y TG para pacientes fueron de 191,0 ± 43,7 (60-276)mg/dL y 110,55 ± 57,4 (37-420)mg/dL, respectivamente. Se estudió la distribución de los polimorfismos según cuartiles de Cht y TG observándose una tendencia a presentar niveles más elevados de Cht y TG en relación con el genotipo E3E4 de ApoE y con la presencia del alelo C del polimorfismo -174G/C IL6.

Conclusiones: Los valores de OR indican que los pacientes portadores del alelo C del polimorfismo -174G/C IL-6, tienen un riesgo de trombosis dos veces superior a los portadores del alelo G en homocigosis. No se encontró asociación significativa entre el genotipo E3E4 ApoE y el riesgo de TVP. En ambas variantes, se observó una tendencia a asociarse con niveles de Cht o TG más elevados.

INCIDENCIA Y PERFIL CLÍNICO DE RESISTENCIA A PCA EN AUSENCIA DE MUTACIÓN PARA EL FV LEIDEN. EXPERIENCIA DE 2 AÑOS**PO-093**

N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, M. Torres, M. Guillén, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, L. Costilla, I. Parra, C. Gallegos, J.F. Lucía, D. Rubio-Félix
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La resistencia a la PCA (RPCA) en ausencia de FV Leiden es un hallazgo prevalente en la población general (10-15%, determinado mediante test basados en TTPa), y se asocia igualmente con un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) principalmente). Entre las diferentes causas de RPCA en ausencia de FV Leiden se incluyen: mutación G20210A, aumento de niveles de FVIII, presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF), tratamiento hormonal sustitutivo, descenso de proteína S y cáncer subyacente.

Objetivo: Evaluar las características clínicas y de laboratorio, así como el perfil clínico trombótico en pacientes con positividad analítica para RPCA en ausencia de mutación para el FV Leiden.

Pacientes y métodos: Se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas, los parámetros clínicos y demográficos, y los factores de riesgo de trombofilia congénitos y adquiridos (proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina (AT), AAF, RPCA (determinada mediante test basado en TTPa), detección de mutaciones del FV Leiden y G21210A) de los pacientes a los que se les ha realizado estudio de trombofilia desde enero de 2007 hasta diciembre de 2009.

Resultados: Se analizaron 1491 pacientes para RPCA y 144 (0,93%) mostraron valores patológicos (ratio RPCA ≤ 2,0). 32 pacientes (22,22%) (20 mujeres/12 varones), mediana de edad 48,5 años (extremos: 21-85) resultaron negativos para la mutación del FV Leiden y las causas subyacentes fueron investigadas.

Media nivel FVIII 189,5% (extremos: 155%-200%). 2 pacientes en el grupo de los AAF positivos asociaban lupus eritematoso sistémico. El número de trombosis venosas y arteriales fue de 20 en 19 pacientes (59,4%); 10 eventos arteriales y 10 trombosis venosas. En nuestra serie la trombosis arterial es ligeramente más frecuente en el grupo de pacientes con niveles elevados de FVIII, y las trombosis venosas son más frecuentes en el grupo de pacientes AAF positivos.

Conclusiones: 1) En nuestra serie en torno a un tercio de los pacientes con RPCA son negativos para la mutación del FV Leiden, similar a lo referido en la literatura. 2) Aunque es bien conocido que la RPCA debida a otras causas distintas de la mutación del FV Leiden incrementa el riesgo de trombosis venosa, la incidencia de eventos arteriales y venosos en nuestra serie es similar. 3) En resumen, la detección de RPCA plasmática es un indicador fiable de riesgo clínico, integrando los efectos de varios factores genéticos y adquiridos en la única medición de un determinado fenotipo plasmático.

LIBERACIÓN DE CD40 LIGANDO SOLUBLE Y ACTIVIDAD DE LA METALOPROTEASA 9 EN PLAQUETAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET

PO-094

I. Fernández Bello, M.T. Álvarez Román, M. Martín Salces, E.G. Arias Salgado, F.J. López Longo, V. Jiménez-Yuste, A.R. de la Rúa, N. Butta
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos: La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria multisistémica rara caracterizada por la presencia de úlceras orogenitales, uveítis y lesiones en la piel. Las plaquetas, principales integrantes de la hemostasia primaria, también participan en procesos de naturaleza inflamatoria a través de la liberación de citocinas almacenadas en sus gránulos intracelulares. La vía del CD40/CD40 ligando (CD40L) contribuye a la génesis y mantenimiento de numerosas enfermedades de naturaleza inflamatoria. Las plaquetas son la fuente principal de la forma soluble del CD40L (sCD40L) y la metaloproteasa 9 (MMP9) es responsable, al menos en parte, de su liberación. Los objetivos de este trabajo fueron determinar los niveles plaquetarios de CD40L en pacientes con la enfermedad de Behçet y estudiar la influencia de la actividad de la MMP9 de origen plaquetario sobre la liberación de sCD40L.

Métodos y pacientes: En el estudio se incluyeron pacientes diagnosticados de enfermedad de Behçet y donantes sanos como grupo control. El CD40L plaquetario se analizó por citometría de flujo y *Western blot*. Los niveles de sCD40L se determinaron en plasma y en el sobrenadante de plaquetas en condiciones basales y después de la estimulación por un agonista de los receptores PAR1 (TRAP; 100 mcM) mediante ELISA. La actividad de MMP9 se determinó en el sobrenadante de las plaquetas por zimografía.

Resultados: En el grupo de pacientes con enfermedad de Behçet se observaron mayores niveles plasmáticos de sCD40L. Tras la estimulación con TRAP, las plaquetas de estos pacientes expusieron más CD40L en su superficie y liberaron más sCD40L que los sujetos controles. El contenido endógeno plaquetario de CD40L y la actividad de MMP9 medida en el sobrenadante de las plaquetas de los pacientes con enfermedad de Behçet fue mayor que en el grupo control. La liberación de sCD40L inducida por TRAP fue inhibida por un inhibidor de la actividad de MMP9 (MMP9I-1; 100 mcM).

Conclusiones: Los pacientes con enfermedad de Behçet presentan mayores niveles plasmáticos de sCD40L. Nuestros resultados sugieren que este hecho podría deberse a que las plaquetas de estos pacientes tienen mayor contenido de CD40L y presentan mayor actividad de MMP9.

MARCADORES PROTROMBÓTICOS EN MALFORMACIONES VASCULARES EXTENSAS: IMPLICACIÓN PARA ESTRATEGIAS ANTITROMBÓTICAS

PO-096

J.A. Páramo¹, R. Lecumberri¹, C. Pegenaut¹, P. Redondo², L. Aguado²
¹Servicio de Hematología. ²Departamento de Dermatología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: Las malformaciones venosas o combinadas son lesiones con flujo lento y hemodinámicamente inactivas presentes desde el nacimiento y que empeoran progresivamente con la edad, sin mostrar tendencia a la involución. La patogenia de estas anomalías vasculares no se ha establecido, si bien los procesos angiogénicos contribuyen a su formación y progresión. Se ha descrito un cierto grado de coagulación intravascular localizada asociada con estas malformaciones, caracterizado por una disminución de fibrinógeno y aumento de dímero D, con recuento plaquetario normal.

Objetivos: Determinar la relación de factores protrombóticos y de daño endotelial en pacientes con malformaciones vasculares extensas.

Métodos: Se analizaron 31 pacientes consecutivos (edad media 30,5 años, 54% varones) en el periodo 2005-2007 con malformaciones vasculares de un único centro (CUN). Los resultados se compararon con los de una población de 28 controles sanos de edad y sexo similares. Se determinaron mediante ELISA los niveles de dímero D, factor von Willebrand (FvW), activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor (PAI-1).

Resultados. Las concentraciones de dímero D, PAI-1, t-PA y FvW estuvieron significativamente elevadas en los pacientes en comparación con los controles ($p < 0,01$). Se observó una correlación significativa entre fibrinógeno y PAI-1 ($r = 0,41$, $P = 0,031$) y negativa entre dímero D y fibrinógeno ($r = -0,71$, $P < 0,001$).

Conclusión. Se ha observada marcada activación de la coagulación y disfunción/daño endotelial en pacientes con malformación vasculares extensas, que además de un posible papel patogénico, puede tener implicaciones terapéuticas para la estafitización de pacientes que pueden beneficiarse de medicación antitrombótica.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL ÁMBITO DE LA MUJER EN ESPAÑA: ESTUDIO NACIONAL MULTICÉNTRICO

PO-095

A. Santamaría, D. Tassies, O. Martínez, F.J. Rodríguez-Martorell, R. Lecumberri, M. Casellas, I. Ramírez, M.J. Gutiérrez-Pimentel, A. Oñiver, en representación del Grupo de Investigación del Proyecto TEAM (Trombosis en el Ámbito de la Mujer)
Proyecto TEAM. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

Introducción: El objetivo de este estudio multicéntrico nacional es conocer la variabilidad frente a las guías clínicas en el manejo de la ETE en el ámbito de la mujer, y de las complicaciones vasculares gestacionales (CVG) y de la anticoncepción (AC) en mujeres en la práctica clínica habitual.

Material y métodos: Hemos realizado una encuesta de 50 preguntas a 40 centros incluidos en el Proyecto TEAM. Hemos recogido información de 24 centros.

Resultados: El diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) durante el embarazo se basó en la mayoría de los centros en eco-Doppler en las TVP y gammagrafía o TAC torácico en la EP. El tratamiento (Tto) en el 98% consistió en heparina de bajo peso molecular (HBPM) y en anticoagulación oral en el 20% de las puérperas. La duración del tratamiento fue de 6 meses (rango: 3-12 meses). Intraparto, los 24 centros coincidieron con las guías actuales en los tiempos de suspensión y reinicio de HBPM. Los estudios de trombofilia incluyeron en el 95% de los centros, la AT, proteína C y S, AAF, FVL y PT20210A, en 5 centros se realizaban estudios más extensos. En la trombofilia encontramos discrepancias en cuanto al uso de HBPM en mujeres con trombofilia conocida o antecedentes de TVP. En todos los centros, cuando existían antecedentes de TVP, se realizaba profilaxis con HBPM. Disponemos de los datos obtenidos en cuanto al manejo de las CVG en 23 centros, incluyendo abortos de repetición (AR), feto muerto intraútero (FMI) y preeclampsia/eclampsia (PRE). Cuando se iniciaba tratamiento con HBPM, en la 100% se comenzaba entre el 1.º y 2.º trimestre del embarazo. En cuanto a la anticoncepción, en el 10% de los centros no se realizaba estudio de trombofilia si tenían antecedentes familiares previa a la prescripción de AC. En los casos que prescribían AC no hormonal el método de elección era desde "barrera" a DIU, y si era hormonal, variaba desde píldoras de segunda generación o lo contraindicaban. (80%). En el 85% de los centros, no existen protocolos conjuntos entre los servicios de Hematología y Ginecología/Obstetricia.

Conclusiones: En la mayoría de los centros, el tratamiento y diagnóstico de la TVP/EP era similar y coinciden con las guías actuales. En los ámbitos de prevención de la ETEV, y de las CVG así como en el de la AC existe una gran variabilidad entre centros. El presente estudio refleja la realidad de la práctica habitual frente a las guías actuales y la necesidad de establecer estudios y protocolos conjuntos.

LA MMP-10 JUEGA UN PAPEL CRUCIAL EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ATROTEROMBOSIS

PO-097

A. Purroy, M. Belzunce, J. Orbe, J. Barrenetxe, J.A. Rodríguez, J.A. Páramo
Laboratorio de Aterosclerosis e Inflamación. Área de Ciencias Cardiovasculares. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona

Objetivo: Las metaloproteasas (MMPs) intervienen en las diferentes fases de la aterotrombosis. La MMP-10 se expresa en la lesión aterosclerótica humana, pero se desconoce el papel que desempeña en la aterosclerosis. En este trabajo hemos analizado la relevancia de la deficiencia de la MMP-10 funcional en un modelo murino de aterosclerosis experimental, el ratón deficiente en apolipoproteína-E (apoE^{-/-}).

Métodos: Se midió la expresión de MMP-10 en la aorta de ratones *wild type* (wt) y apoE^{-/-} mediante RT-qPCR. Se utilizaron ratones (C57Bl/6J) machos apoE^{-/-} (n = 24) y doble KO (apoE^{-/-};MMP-10^{-/-}) (n = 30) que siguieron una dieta normal hasta su sacrificio a los 6, 10 y 20 meses de edad. Se midió el área de lesión aterosclerótica en la aorta en face, en cortes seriados de la arteria braquiocefálica y en la raíz aórtica. Se determinó la composición celular de la placa mediante inmunohistoquímica de macrófagos y de células musculares lisas vasculares y se analizó la expresión de MMP-10.

Resultados: Se observó expresión de MMP-10 aórtica en la lesión aterosclerótica de ratones apoE^{-/-}, mientras que fue indetectable en ratones wt. Los ratones apoE^{-/-};MMP-10^{-/-} de 10 meses presentaron una reducción en el tamaño de placa de hasta un 70% ($p < 0,001$) en la arteria braquiocefálica y en la raíz aórtica respecto a los apoE^{-/-}. En ratones de 6 y 20 meses de edad, la reducción llegó hasta un 30% ($p < 0,05$). La frecuencia de placas calcificadas a los 10 meses de edad fue significativamente menor en ratones apoE^{-/-};MMP-10^{-/-} (85 vs. 33%, $p < 0,05$).

Conclusión: Este estudio demuestra que la MMP-10 desempeña un papel relevante in vivo en el desarrollo de la aterotrombosis y también interviene en la calcificación de la placa.

MUERTE FETAL Y TROMBOFILIA

M.ªR. Gutiérrez Tous, R. Ostos, E. Mantrana, M. Vahi, R. Fé, R. Gil, I. Simón, E. Ríos

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

PO-098

Introducción: La gestación en mujeres sanas se acompaña de cambios en la Hemostasia que se pueden definir como un estado hipercoagulable, que pueden interactuar con factores de riesgo trombofílicos y predisponer a un seguimiento adverso del embarazo. En la literatura existen opiniones contradictorias respecto a la relación de la trombofilia con las complicaciones obstétricas mediadas por fenómenos trombóticos placentarios.

Objetivo: Analizar la prevalencia de la trombofilia congénita y adquirida en relación con la muerte fetal.

Material y métodos: Se analiza trombofilia congénita y adquirida en un grupo de mujeres que han sido atendidas en el hospital desde el 2000 al 2009, por motivo de un feto muerto anteparto o fallecido en las primeras 24 horas postparto, considerando la interrupción del embarazo a partir de la 20 semana de amenorrea; en cuatro mujeres existe el antecedente de uno o dos fetos muertos en gestaciones anteriores; han sido excluidas aquellas que presentaban fetos con malformaciones, enfermedades maternas endocrinas, autoinmunes, ginecológicas, infecciosas y otras; realizándose estudio de trombofilia solamente en las pérdidas perinatales inexplicables.

El estudio de hipercoagulabilidad consta de dosificación de antitrombina III, factor XII, proteína C, proteína S total y libre, anticuerpo antifosfolípido, homocisteína, resistencia a la proteína C activada, factor V Leiden, mutación de la protrombina 20210 y mutación C46T del factor XII. La muestra para el estudio ha sido extraída al menos tres meses después del parto, las anomalías detectadas han sido confirmadas en una segunda muestra.

Resultados: El grupo de estudio esta constituido por 46 mujeres, con una edad media de 29 (16-41) años y tiempo de amenorrea de media 30 (22-41) semanas. Se objetiva crecimiento retardado intrauterino (CIR) severo en el 15% (7 casos), preeclampsia en el 6% (3 casos) y aborto en 4% (2 casos). Tres mujeres (6%) han presentado uno o dos episodios de enfermedad Tromboembólica, anterior o durante la gestación; todas son portadoras de mutaciones trombofílicas.

De las 46 mujeres estudiadas, en 29 (63%) se ha detectado trombofilia, siendo esta múltiple en cinco casos. Factor V Leiden heterocigótico: 3 casos (6%); mutación de la protrombina 20210 heterocigótica: 9 casos (19%); homocisteína > 16 mmol/l 7 casos (15%); anticuerpo antifosfolípido: 4 casos (8%); déficit de proteína S: 7 casos (15%); y mutación C46T del factor XII homocigótica: 6 casos (13%).

Conclusión: Alta prevalencia de trombofilia en relación con muerte fetal inexplicable, destacando la mutación de la protrombina 20210.

NUEVAS IMPLICACIONES GENÉTICAS EN ETEV Y GESTACIÓN

M. Paricio¹, C. González¹, M. Malo¹, S. Valle¹, V. Dourdil¹, O. Gavin¹, R.M. Cornudella¹, I. Izquierdo¹, E. Bonafonte¹, J.A. Moreno¹, M.S. Romero¹, A.C. Lou², L. Larraz³

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, ²Obstetricia y Ginecología e ³Inmunología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

PO-100

Fundamento: La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en embarazo y puerperio, a pesar de su infrecuencia (0.06% en < 35 años, y 0.12% en > 35 años), sigue siendo causa directa de morbi-mortalidad (pérdida fetal, muerte intrauterina fetal, preeclampsia, aborto placentar, crecimiento intrauterino retardado...). Numerosos estudios en la última década han evidenciado el papel de las trombofilias en complicaciones obstétricas.

Pacientes y métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo de 12 episodios tromboembólicos diagnosticados en embarazadas y puérperas desde 2000 a 2010, valorando factores de riesgo (edad > 35 años, peso > 80 kg, paridad ≥ 4, trabajo de parto ≥ 12 horas, grandes venas varicosas, infección, preeclampsia, inmovilidad previa a cirugía > 4 días, enfermedad mayor intercurrente y cesárea) y realizando, a partir de 1 mes del parto, estudios de trombofilia plasmática (antitrombina, proteína C, función coagulativa y amidolítica, proteina S libre, resistencia a la proteína C activada, F VIII y anticoagulante lúpico - TVVRS) y genética ampliada (factor V mutación R506Q - Leiden y FV H1299R - R2, protrombina mutación G20210A, MTHFR mutación C677T y A1298C, factor XIII secuencia variable V34L, β-fibrinógeno polimorfismo 455G > A. Inhibidor del Act. del plasminógeno Polimorfismo 4G/5G, ITGB3 integrina β-3 V. alélicas a/a a/b, enzima convertora de la angiotensina Ins/delec. I/D, APOB mutación R3500Q y APOE genotipo ApoE) en todos ellos.

Resultados: En los 10 años revisados, hubo 20465 partos con 12 eventos tromboembólicos (0.058%). Durante el primer trimestre 1 caso de trombosis venosa profunda (TVP) por déficit de proteína S (43%). En el segundo trimestre 2 casos de TVP: 1 factor VIII elevado (208%) y 1 idiopático. En el tercer trimestre 4 casos: 3 TVP (1 mutación factor V Leiden, 1 varices, 1 edad > 35 años y cesárea) y 1 tromboembolismo pulmonar (TEP): idiopático. En el puerperio acontecieron 5 eventos: 2 TVP: 1 mutación gen protrombina y 1 idiopático; 2 TEP: 1 poscesárea y 1 varices, ambas con edad > 35 años; y 1 trombosis venosa cerebral idiopática.

Conclusiones: Se comprueba que el riesgo de ETV aumenta conforme avanza la gestación y puerperio (41%). Se detectan 5 casos con trombofilia (41.6%), siendo las mutaciones genéticas más frecuentes las que se manifiestan con ETEV en el tercer trimestre y puerperio y los defectos plasmáticos en primer y segundo trimestre. Otros factores de riesgo están implicados en 3 casos (25%) y se consideran 4 casos idiopáticos (33.3%). No es recomendable actualmente realizar de rutina nuevos estudios genéticos de trombofilia en trombosis durante embarazo y puerperio para un tratamiento trombotrófico correcto.

MUTACIONES CONFORMACIONALES DE ANTITROMBINA E INFECTIVIDAD: GANANCIA DE FUNCIÓN PROTROMBÓTICA QUE PUEDE CONTRIBUIR AL DESARROLLO DEL EVENTO TROMBÓTICO

I. Martínez-Martínez, A. Miñano, M.E. de la Morena-Barrio, J. Navarro-Fernández, N. Bohdan, A. Ordóñez, R. Teruel, C. Martínez, V. Vicente, J. Corral
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia

PO-099

Introducción: La deficiencia de antitrombina (AT) incrementa el riesgo trombótico, aunque existe una gran heterogeneidad clínica. La clínica trombótica descrita en portadores de ciertas mutaciones missense con consecuencias conformacionales sugiere, además de una pérdida de función anticoagulante, una ganancia de función protrombótica por mecanismos no conocidos. Este mecanismo podría estar implicado en el desarrollo del evento trombótico bajo ciertas condiciones. Recientemente se ha comprobado que los dímeros de AT son infectivos, con extremos aceptores y donadores capaces de integrar nuevos monómeros de AT.

Objetivo: Estudiar la infectividad de formas con mutaciones conformacionales para explicar la ganancia de función protrombótica.

Métodos: Estudiamos AT London (deleción de R393) por su sensibilidad conformacional para formar polímeros ante estrés. Estudiamos la infectividad mediante la adición de trazas de AT silvestre marcada con I125 a plasma control (suplementado o no con polímeros de AT silvestre inducidos por calor) y a plasma de pacientes con AT London, e incubando a 42 °C. La infectividad intracelular se determinó en sistemas recombinantes de expresión de AT silvestre y London en células embrionarias de riñón evaluando dos estrés diferentes: pH (8.5, 7.5 y 6.5) y temperatura (37 y 39 °C). Los niveles de proteína secretada e intracelular fueron analizados por Western blot, ELISA, e inmunofluorescencia.

Resultados: Confirmamos que los polímeros de AT generados por calor son infectivos e incorporan monómeros radiactivos a trómeros y componentes mayores, lo que supone la pérdida de capacidad anticoagulante bajo condiciones de moderado estrés (42 °C). Demostramos la infectividad de la AT London en estas condiciones, capaz de captar monómeros silvestres e iniciar la polimerización. Los efectos se exacerbaban en la proteína intracelular, pues el estrés moderado provoca una significativa retención intracelular y reducción en la secreción de la forma silvestre en células cotransfectadas con AT silvestre y London.

Conclusión. Mostramos por primera vez la infectividad de AT con mutaciones conformacionales. Esta propiedad requiere un estrés intenso y tiene consecuencias moderadas en la actividad anticoagulante del plasma. Sin embargo, requiere menos estrés y es más potente en la AT intracelular, posiblemente porque tanto las formas mutadas como las silvestres están parcialmente plegadas, reduciendo la secreción de AT. Ambos efectos suponen una ganancia de función que puede contribuir al desarrollo de episodios trombóticos en condiciones de moderado estrés, y a incrementar la severidad clínica de los pacientes portadores de estas mutaciones. SAF2009-08993; Fundación Mutua Madrileña, RD06/0014/0039; 04515/GERM/06.

PAPEL DE LOS ANTICUERPOS ANTI-β2-GLICOPROTEÍNA I (Aβ2GPI) EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. CURSO CLÍNICO Y PERFIL DE LABORATORIO

N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, M. Torres, M. Guillén, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, L. Sáez, J.A. García-Erce, J.J. Gimeno, V.P. González, J.F. Lucía, D. Rubio-Félix
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

PO-101

Introducción: Desde 2006 el título medio/elevado de anticuerpos aβ2GpI ha sido incluido como criterio de laboratorio de SAF. En la última revisión, al menos uno de los siguientes parámetros debe estar presente: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM (aCL) y anticuerpos aβ2GpI IgG y/o IgM. El riesgo de eventos relacionados con SAF se correlaciona con el número de anticuerpos antifosfolípido positivos. La triple positividad confiere el mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con SAF.

Objetivo: Evaluar el perfil de laboratorio, características clínicas y curso clínico de los pacientes aβ2GpI positivos con sospecha clínica de SAF o trastorno autoinmune.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas, parámetros demográficos y clínicos, y factores de riesgo trombótico de pacientes que cumplan criterios clínicos de SAF o manifestaciones clínicas relacionadas, de acuerdo con los criterios de Sapporo en nuestro centro por un período de dos años.

Resultados: El perfil de trombofilia de 296 pacientes con clínica sugestiva de SAF fue estudiado. 13 pacientes (4,4%) (5 varones (V)/8 mujeres (M)), mediana de edad 48 años (extremos: 26-78), resultaron positivos para aβ2GpI IgG y/o IgM. Únicamente 2 pacientes presentaron isotipo aβ2GpI IgM predominante. 3 pacientes con trastorno autoinmune (2 LES) no cumplían criterios clínicos de SAF. 2 eran AL y aCL negativos, el paciente restante era triple positivo y presentaba trombocitopenia autoinmune y disfunción valvular aórtica. Los 10 pacientes restantes presentaban criterios clínico-analíticos de SAF.

Clínica al diagnóstico: Trombosis en 7 pacientes (70%). EL ACV fue el principal evento trombótico arterial (3/7). 3 pacientes recibieron anticoagulación oral a largo plazo, 3 aspirina y 1 ambos. Recurrencia de fenómenos tromboembólicos: 1/7 casos, presentándose como ACV. Este paciente había rehusado voluntariamente el tratamiento anticoagulante. Sin antecedentes de neoplasia y/o trombofilia congénita.

Conclusiones: 1) A pesar del número limitado de pacientes evaluados, los pacientes pertenecientes a la categoría I, especialmente aquellos con la asociación AL y anticuerpos aβ2GpI, parecen relacionarse con un riesgo aumentado de trombosis, tal y como se refiere en la bibliografía revisada. 2) El ACV es el principal evento tromboembólico. 3) Los pacientes positivos para más de un test de laboratorio y alto riesgo de trombosis se corresponden con SAF primario como se ha referido en otras series.

PARÁMETROS DE HEMOSTASIA COMO PREDICTORES DE LA MORTALIDAD POR DAÑO PULMONAR EN LA SEPSIS

PO-102

O. Gutiérrez¹, A. Muriel², A. Dueñas¹, E. Fernández¹, E. Fernández-Fontecha¹, J. Tortosa¹, J. Blanco², J. García-Prade¹

¹Servicio de Hematología; ²UCL Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

Introducción: La sepsis presenta como complicación frecuente el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) y daño pulmonar agudo con distress respiratorio, lo que está relacionado con la severidad del proceso séptico. Como objetivo de este estudio se propuso determinar la cronología y magnitud de ciertos marcadores de coagulación y de fibrinólisis en pacientes con sepsis, buscando la relación con la mortalidad debida a distress respiratorio.

Métodos: En un periodo de 6 meses se evaluaron 2619 pacientes en 14 Unidades de cuidados intensivos, de los que incluimos en el estudio 311 casos con diagnóstico de sepsis, registrando los que presentaron daño pulmonar agudo, (en acuerdo con la definición de ACCP Consensus Conference 1992 y Resp Critical Care Consensus Conference 1994). Se evaluó el estado de la coagulación por medio de los complejos trombina-antitrombina y los niveles de proteína C. El sistema fibrinolítico fue evaluado midiendo los complejos plasmina-antiplasmina (PAP) y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Las muestras de plasma se recogieron al diagnóstico, al 3.^{er} y 7.^o día en 145 pacientes aleatorizados del total. Todos los estudios se practicaron con métodos de enzimoimmunoensayo. La estadística aplicada ha sido el test no paramétrico U Mann-Whitney para analizar las diferencias entre pacientes con distress respiratorio y el resto de casos de sepsis, así como para evaluar los marcadores en la cohorte de pacientes sépticos con daño pulmonar agudo asociado.

Resultados: De todos los casos de sepsis incluidos y evaluados, 92 pacientes (63,5%) sufrieron daño pulmonar agudo durante los primeros 7 días desde el diagnóstico de sepsis, y de ellos 63 (68,5%) murieron. PAI-1 tenía un nivel de actividad mayor al ingreso (día 1) en aquellos pacientes con presencia de distress respiratorio asociado (91.6 vs 50.7, p=0.04). Además en los casos con distress que murieron encontramos niveles mayores de PAI-1 en los días 1.^o (91.6 vs 50.2, p=0.02) y 3.^o (63.2 vs 45, p=0.01). Todos los pacientes con distress respiratorio en algún momento de la evolución tuvieron niveles altos de PAI-1 al primer día. Si el daño pulmonar aparecía en los días 3.^o o 7.^o, los niveles de PAI-1 al ingreso estaban asociados a la mortalidad (154 vs 46.5, p=0.03); (126 vs 30, p=0.01). Los demás marcadores hemostáticos estudiados no tuvieron relación significativa con la mortalidad en estos pacientes.

Conclusiones: Los niveles plasmáticos del inhibidor de la fibrinólisis PAI-1 están asociados al desarrollo de distress respiratorio en pacientes con sepsis. PAI-1 puede ser un predictor de la mortalidad en estos pacientes.

PERFIL CLÍNICO-ANALÍTICO DE LOS EPISODIOS TROMBÓTICOS EN LA POBLACION PEDIÁTRICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

PO-104

M. Guillén Gómez, N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, C. Sierra Aísa, M. Abio Calvete, A. Iborra Muñoz, M. Torres Gómez, J.F. Lucía, D. Rubio-Félix

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Las trombosis en edad pediátrica tienen múltiples factores de riesgo. La prevalencia de trombofilia es muy variable por diferente diseño de estudios y pequeño tamaño muestral. Los catéters venosos centrales (CVC) son el principal factor de riesgo existiendo resultados contradictorios sobre la prevalencia de trombofilia congénita. En trombosis arterial la mutación FVLeden y de Protrombina (P) puede aumentar el riesgo de ACV recurrente. En 2002 la ISTH recomendó estudio de trombofilia hereditaria en pacientes pediátricos con trombosis.

Objetivo: Analizar incidencia de factores de riesgo de trombofilia congénita y adquirida en pacientes pediátricos estudiados de trombofilia, así como parámetros clínicos y demográficos de los que han tenido fenómenos trombóticos.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de historia clínica y estudio de trombofilia realizados a pacientes pediátricos de Enero 2007- Diciembre 2010. Se estudiaron datos demográficos, motivo de estudio, factores de riesgo adquiridos (anticuerpos antifosfolípido (AAF), neoplasia o infección subyacente, presencia de CVC) y de trombofilia congénita (mutación FVLeden y de Pt, proteína C y S y antitrombina (AT)).

Resultados: 144 pacientes revisados (74 niños/70 niñas), mediana de edad 9 años (5 días-17 años). Motivo de estudio: familiar 73 (50,7%), screening AAF 29 (20,1%) (1 Enfermedad de Beçet, 3 LES, 3 conectivopatías, 1 uveítis, 1 troiditis autoinmune), antecedentes trombosis venosa (TV) 8: 3 TVP, 4 trombosis seno venosa cerebral (TSVC), 1 TV axilar, 13 ACV, 2 Hemorragia intraventricular, 1 AIT+ CIA, 1 HTPA 29 (14 niñas/15 niños, edad 1-16 años (media 8) se realizó screening AAF, en 4 (13,7%) se confirmó presencia de anticoagulante lúpico. 1 niña 7 años con antecedente de ACV cumplía criterios de SAF 1 año; los otros 3 asintomáticos sin patología autoinmune. En 30 (20,8%) se detectó mutación trombofilia: 2 del FVLeden heterocigota, 5 heterocigota para la protrombina (1 TSVC) y 23 para el gen de la MTHFR (21 heterocigotos/2 homocigotos (1 TSVC), 22 homocisteína (Hcys) normal. En 2 déficit de AT: 1 neonato TSVC (encefalopatía hipóxico-isquémica) y 1 niña 3 años con déficit glicosilación proteica. 9 (6,25%) presentaron trombosis; las características clínicas y resultados analíticos se detallan en la tabla.

Conclusiones: Más de la mitad de los pacientes con antecedente de trombosis de nuestra serie presentaban varios factores de riesgo congénitos y adquiridos, tal y como se refiere en la literatura. La indicación de realización del estudio familiar de trombofilia, aunque controvertida, puede ser útil para evitar o controlar la exposición a factores de riesgo adquirido en pacientes pediátricos portadores de trombofilia congénita.

| Paciente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|---|-----------------------------|------------------------|---------------------------------|------|
| Diagnóstico | TVP EELL | TVP EELL | TVP EELL | TVP EELS | TSVC | TSVC | TSVC | TSVC | ACV |
| Sexo | Niño | Niño | Niño | Niño | Niño | Niña | Niño | Niño | Niña |
| Edad | 15 | 15 | 4 | 13 | 5 | 5 | 2 m | 4 | 7 |
| Patología asociada | No | No | Sdr. Kippel-Trenaunay | CVC | Otitis Media | LAL-B Asparaginasa | Encefalopatía hipóxica | No | SAF |
| Trombofilia Congénita | No | No | No | No | Heterocigoto Protrombina/MTHFR Hcys N | Heterocigoto Protrombina | No | Heterocigoto MTHFR Hcys N | No |
| Tratamiento | No | No | No | HBPM | HNF | HBPM | HBPM | HBPM | No |

PERFIL CLÍNICO DEL INFARTO RENAL EN PACIENTE CON RIESGO TROMBÓTICO. REVISIÓN RETROSPECTIVA DE UN CENTRO

PO-103

L. Costilla, N. Fernández-Mosteirín, I. Parra, C. Gallegos, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, C. Salvador-Osuna, M. Torres, J.F. Lucía, D. Rubio-Félix

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La isquemia renal es una entidad rara cuya sintomatología es poco específica, siendo la etiología embólica la más frecuente. Dado el escaso número de episodios reportados el tratamiento puede oscilar entre cirugía, fibrinólisis y anticoagulación dependiendo de la experiencia de cada centro.

Objetivo: Revisar los casos de isquemia renal diagnosticados y tratados en nuestro hospital: clínica, diagnóstico, manejo terapéutico y evolución.

Caso 1: Varón 52 años fumador activo, EPOC, HTA, ateromatosis generalizada, isquemia crónica de EELL, angor hemodinámico, ex-consumidor de cocaína. Acude por dolor en hipocondrio derecho (D) irradiado a epigástrico y cuello que no cede con analgesia, náuseas y vómitos. Abdomen blando, doloroso a la palpación en flanco y fosa iliaca D, sin irritación peritoneal. Ecografía: riñones de tamaño y ecoestructura normal. AngioTAC: estenosis ateromatosa de rama principal de arteria renal D, zonas de hipoperfusión renal (infartos antiguos). Se desestima fibrinólisis y se inicia tratamiento anticoagulante oral.

Caso 2: Varón 53 años hipertenso, ingresa por dolor cólico en hipocondrio D de 13 horas de evolución y náuseas; abdomen blando, dolor a palpación en flanco D, sin irritación peritoneal, refractario a analgesia. TAC abdominal: extenso infarto renal D que afecta al tercio medio. Arteriografía: arteria renal principal permeable, riñón D con alteraciones de la perfusión en tercio medio. Trombofilia: anticoagulante lúpico positivo confirmado, probable síndrome antifosfolípido. Se realiza fibrinólisis y posteriormente tratamiento anticoagulante (heparina sódica seguida de acenocumarol por 3 meses).

Caso 3: Varón 84 años con ACXFA, HTA, IC y EPOC ingresa por dolor abdominal difuso de 11 días de evolución, náuseas y vómitos, sugestivo de colecistitis aguda complicada. Ecografía: inflamación vesicular, quistes corticales en riñón D. TAC abdominal: ateromatosis aortoilíaca severa, zona de hipoperfusión renal D del 35% e izquierda del 15%. Fue intervenido por colecistitis perforada, continuándose posteriormente con tratamiento anticoagulante.

Comentarios: Dada su baja frecuencia y sintomatología inespecífica, esta patología requiere un elevado índice de sospecha clínica y un diagnóstico precoz con el fin de disminuir la morbimortalidad. Es importante identificar factores de riesgo adquirido poco frecuentes (cocaína, anticuerpos antifosfolípido) que condicionan el manejo de la enfermedad. Tal y como refleja nuestra serie no existe un consenso claro sobre el esquema de tratamiento. Deberemos descartar esta entidad ante la coexistencia de factores de riesgo trombótico y dolor abdominal.

POLIMORFISMO 4G/5G (rs1799768) DEL GEN DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO 1 (PAI-1) Y CÁNCER ENDOMETRIAL. INFLUENCIA DE DICHO POLIMORFISMO EN LA EXPRESIÓN TISULAR DEL PAI-1

PO-105

L.A. Ramón, A. Braza-Boils, J. Gilabert-Estellés, M. Chirivella, F. España, J. Gilabert, A. Estellés

Centro de Investigación. Servicios de Ginecología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) es el principal inhibidor de la fibrinólisis pero también juega un importante papel en otros procesos como la proteólisis de la matriz extracelular y la adhesión y migración celular. Nuestro grupo de trabajo ha publicado que el polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1 parece asociarse con los niveles tisulares de PAI-1 y la gravedad del cáncer de mama. Además, se han asociado los niveles aumentados de PAI-1 con el riesgo de cáncer endometrial.

Objetivo: Evaluar el polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1 en un grupo de mujeres con cáncer endometrial y la influencia de dicho polimorfismo en la expresión de PAI-1 en tejido endometrial.

Métodos: El polimorfismo 4G/5G del gen del PAI-1 se evaluó mediante PCR-RFLP, en 418 mujeres (205 pacientes con cáncer endometrial y 213 controles). Además, se cuantificó la expresión del PAI-1 a nivel de mRNA, (mediante qRT-PCR) y a nivel proteico (mediante ELISA).

Resultados: La frecuencia del genotipo 4G4G y la presencia del alelo 4G fue significativamente mayor en pacientes que en controles (P=0,015 y P=0,026, respectivamente). Estas diferencias se mantuvieron al ajustar los grupos por edad e índice de masa corporal. En controles, las mujeres portadoras del genotipo 4G4G presentaron unos niveles tisulares de PAI-1 aumentados (P=0,014) en comparación con las portadoras del genotipo 5G5G. Por otra parte, los niveles tisulares de PAI-1 (tanto a nivel de mRNA como proteico) eran mayores en las mujeres con cáncer endometrial que en las del grupo control (P<0,001).

Conclusiones: La frecuencia del genotipo 4G4G y la presencia del alelo 4G fue significativamente mayor en las mujeres con cáncer endometrial que en el grupo control. Los niveles de PAI-1 parecen estar asociados con el polimorfismo 4G/5G del gen de PAI-1 en controles.

FIS P1080185, Red RECAVA RD06/0014/0004, Beca Fibrinólisis/Roche FETH 2009.

POLIMORFISMOS PROTROMBÓTICOS Y PROINFLAMATORIOS EN PACIENTES CON HISTORIA DE ABORTOS ESPONTÁNEOS O DE REPETICIÓN **PO-106**

A. García-Raso^{1,2}, V. Moreno^{1,3}, C. Miranda¹, C. Gorcea¹, G. Ene¹, R. Mata¹, I. Mahillo⁴, P. Llamas¹

¹Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ²Beca Fundación Conchita Rabago. ³Beca Fundación Española de Hematología y Hemoterapia. ⁴Servicio de Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

En los últimos años existe gran controversia en relación con la utilización de HBPM en mujeres con historia previa de abortos de repetición sin causa justificada u otras alteraciones vasculares gestacionales. Se debe a que en muchos estudios se habla de la posible asociación entre la existencia de defectos trombofílicos y el desarrollo de complicaciones obstétricas. Se han descrito múltiples etiologías que podrían ser causantes de estas complicaciones (endocrinas, anatómicas, genéticas, hematológicas e inmunológicas).

Objetivo: Estudiar la distribución de 9 polimorfismos protrombóticos y proinflamatorios en mujeres remitidas a la consulta de hematología por abortos espontáneos y de repetición.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 24 mujeres con edad media 34.1±7.1 (21-55) años. Todas ellas presentaron al menos una pérdida fetal. El 66.7% de las mujeres sufrieron abortos de 1.º trimestre, el 25% en el 2.º trimestre y el 8.3% habían tenido una pérdida fetal en el 3.º trimestre. El 52.8% presentaba antecedentes personales de trombofilia cuando acudieron a la consulta: 2 SAF, 1 PT20210A, 4 MTHFR (HM), 2 MTHFR (HM)+PT20210A, 1 FVLeiden (HT) y 2 déficit de PS. El 25% habían sufrido un evento trombótico previo sin antecedentes de trombofilia, el 75% restante no tenían historia trombotica previa. Se incluyó un grupo control de 100 mujeres sin historia trombotica. Los polimorfismos se estudiaron mediante PCR a tiempo real, PCR-RFLP o PCR. El análisis estadístico se realizó empleando STATA v.10.

Resultados: Al comparar la prevalencia de los polimorfismos entre el grupo de pacientes y controles se encontraron diferencias significativas en la distribución de los polimorfismos FVLeiden, PT20210A e IL6. Los resultados se recogen en la tabla.

Comentarios: El estudio está realizado en un grupo de mujeres con historia de abortos muy seleccionado, ya que más del 50% de las pacientes tenían una trombofilia de base, por lo que es explicable que resulte significativa la asociación con el FVLeiden y la PT20210A. De los polimorfismos proinflamatorios, solo resultó positivo la IL6. Sería interesante seguir investigando en esta línea en vistas a posible implicaciones terapéuticas.

| | % WT | % HT | % HM | OR |
|-----------------|-------|-------|-------|------|
| -174G/C IL6 | 54.17 | 37.50 | 8.33 | 2.15 |
| -511C/T IL1β | 41.67 | 54.17 | 4.17 | 0.69 |
| FVLeiden | 95.83 | 4.17 | - | 2.17 |
| G20210A/T | 87.50 | 12.50 | - | 2.9 |
| MTHFR | 84.17 | 29.17 | - | - |
| -46C/T EXII | 50.00 | 37.50 | 12.50 | 1.36 |
| Val384Leu EXIII | 58.33 | 41.67 | - | 1.66 |
| -348G/A TAFII | 62.50 | 33.33 | 4.17 | 0.87 |
| *VNTR IL1Ra | 54.17 | 45.83 | - | 1.4 |

Distribución de los diferentes polimorfismos en el grupo de mujeres con aborto. * En el caso de esta mutación se analizó la prevalencia del alelo mayoritario (6 repeticiones), frente al resto de alelos.

PRIMERA HETEROCIGOSIS COMPUESTA EN EL GEN SERPINC1 EN UNA FAMILIA CON DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA. IMPLICACIONES BIOQUÍMICAS, CONFORMACIONALES Y CLÍNICAS **PO-108**

I. Martínez-Martínez¹, P. Llamas¹, A. Miñano¹, M.E. de la Morena-Barrio¹, A.I. Antón¹, J. Navarro-Fernández¹, N. Bohdan¹, J. Padilla¹, J.L. López-Lorenzo², V. Vicente¹, J. Corral¹

¹Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. ²Servicio de Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

La deficiencia de antitrombina (AT) se asocia con elevado riesgo trombótico en heterocigosis y letalidad embrionaria si la deficiencia de este anticoagulante es completa. La mayoría de casos descritos hasta la fecha presentan una alteración en heterocigosis, y solo se han identificado 6 con deficiencia homocigota o hemocigota, todos ellos con mutaciones que afectan al sitio de unión a heparina (deficiencia tipo II). Describimos el primer caso de deficiencia de AT con heterocigosis compuesta. El probando, varón de 39 años, ingresó con trombosis venosa femoral bilateral y tromboembolismo pulmonar. La historia trombotica en la rama materna es destacada, con 5 miembros con episodios trombóticos venosos prematuros, incluida su madre con trombosis venosa espontánea y recurrente. La rama paterna no tiene relevante historia trombotica. El estudio de trombofilia sólo evidenció una deficiencia de AT: actividad anti-FXa del 51%. Los niveles antigénicos, determinados mediante ELISA, muestran valores del 75%, por lo que se diagnostica de deficiencia de AT tipo II. La inmunoelectroforesis cruzada con heparina es normal. El estudio molecular revela dos mutaciones puntuales en heterocigosis, responsables de los cambios A384S y S365L. La alteración A384S, AT Cambridge II, con bajo riesgo trombótico y efecto funcional restringido a la actividad anti-IIa, procede de la rama paterna, mientras que la mutación S365L, no descrita hasta la fecha, es de origen materno y afecta a un residuo altamente conservado en serpinas que se localiza en la hebra s5A, clave en movilidad del centro reactivo y estabilidad conformacional de la molécula. De hecho, en geles nativos se observa una banda de menor movilidad compatible con un dímero que no se encuentra estabilizado por puentes disulfuro. No se observa aumento de forma latente. A diferencia de la variante Cambridge II, el cambio S365L no hace que la proteína se comporte como sustrato. El análisis de actividad anti-IIa revela que la combinación de ambas alteraciones reduce significativamente la capacidad anticoagulante (A384S/S365L: 39.3%; WT/S365L: 50.2%; A384S/WT: 85%; WT/WT: 100%. WT: no mutado). Conclusiones. La nueva mutación S365L de la AT presenta novedosos efectos conformacionales y pérdida de función que se asocian con una severa clínica trombotica. La combinación de S365L y A384S en el mismo paciente, la primera heterocigosis compuesta descrita en el gen de AT, supone una significativa reducción de la capacidad anticoagulante, especialmente la actividad anti-IIa que justifica la severidad trombotica del paciente.

SAF2009-08993; Fundación Mutua Madrileña, RD06/0014/0039; 04515/GERM/06.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y TROMBOEMBÓLICAS EN MUJERES EMBARAZADAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO **PO-107**

I. Sánchez, G.D. Méndez de Paz, J.C. Hernández, N. Mulero, R. Campos, S. Garzón

Unidad de Hematología y Hemoterapia. Hospital del SAS de Jerez de la Frontera (Cádiz)

Introducción: La gestación es una condición trombogénica conocida. Cuando se asocia a trombofilia hereditaria el riesgo trombótico aumenta 5 ó 6 veces, así como la incidencia de complicaciones vasculares gestacionales (abortos, crecimiento intrauterino retardado, eclampsia, etc). Muchas de las recomendaciones de profilaxis y tratamiento se basan en extrapolaciones de la población no embarazada, estudios observacionales y opiniones de expertos, existiendo diferentes aproximaciones.

Objetivo: Analizar las características de las embarazadas remitidas a nuestra consulta por problemas de ETEV o complicaciones obstétricas, la presencia de trombofilia hereditaria, el tipo de profilaxis realizada y su resultado.

Pacientes y método: Analizamos retrospectivamente los datos de 63 pacientes embarazadas remitidas a nuestra consulta de hemostasia entre los años 2000 y 2010. Registramos la edad, presencia de trombofilia y tipo, motivo de consulta (ETEV/complicaciones obstétricas), profilaxis utilizada (heparina y/o AAS, ninguna), complicaciones y consecución de parto a término o no.

Resultados: Mediana de edad 32 años (22-39). El motivo de consulta fue: 28 problemas vasculares gestacionales (23 por abortos de repetición, 3 CIR, 1 preeclampsia, 1 eclampsia), 13 ETEV previa, 22 historia familiar. En 51 casos (81%) se detectó un estado de trombofilia: 13 FV Leiden heterocigoto, 18 déficit de proteína S, 7 mutación G20210A heterocigoto, 5 AAF, 2 mutación MTHFR y 6 déficit combinados. Se realizó algún tipo de profilaxis en 62 mujeres, mayoritariamente (57) con HBPM (dosis profiláctica en 49 y terapéutica 8, 52 desde el 1.º trimestre y 5 en el 3.º), 5 sólo AAS. En 11 mujeres se administraron ambas medicinas de forma simultánea y es 3 de forma alternativa. 7 mujeres sufrieron algún tipo de complicación relacionada con la HBPM (4 epistaxis, 3 alergia cutánea). De las 63 mujeres, 60 tuvieron un RN vivo y sano (58 partos a término y 2 pretérmino) y 3 aún son gestantes. 2 mujeres sufrieron un aborto en posterior gestación a pesar de la repetición del esquema terapéutico.

Conclusiones: La mayoría de mujeres eran portadoras de una trombofilia, siendo el factor V Leiden la predominante y presentaron algún episodio previo de ETEV o complicación obstétrica. La aplicación de profilaxis ajustada al riesgo ha conllevado a una gestación exitosa en el 100% de las mujeres, con tan sólo 2 RN pretérminos. Ello demuestra que el trabajo coordinado entre profesionales de ginecología y hematología se traduce en un importantísimo beneficio para las pacientes y sus hijos y produce un claro resultado en salud.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA: LA MISMA MUTACIÓN, FENOTIPOS DISTINTOS **PO-109**

T. Magalhães Maia, T. Seara Seivas, P. Martinho, T. Fidalgo, L.F. Araujo, R. Salvado, N. Martins, M.L. Ribeiro

Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

Fundamentos: La Púrpura Trombótica Trombocitopénica congénita (PTT) es una enfermedad rara, incidencia de 1:1000000, de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática (Ahm) y trombopenia, acompañadas frecuentemente de fiebre y alteraciones renales o neurológicas. Está asociada a la presencia de mutimorfos de muy alto peso molecular del factor de von willebrand (FvW), debidos a deficiencia de ADAMTS 13 (A13), asociada a mutaciones en el gen A13. El diagnóstico se fundamenta en el cuadro de Ahm y trombopenia, con bajos niveles de antígeno y actividad de la A13. Las manifestaciones hemorrágicas suelen aparecer a edades tempranas, sin embargo, el espectro clínico es variable e individuos con deficiencia severa de A13 pueden ser asintomáticos. La infusión de plasma suele ser efectiva en la crisis y en la profilaxis, pero otras terapéuticas, como el Factor VIII de pureza intermedia (8Y), se están imponiendo por presentar ventajas, como la disminución del riesgo de sobrecarga de volumen, de reacciones alérgicas o de transmisión de agentes virales. Ha sido demostrado que la subida de la actividad de A13 es similar con PFC y 8Y.

Objetivo: Presentar 3 casos de PTT congénita (PTC) con la misma mutación A13, su variabilidad fenotípica y su distinto manejo terapéutico y profiláctico.

Pacientes y Resultados: Se describen 3 casos clínicos, 2 niñas y 1 niño hermano de una de las niñas, con PTC asociada a la mutación A13 754 C>R en homocigotía, descrita por primera vez por nuestro grupo en 2 casos index independientes. Al diagnóstico se detectó actividad de A13 <5%, sin evidencia de inhibidor. En el caso 1 es posible tratar las crisis con PFC, en el caso 2 es necesaria terapéutica con 8Y. La frecuencia de las crisis en el niño no justifica terapéutica profiláctica. En la tabla 1 se describen las características clínicas, el tratamiento y la profilaxis.

Conclusiones: La PTC tiene una severidad heterogénea y suele presentarse en el periodo neonatal, o en los primeros años de vida. Los 3 casos clínicos que describimos tienen una actividad enzimática similar y son homocigotos para la misma mutación en el gen A13, sin embargo, presentan un curso clínico y necesidades terapéuticas distintas. De realzar que en los dos hermanos el número de crisis, la asociación a infección y las necesidades de profilaxis son totalmente distintos. Esto dos indican que los bajos niveles de actividad de A13 no suelen ser predictores del curso de la enfermedad y sugieren la existencia de un background genético aún desconocido responsable por la variabilidad clínica inter e intra familiar y, probablemente, por respuestas terapéuticas distintas.

Tabla 1: Características de los pacientes

| | CASO 1 | CASO 2* | CASO 3* |
|---|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| Sexo | F | F | M |
| Edad de presentación | Nacimiento | nacimiento | nacimiento |
| Edad de diagnóstico | 5 años | 5 años | 3 años |
| Edad actual | 20 años | 8 años | 6 años |
| ADAMTS 13 Actividad # | 0% | 1% | 1% |
| ADAMTS 13 Actividad # (familiares) | Madre 43% Padre 37% | Madre 51% Padre 54% | |
| Hiperbilirubinemia neonatal/ Tratamiento | Si/ Ext y fototerapia | Si/ fototerapia | Si/ fototerapia |
| Trombopenia neonatal | ND | Si (14x10 ⁹ /L) | Si (valor ND) |
| Curso de la PTT y n.º crisis desde el diagnóstico | 10 crisis asociadas a infecciones | Incontables crisis asociadas a no a infecciones | 3 crisis asociadas a infecciones |
| Terapéutica en la crisis | PFC | 8Y | 8Y |
| Profilaxis (actualmente) | PFC 2U 3/3 semanas | 8Y 1000 UI 3/3 semanas * | no |

ND no disponible, C caucasiano, Ext Exsanguineotransfusión, 8Y Factor VIII de pureza intermedia; PFC plasma fresco congelado; U unidades # ADAMTS 13 actividad- medida por collagen binding assay (normal 40-130%), * hermanos, * con terapéutica profiláctica con plasma mantenia crisis

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: COMPARACIÓN DE DOS TEST DIAGNÓSTICOS**PO-110**

E. Fernández Fernández, J.M. Martín Antorán, B. González Mena, E. Fernández Fontecha, O. Gutiérrez Pérez, L.J. García Frade

Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid

Fundamentos: El síndrome antifosfolípido es un proceso autoinmune asociado a trombosis venosa o arterial y/o pérdidas fetales recurrentes. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y analíticos. Son necesarios test de alta sensibilidad por sus implicaciones clínicas, y altamente específicos para evitar tratamientos innecesarios.

Objetivo: Analizar los resultados obtenidos por dos métodos diagnósticos en una serie de pacientes con TTPa alargado.

Métodos: Se estudiaron una serie de 20 pacientes remitidos por TTPa alargado, estudio de trombofilia o morbilidad obstétrica, con edades entre 7 y 79 años, y relación hombre/mujer 1:4. En todos se realizaron test coagulativos. Se utilizó un sistema ACL-9000 para determinación de TTPa, TTPa tras prueba de mezclas, LAC-screen, LAC-confirm, y un equipo STA-COMPACT para la determinación de PTT-LA, DRVV-screen, DRVV-confirm y Staclot-LA. Se analizó la actividad de diferentes factores de coagulación para descartar déficit específico de algún factor, o detectar inhibidores específicos. También se llevaron a cabo determinaciones antigénicas, por métodos de ELISA, de anticuerpos antifosfolípido (anti-Cardiolipina, anti-Beta2-GPI y anti-Protrombina), utilizando un equipo Triturus.

Resultados: Tras aplicar las diferentes técnicas de screening de anticoagulante lúpico, ambos test (TTPa y PTT-LA) presentaron una sensibilidad del 94%. En cuanto a los test de confirmación, aplicando el método LAC s/c, la sensibilidad fue del 67%, con una especificidad del 100%. Al combinar los dos test confirmatorios: DRVV- s/c y Staclot-LA, los resultados arrojaron una especificidad del 100% y una sensibilidad del 94%, superando el test confirmatorio LAC s/c. Se establecieron valores pronósticos: con los test clásicos (TTPa, LAC screen, LAC-confirm) el VPP era 100%, con 8 falsos negativos (VPN 25%). Aplicando los test: PTT-LA, DRVV -s/c, y Staclot-LA, el VPP era de 100%, con un sólo falso negativo (VPN 66,7%).

Los anticuerpos anticardiolipina se positivizaron (≥ 15 MPL o GPL) en un 60% de las muestras alcanzando títulos de 40 MPL o GPL, 9 de los 20 casos. Se detectaron anticuerpos anti-B2-GP-I en el 45% de los casos y anticuerpos anti-protrombina, en un solo caso.

De los 18 pacientes en los que se detectó actividad antifosfolípido, 8 desarrollaron clínica de SAF (44%). El 50% de ellos debutaron con trombosis venosa profunda y el 38%, con pérdidas fetales recurrentes. En un caso el paciente presentó ambas manifestaciones clínicas.

Conclusiones: La combinación de los test PTT-LA, DRVV- s/c y Staclot-LA obtiene una mayor sensibilidad, especificidad y VPP en el diagnóstico de SAF, obteniendo asimismo, una mayor relación clínico-analítica.

TRATAMIENTO CON ANTIVITAMINAS K EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR. ¿CUÁNTO CUESTA PROVEERLO?**PO-112**

P. Llamas, E. Askari, S. Sánchez, R. Mata, E. Prieto, M.A. Sáenz, J. Outeiriño

Servicio de Hematología y Hemoterapia. IIS Fundación Jiménez Díaz. UAM. Madrid

El tratamiento con antivitaminas K es una opción terapéutica muy extendida en pacientes con FA patología de prevalencia elevada en la tercera edad. Dada las características de este tratamiento, los pacientes requieren controles periódicos. La llegada al mercado de los nuevos anticoagulantes orales, supondrán un importante cambio en el enfoque del tto pero también pueden incrementar el gasto si se generaliza su uso de modo indiscriminado. Esto nos lleva a plantear la necesidad de acercarnos con mas detalle a las características reales de nuestra población de pacientes, con el fin de analizar si el empleo de recursos está siendo el adecuado (tanto desde el punto de vista clínico como económico).

Objetivo: Realizar una aproximación a las características y consumo de recursos sanitarios de un grupo de pacientes con FA en tratamiento con antivitaminas K en la consulta de anticoagulación (ACO).

Métodos: Análisis descriptivo del uso de recursos invertido en el control del tratamiento de la ACO mediante INRatio (Movaco) en pacientes con FA.

Resultados: El servicio de Hematología de FJD en Madrid realiza control centralizado de la ACO mediante punción capilar al 100% de sus pacientes con una dedicación diaria de 1 facultativo, 2 DUEs y 1 auxiliar de enfermería. En el último año se atendieron 1.279 pacientes con fibrilación auricular (edad media=85,9±6; 54,5% mujeres) que generaron un total de 17.424 visitas (72% del total de visitas del Servicio). Del total de visitas el 55% estaban dentro de rango de INR entre 2-3. Treientos sesenta pacientes tenían un año completo de seguimiento con AVK. De ellos, la media de visitas por paciente ha sido de 17,8±4 y la mediana de 17 (rango: 8-35). Si el coste unitario del control asciende a 11,1€(ref.1) en 2009, el coste directo anual de monitorización de estos pacientes con FA tiene un coste medio de 197,6 €. Si el precio del fármaco es 0,03 €/mg y el consumo medio por paciente es de 13,6±6 mg/semana, el coste anual medio por paciente es de 22€ adicionales.

Conclusión: Los AVK, son actualmente la mejor opción terapéutica en la prevención de fenómenos tromboembólicos para pacientes con FA de alto riesgo. Pero la necesidad de controles periódicos, y la asociación de su uso con un riesgo de morbi-mortalidad por sangrado no despreciable, incrementa enormemente el gasto sanitario. Es por ello necesario realizar estudios clínicos y económicos con el fin de realizar una adecuación riesgo-beneficio entre la administración de dichos fármacos y la abstención terapéutica, de cara a que la introducción de las nuevas alternativas terapéuticas se realice de modo racional, para aquellos casos en los que esté realmente indicado.

Referencias:

- (1) Cea-Calvo, L et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. Rev. Esp. Cardiol 2007.
- (2) Navarro JL et al Rev Admin Sanit 2008. 11,1€ en precios 2009 (INE).

SÍNTESIS DE TXA2 EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCACEST) TRATADOS CON ASPIRINA Y CLOPIDOGREL: INFLUENCIA SOBRE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA**PO-111**

I. Madrid López, J. Vallés, A. Moscardó, A. Latorre, M.P. Fuset, M. Ruano, J. Bonastre, M.ªT. Santos

Centro de Investigación y Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Las recomendaciones clínicas actuales indican asociar clopidogrel al tratamiento con aspirina en el SCA. La diana farmacológica de la aspirina es la inhibición de la síntesis de tromboxano A2 (TXA2), aunque una elevada proporción de pacientes con SCACEST tratados sólo con aspirina no alcanzan una inhibición adecuada del TXA2 (1). El objetivo de este estudio es valorar la prevalencia de la inhibición insuficiente de TXA2 (<95%) en pacientes con SCACEST y doble tratamiento antiplaquetario con aspirina y dosis de choque de clopidogrel, así como su influencia sobre la reactividad plaquetaria.

Métodos: Se ha estudiado la función plaquetaria dentro de las primeras 48 h de aparición del evento (23±14) y después de la administración de aspirina (15±6) en 83 pacientes con SCACEST (hombres/ mujeres (62/21); edad 64±13) ingresados en la UCI. El tratamiento consistía en una dosis de choque de clopidogrel (300mg) asociada a aspirina (100-500mg). Se estudió: la agregación inducida por ácido araquidónico (AA, 1 mM), ADP (1,5-20µM), epinefrina (5µM), TRAP (15µM), U46619 (1µM) y colágeno (1µg/ml); la síntesis de TXA2, liberación de serotonina (14C-5HT) y reclutamiento plaquetario inducidos por colágeno (1µg/ml) (1); PFA-100 y VerifyNow (ASA assay). La síntesis de TXA2 se evaluó también en 70 sujetos normales sin aspirina.

Resultados: Se encontró que 25/83 (30%) de los pacientes presentaron una inhibición insuficiente de la síntesis de TXA2 (<95% respecto a los normales sin aspirina). Esto se asoció a una marcada elevación de la agregación al colágeno, epinefrina y al AA (p<0.001). No se observaron variaciones en la agregación al ADP, TRAP o U46619 mediados por el nivel de TXA2. El reclutamiento plaquetario y la liberación de 14C-5HT fue de 2,2-2,5 veces superior en los pacientes con una inhibición inadecuada del TXA2 (p<0.005). Los tiempos de oclusión del PFA-100 con colágeno-epinefrina mostraron un acortamiento en los pacientes con mal control de TXA2 (176 vs 119 sec; p<0.001). En un subgrupo de los pacientes (n=26) se usó el sistema VerifyNow Aspirin, demostrando que 6/26 (23%) tenían ≥ 550 ARU, niveles considerados como de mal control de aspirina.

Conclusión: La síntesis de TXA2 inducida por colágeno en los pacientes con SCACEST es muy prevalente (30%) a pesar de la doble antiagregación, lo que está asociado a una hiperfunción plaquetaria y probable aumento del riesgo trombótico. La correcta inhibición del TXA2 es esencial en estos pacientes.

FIS07/0463/MMA2006/RenevasRD06/0026. 1 Valles et al. Am J Cardiol. 2007;99 :19-25.

TRATAMIENTO DE HEMATOMA DEL PSOAS, HEMORRAGIA RETROPERITONEAL Y DE PARED ABDOMINAL EN UN PACIENTE CON DÉFICIT CONGÉNITO GRAVE DE PROTEÍNA C**PO-113**

G. Plumé, S. Hayat, F. Querol, Y. Mira, F. Ferrando, M.T. Contreras, A. Cid, S. Pérez, J.A. Aznar

*Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

Introducción: Los pacientes adultos con déficit grave de proteína C precisan anticoagulación oral (ACO) con INR en rangos terapéuticos altos (INR > 3,5) para evitar la aparición de episodios trombóticos. Esto, junto con la duración a largo plazo de la ACO condiciona un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas graves. No hay evidencia de calidad sobre el manejo de estos pacientes cuando presentan hemorragias graves inabordablemente terapéuticamente en los que durante un largo periodo de tiempo no se puede reintroducir la ACO a dosis altas.

Caso clínico: Varón de 27 años remitido a nuestro Hospital con el diagnóstico de hemATOMA retroperitoneal. Al nacimiento presentó ceguera y episodios de púrpura fulminans con coagulopatía de consumo siendo diagnosticado de déficit de proteína C grave doble heterocigoto (proteína C < 1%). Preciso trasfusión de plasma fresco (PF) cada 48 h hasta los 18 meses de edad, momento en que se inició la ACO. Para evitar la aparición de lesiones cutáneas trombóticas ha sido necesario mantener el INR entre 4 y 5. En los últimos años 1 a 3 episodios/año de lesiones cutáneas coincidiendo con INR < 3 resueltas en < 24 h con PFC. Nunca complicaciones hemorrágicas a pesar del alto grado de ACO. El paciente comenzó espontáneamente con dolor abdominal y en miembro inferior derecho. INR 6,36 y disminución rápida de Hb hasta 8,1 g/dL. Se transfundió PFC y se remitió a nuestro Centro. Hipoestesia de L2 y déficit muscular BM 1/5. TC abdominal: hemATOMA de psOas ilíaco de 10x9x4,5 cm, de pared abdominal y espacio perirenal derecho que desplazaba riñón, perihepático y pelvis. Síndrome febril con urocultivo positivo para Enterococcus faecalis por lo que recibió antibioterapia con remisión completa. Se administró proteína C iv (Ceprotin®) a dosis de carga de 50UI/Kg. Previamente a la infusión desarrolló una lesión cutánea eritemato-violácea en escroto similar a las presentadas en otras ocasiones. Proteína C post-infusión: 49,8%. Se siguió con dosis de 19 UI/Kg/8 h. Las lesiones cutáneas se extendieron a muslo y costado derechos lo que obligó a aumentar la dosis a 25 UI/Kg/8 h 2 días (proteína C valle: 51,5%). Posteriormente se ajustó la dosis de proteína C según la evolución de lesiones cutáneas y niveles de proteína C, de 13 a 32 UI/Kg/8 h para alcanzar niveles valle > 50% si existían lesiones cutáneas y de > 25% como mantenimiento. Los D-dímeros aumentaron con la aparición de las lesiones cutáneas y se normalizaron con su resolución. Recibió enoxaparina a dosis profilácticas (primeros 20 mg/día y luego 40 mg/día). Se realizaron TC de control seriados. A los 21 días por disminución de tamaño del hemATOMA y ascenso de la Hb se aumentó la dosis de enoxaparina a 30 mg/12 h 4 días y posteriormente a 40 mg/12 h (anti-Xa 0,7 UI/ml) disminuyendo la dosis de proteína C a 13 UI/Kg/12 h sin aparición de lesiones cutáneas (proteína C valle: 10,5%). Al mes un nuevo TC mostró disminución de tamaño del hemATOMA del psOas (8x7x4 cm) con desaparición del resto de colecciones hemáticas abdominales por lo que siguió tratamiento ambulatorio.

Conclusión: En pacientes con deficiencia grave de proteína C y con hemorragia grave que requiere suspensión de ACO a medio-largo plazo, la administración de proteína C y HBPM supone una alternativa eficaz hasta la reintroducción de ACO a dosis altas.

TROMBOFILIA CONSTITUCIONAL EN MUJERES CON TROMBOSIS VENOSA ASOCIADA A LA INGESTA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

PO-114

M. Collado, A. García Avello, J.M. Cesar

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Objetivo: Existe un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso asociado a anticonceptivos orales. Hemos realizado una revisión sobre las trombofilias constitucionales detectadas en estas pacientes.

Material y métodos: Se recogieron los datos epidemiológicos de 152 mujeres entre 14 y 51 años que han desarrollado una enfermedad tromboembólica venosa (ETE) estando en tratamiento con anticonceptivos orales (ACO). En todas se realizó un estudio para detectar una trombofilia constitucional incluyendo proteínas C (PC) y S (PS), Antitrombina (AT), Fc V Leiden (FVL) y Protrombina 20210A (PT20210A).

Resultados: El 36,8% de las mujeres con trombosis asociada a ingesta de ACO tenían antecedentes familiares (AF) de ETEV. La incidencia global de trombofilia fue del 33,5%, pero se detectó con mayor frecuencia ($p < 0,0001$) en las mujeres con AF (52,9%) que en las que carecían de AF (28,0%). El tipo de trombofilia más frecuente fue el FVL (29 casos), seguido de PT20210A (19 casos), PC (8 casos), y PS y AT (1 caso). Hubo 4 casos dobles heterocigotos con déficit PC y PT20210A, 1 caso con déficit PC y FVL, y 3 casos con FVL y PT20210A. También se detectaron 3 casos homocigotos de Factor V Leiden. Globalmente se consideró que un 42% de las mujeres tenían una trombofilia severa.

La media de edad de la primera trombosis fue de 29,3 años. El riesgo de recidiva en el grupo de mujeres con trombofilia fue de 38,8%, y la mediana del segundo evento fue de 37,6 años.

La localización más frecuente fueron los miembros inferiores (95 casos), seguida de la tromboembolismo pulmonar (32 casos), trombosis venosa superficial (17 casos), trombosis de senos cerebrales (11 casos), trombosis de la vena central de la retina y miembros superiores. La incidencia de una trombofilia constitucional entre estos grupos osciló entre el 41,1% (trombosis venosa superficial) y 36,3% (trombosis en miembros inferiores) sin diferencias significativas entre ellos. Se encontraron factores de riesgo trombotico (cirugía, traumatismo e inmovilización) en el 14% de los casos. El 80,9% de las mujeres eran fumadoras.

Conclusiones: La posibilidad de detectar una trombofilia en mujeres que desarrollan ETEV durante un tratamiento con ACO es alta, especialmente si tienen AF de trombosis. Este dato parece un buen marcador de riesgo trombotico y podría considerarse para asesorar la realización de estudios de trombofilia previos a un tratamiento con ACO.

TROMBOFILIA Y EMBARAZO: UTILIDAD DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN LA PREVENCIÓN DE LA ETEV Y EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

PO-116

C. Miranda¹, R. Mata¹, E. Askari¹, O. Martínez², M. Alvaro², S. Sánchez¹, I. Mahillo¹, E. Prieto¹, M.A. Pérez¹, J.L. López Lorenzo¹, C. Soto¹, C. Blas¹, E. Vizcarra¹, P. Llamas¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Ginecología. IIS Fundación Jiménez Díaz. UAM, Madrid

Introducción: Dentro del campo de la trombosis y la mujer embarazada se pueden diferenciar dos áreas, una sobre el tratamiento/profilaxis de la trombosis en el embarazo, y otra sobre las complicaciones obstétricas asociadas (CVG).

Objetivo: 1) Estudio de trombofilia en un grupo de pacientes embarazadas remitidas a consulta por diferentes motivos; 2) Analizar la profilaxis antitrombótica instaurada y evolución del embarazo.

Pacientes y métodos: Desde 1-2008/5-2010 se han remitido a nuestra consulta 503 ptes para estudio y seguimiento de ETEV. De este grupo, 61 (12%) mujeres estaban embarazadas. La edad media era 34,9±4,2 años (r:26-45). Se hicieron dos grupos en función del motivo de consulta. El Grupo 1, n=35 (57,4%) (historia trombofilia-trombosis sin CVG) que incluía: (a) antecedente personal de trombofilia 42,6% (26); (b) antecedente personal de trombosis 8,2% (5); (c) antecedente familiar de trombofilia o trombosis 6,5% (4). El Grupo 2 n=26 (42,6%) (CVG); (d) antecedentes de abortos de repetición (=2) en el primer y segundo trimestre 27,9% (17); (e) pérdida fetal en el tercer trimestre 6,5% (4); (f) fallo de fecundación in vitro 8,2% (5). A todas se les realizó estudio de trombofilia. En función de los factores de riesgo trombotico, se instauró tuto antitrombotico con HBPM. Se realizó seguimiento durante el embarazo y postparto. El análisis estadístico hizo con el programa Stata v.10.

Resultados: Del grupo global de embarazadas (1+2), 29,5% (18) no tenían trombofilia y 70,5% (43) si: 32,6% (14) portadoras de FV Leiden, 23,2% (10) de la PT20210A, 11,6% (5) déficit de PS; déficit de PC, 4,6% (2); déficit de AT, 4,6% (2); homocigotas C677T MTHFR, 16,3% (7) y SAE 6,9% (3). La distribución de la trombofilia en el Grupo 1 y 2 figura en la tabla. Un 78,7% (68,6% del grupo 1 y 61,5% del grupo 2) recibió HBPM y un 60,4% la inició en el primer trimestre. Los regímenes de HBPM utilizados figuran en la tabla. Un 83,3% (30) de los recién nacidos no tuvo complicaciones, un 11,1% (4) presentó bajo peso al nacer, un 2,8% (1) sufrimiento fetal y 2,8% (1) circular al cuello. Ninguna pte en tratamiento con HBPM desarrolló trombosis en el seno del embarazo ni puerperio. Tuvieron pérdidas fetales 8,2% (5), 2 en el primer trimestre (no HBPM), 2 en el segundo (malformaciones fetales) y 1 en el tercero (FV Leiden+HBPM).

Conclusiones: Un porcentaje elevado de las embarazadas acuden a consulta por CVG (42,6%). Las trombofilias más prevalentes fueron el FV Leiden y la PT20210A, asociándose esta significativamente con el grupo de CVG. El tuto con HBPM en pacientes de riesgo trombotico ha sido eficaz. En el caso del grupo con CVG en pacientes con trombofilia, el uso de HBPM es más controvertido, aunque en nuestra serie hemos obtenido buenos resultados.

| | Grupo 1 (n=35) | Grupo 2 (n=26) | P |
|----------------------|----------------|----------------|------|
| FV Leiden | 25,7% (9) | 19,2% (5) | ns |
| PT20210A | 8,6% (3) | 26,9% (7) | 0,05 |
| Déficit Antitrombina | 5,7% (2) | 0 | ns |
| Déficit Proteína S | 2,8% (1) | 3,8% (4) | ns |
| Déficit Proteína C | 5,7% (2) | 0 | ns |
| SAE | 5,7% (2) | 3,8% (1) | ns |
| MTHFR homocigoto | 11,4% (4) | 11,5% (3) | ns |
| No trombofilia | 34,2% (12) | 23,1% (6) | ns |
| Tto antitrombotico | | | |
| HBPM | Grupo 1 | Grupo 2 | |
| Profiláctica | 42,8% (15) | 61,5% (16) | |
| Intermedia | 11,4% (4) | 0 | |
| Terapéutica | 14,3% (5) | 0 | |
| No HBPM | 31,4% (11) | 38,5% (10) | |

TROMBOFILIA Y ABORTOS DE REPETICIÓN

PO-115

A.I. Gallardo, I. Caparrós, S. de la Torre, G. Sánchez, M. Cerdá, R.L. Entrena, A. Rosell, R. García Sánchez, A. Campos, R. García-Delgado, M.P. Queipo de Llano, I. Pérez, M.J. Moreno, G. Ramirez, S. del Castillo
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción y objetivo: Durante el embarazo y postparto existe un estado de hipercoagulabilidad adquirido que aumenta el riesgo trombotico y éste se puede ver agravado por la presencia de una trombofilia. Las complicaciones vasculares gestacionales (CVG) o complicaciones obstétricas asociadas a trombosis comprenden pérdidas fetales, pre-eclampsia, abruptio placentae y retraso de crecimiento intrauterino. La reducción de la perfusión placentaria debido al aumento de fibrina, trombosis de las venas uterinas y placentarias, la disfunción de los trofoblastos, junto a un estado de hipercoagulabilidad, materno o fetal, puede conllevar al desarrollo de las CVG. El objetivo de este estudio es describir las características de mujeres con historia de abortos de repetición.

Material y método: Desde Mayo de 2008 hasta Abril de 2010 se analizaron un total de 41 mujeres con ≥2 abortos espontáneos. En los estudios de trombofilia se incluyó estudio mutacional (protrombina G20210A y factor V Leiden), resistencia a la proteína C activada (RPCa), antitrombina III, proteína S, proteína C, homocisteína, Ac antifosfolípidos y además, determinación de vitamina B12 y ácido fólico.

Resultados: La edad media fue 33,8 años (rango 21-40). Del total de mujeres: 23 (57,5%) presentaron 2 abortos, 9 (20%) 3 abortos, 5 mujeres (12,5%) 4 abortos y 4 (10%) 5 abortos. El 80% de estas mujeres no había conseguido embarazo a término previo. En cuanto al estudio de trombofilia, 26 mujeres (65%) tuvieron un estudio normal, mientras que 35% presentaron alguna alteración: 2 heterocigotas para la mutación G20210A del gen de la protrombina, 2 pacientes con factor V Leiden heterocigoto, 3 síndrome antifosfolípido, 2 déficit proteína S, un déficit antitrombina III y una paciente con positividad para G20210A heterocigota más déficit de proteína S. Además se detectaron 3 déficits de vitamina B12. También se detectó un 27,5% (11 casos) con antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica o abortos de repetición.

Conclusiones: Podemos observar que la incidencia de trombofilia de laboratorio es alta (35%), pero bastante menor que lo observado en la literatura, debido probablemente a que no hemos tenido en cuenta la mutación C677T MTHFR, cuya prevalencia es muy alta en la población general. Los resultados obtenidos parecen sugerir que una causa importante de abortos de repetición podría ser la existencia de un estado protrombotico, tanto en el caso de las gestantes con trombofilia conocida, como en aquellas en las que no se puede demostrar esta condición, por lo que habrá que seguir investigando otros factores añadidos que, junto a la trombofilia y al propio embarazo, conlleven a ese estado de hipercoagulabilidad.

TROMBOFILIA Y GESTACIÓN EN LA REGIÓN DE MURCIA

PO-117

F. García-Candel, V. Cabañas-Perianes, E. Salido-Fierrez, F. Labbadia, M. Moreno-Moreno, C. Funes-Verá, M.J. Majado, J.M. Moraleda, A. Morales
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Objetivos: Los estudios de trombofilia se han convertido en una práctica frecuente en mujeres con abortos de repetición. Las alteraciones trombofílicas se han relacionado con abortos de repetición y con complicaciones obstétricas. Son varias las alteraciones relacionadas, siendo las más frecuentes la mutación A1691G (Factor V Leiden) y la mutación G20210A del gen de la protrombina. Pretendemos describir los casos de gestantes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en relación o no con la gestación y/o abortos de repetición y/o complicaciones obstétricas que hemos seguido durante 2007-2009.

Pacientes y métodos: Hemos seguido a 21 gestantes, con una mediana de edad de 34 años (rango 20-39) con antecedentes de abortos, complicaciones obstétricas o trombosis venosa profunda (TVP) durante gestación o previamente; y a las que se había realizado previamente un estudio de trombofilia básico con detección de: Anticoagulante lúpico (según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)), anticuerpos Ig G e Ig M anticardiolipina, anticuerpos Ig G e Ig M anti beta2 GPI, AT III, Proteína C, Proteína S, FVL y G20210A, y Homocisteína plasmática). Según el tipo de trombofilia, antecedente personal y episodio trombotico, recibieron profilaxis o tratamiento antitrombotico durante la gestación o durante el puerperio.

Resultados: 47,7% de las pacientes presentaban antecedentes de abortos (mediana de 3 (rango 1-4), de las que el 80% presentaron abortos precoces y el 20% tardíos. 9,5% presentaban TVP durante gestación como primer episodio trombotico. 14,2% tenían antecedentes de enfermedad tromboembólica fuera del embarazo. 14,2% tenían antecedentes de complicaciones obstétricas. 38% siguieron profilaxis durante gestación y puerperio, 28,5% profilaxis durante puerperio y 19% tratamiento durante gestación y puerperio. Tipo de trombofilia: 38% FVL heterocigoto, 14,2% G20210A heterocigoto, 4,7% mutación homocigota del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa con hiperhomocisteinemia, 9,5% SAE, 9,5% déficit de proteína C, 4,7% déficit de proteína S. Todos los casos presentaron parto vaginal normal, excepto 1 caso que precisó cesárea programada por preeclampsia.

Conclusión: Todas las gestaciones en profilaxis antitrombótica llegaron a término y sólo 1 de ellas presentó complicaciones en el tercer trimestre que precisaron cesárea electiva. La alteración más frecuente en la población estudiada fue la presencia de Factor V Leiden heterocigoto, como corresponde con los datos epidemiológicos publicados, y las principales alteraciones correspondieron a abortos precoces, siendo una minoría los tardíos y complicaciones obstétricas.

TROMBOSIS AURICULAR ASINTOMÁTICA COMO HALLAZGO CASUAL EN PACIENTES ANTICOAGULADOS: APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PO-118

E. Panizo Morgado, A. Iglesias del Barrio, F.J. Parra, J. Almendral, D. García Belmonte, A. Arruga Manzano, F.J. Parra, J. Almendral, J. Pérez de Oteiza
Servicios de Hematología y Cardiología. Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Universidad CEU San Pablo. Madrid

Introducción: La embolia de origen cardíaco es una importante causa de morbi-mortalidad. Con el desarrollo de la ecocardiografía transesofágica (ETE) se ha logrado valorar de forma más eficiente posibles fuentes embolígenas. El empleo creciente de esta técnica está dando lugar al hallazgo ocasional de trombososis en la orejuela de la aurícula izquierda (OAI), cuyo manejo es controvertido y en ocasiones complejo.

Material y métodos: Entre noviembre de 2009 y marzo de 2010, 6 pacientes (5 hombres, mediana de edad 51 años) fueron derivados a la consulta de Hematología del Hospital Universitario Madrid Sanchinarro con el diagnóstico de trombososis en OAI de evolución tórpida a pesar de recibir tratamiento con antivitaminas K (AVK) y/o antiagregantes (AA). Los 6 pacientes fueron diagnosticados mediante ETE. El motivo por el que fueron sometidos a un ETE fue en 5 pacientes la exclusión de trombososis intracardíacas previa a la realización de cardioversión eléctrica por arritmia cardíaca (4 fibrilación auricular y 1 flúter auricular) y 1 para valorar el origen cardíaco de una embolia sistémica.

Resultados: El manejo de los 6 pacientes consistió en sustituir su tratamiento convencional (5 AVK, 1 AA), por Heparina de bajo peso molecular (HBPM), durante un tiempo variable (1 – 3 meses). De los 5 pacientes que recibían AVK, 3 habían presentado en al menos una ocasión un INR infraterapéuticos, en los meses previos a la consulta en Hematología. En 3 pacientes se realizó estudio de hipercoagulabilidad, presentando el 100% hiperhomocisteinemia, por lo que se les inició tratamiento con ácido fólico. La respuesta fue evaluada por ETE. En 1 paciente el trombo se resolvió, en 3 pacientes disminuyó más de un 50%, en 1 la disminución fue menos del 50% y 1 aún está pendiente de la evaluación. Durante el seguimiento de estos pacientes ninguno presentó ningún evento cardioembólico.

Conclusiones: La presencia de trombososis en OAI es un motivo de consulta creciente en Hematología. Aunque no existe consenso en su manejo, el tratamiento con HBPM parece ser una opción terapéutica segura y eficaz. Una inadecuada anticoagulación (INR infraterapéuticos) parece contribuir a su desarrollo. La realización de estudios de trombofilia en estos pacientes puede ser útil a la hora del manejo terapéutico.

TROMBOSIS DE VENA CAVA SUPERIOR: ETIOLOGÍA, FACTORES PRONÓSTICOS Y TRATAMIENTO

PO-120

N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, M. Torres, M. Guillén, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, L. Costilla, I. Parra, C. Gallegos, J.F. Lucía, D. Rubio-Félix

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La obstrucción de la vena cava superior (VCS) presenta como etiología más frecuente las neoplasias malignas (75%) fundamentalmente de pulmón. Las causas benignas más comúnmente asociadas son la fibrosis y granulomatosis mediastínica y la compresión extrínseca por aneurismas de aorta descendente. En ocasiones la obstrucción parcial o completa del flujo a través de la VCS puede desembocar en un síndrome de VCS (SVCS) caracterizado por la tríada: edema en esclavina, cianosis facial y EESS y circulación colateral tóraco-braquial. El tratamiento (sintomático y etiológico) incluye abordajes médicos (fibrinólisis y anticoagulación) y radiología intervencionista con la colocación de stents autoexpandibles.

Objetivo: Analizar la etiología, características clínicas, terapéuticas y supervivencia (SV) de los pacientes que han presentado trombososis de VCS y recibido tratamiento anticoagulante en nuestro centro Enero 2006 a Febrero 2010.

Pacientes y métodos: Se revisaron las historias clínicas de pacientes con trombososis de VCS que han requerido anticoagulación en nuestro centro en los últimos cuatro años. Se analizaron parámetros demográficos, características clínico-etiológicas, diagnósticas y terapéuticas.

Resultados: De los 6990 pacientes que requirieron inicio de anticoagulación 9 pacientes (0,13%) (7 varones / 2 mujeres) fueron diagnosticados de trombososis de VCS, con una mediana de edad al diagnóstico de 56 años (extremos: 40-73). En 4 de los 5 casos con neoplasia asociada el diagnóstico fue realizado simultáneamente, el paciente restante presentó TVCS durante el tratamiento quimioterápico (QT). Todos recibieron tratamiento anticoagulante en alguna de sus modalidades, así como QT o abordaje intervencionista según la indicación. 4 de los 9 pacientes (44,4%) fallecieron a lo largo de la evolución. La mediana de supervivencia en los pacientes fallecidos (F) fue de 13 semanas (extremos: 12-48). Las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas se describen en la siguiente tabla.

Conclusiones: En nuestra serie el porcentaje de trombososis de VCS asociado a patología neoplásica es inferior al referido en la literatura. No debemos por tanto, obviar las causas benignas a la hora de su diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta además que el síndrome de VCS puede tratarse de una urgencia médica. La asociación trombososis VCS y neoplasia, parece que confiere una peor pronóstico y supervivencia acortada en estos pacientes. Además del tratamiento de la patología de base y anticoagulación con o sin fibrinólisis, el arsenal terapéutico incluye la colocación de stent autoexpandibles que colaboran en controlar la sintomatología de la enfermedad.

| Sexo | Edad | Etiología | Síntomas | SVCS | Diagnóstico | Tratamiento | F |
|---------|------|--------------------------------------|-----------------------|------|------------------|----------------|----|
| 1 Varón | 64 | Marcapasos | Disnea | No | TAC | HBPM | Si |
| 2 Mujer | 40 | Ca. Mama estadio IV | Edema ESD | Si | TAC | HBPM+ACO | No |
| 3 Mujer | 53 | Ca. Microcítico pulmón | Disnea y disfonía | No | TAC | HBPM+ACO | Si |
| 4 Varón | 62 | Adenoca. Pulmón | Disnea | No | Rv Torax, TAC | HBPM+ACO | Si |
| 5 Varón | 73 | Ca. Microcítico pulmón | Edema facial | No | TAC, Flebografía | HNF+ACO | Si |
| 6 Varón | 56 | DAI | Edema Disnea Cianosis | Si | TAC | ACO+STENT | No |
| 7 Varón | 50 | Ca. Microcítico pulmón | Edema Disnea | Si | TAC | HBPM | No |
| 8 Varón | 69 | Acceso Vascular Yugular Hemodialisis | Edema ESD | Si | AngioRMN | HBPM+STENT | No |
| 9 Varón | 43 | Aneurisma Tronco braquiocefálico | Edema Disnea Cianosis | Si | TAC | HNF+ACO +STENT | No |

TROMBOSIS DE LOCALIZACIÓN INUSUAL EN EXTREMIDADES SUPERIORES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO

PO-119

B. Soria, N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, N. Padrón, A. Godoy, F. Sevill, M. Guillén, M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, M. Torres, D. Rubio

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Las trombososis venosas profundas de miembros superiores (TVMS) son infrecuentes: un 1-4%. Parece existir evidencia acumulada sobre el papel de los defectos en la coagulación: déficit de proteína C y S (PC), anticuerpos antifosfolípido (AAF), homocisteína, o mutaciones como: FV Leiden o G20210A de la protrombina, en su patogénesis.

Objetivo: Analizar las características clínicas de los pacientes que desarrollan TVMS, así como los factores de riesgo, congénitos o adquiridos que las favorecen. Analizar la tasa de incidencia de retrombososis en dichos pacientes.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de las características epidemiológicas, clínicas y factores de riesgo de los pacientes que han sufrido un episodio de TVMS (yugular, subclavia, axilar, etc) desde Mayo de 2002 a 2008 en nuestro centro y realización de estudio de hipercoagulabilidad (EH) (proteína C y S, homocisteína, ACA y lúpico; estudio genético para las mutaciones más importantes) al menos 1 mes después de la finalización del tratamiento anticoagulante.

Resultados: 42 pacientes con TVMS: 17 mujeres (40,5%), 25 varones (59,5%); media de edad 51,04 (6-92). 4 pacientes (9,5%) tenían historia familiar de trombososis. Trombososis idiopáticas 14 pacientes (33,3%), el resto, (66,7%) tenían factores de riesgo adquirido (cáncer, vía central...). Se encontraron alteraciones anatómicas locales en 7 pacientes (16,9%). 20 pacientes (47,6%) tienen trombososis en una localización, el resto 22 (52,4%) más de un territorio afectado. Diagnóstico: 17 pacientes (40,5%) mediante Eco doppler (ECOD); 3 (7,1%) venografía; TAC 3 pacientes (7,1%); ECOD y venografía 4 pacientes (9,5%); ECOD y TAC 13 pacientes (31%); 2 pacientes (4,8%) se realizaron las tres técnicas. Factores de riesgo adquiridos: el 33,3% de los pacientes (14) no tenían ningún factor asociado; 19% con antecedentes de cáncer (8); 7,1% (3) vía central; el 21,4% tienen cáncer y vía central (9); 4,8% (2) portadores de marcapasos (MCP); el 4,8% portaban MCP y cáncer; otro 4,8% tomaba ACO. Hipercoagulabilidad: 6 pacientes (14,3%) tenían descenso de PC; AAF (lúpico + ACAs) positivos en 8 pacientes (19%). Alteraciones genéticas: 25 pacientes (59,5%) genética normal, el resto 17 (40,5%) tienen alguna alteración genética siendo la más frecuente heterocigoto para MTHFR (10 pacientes), 5 pacientes tenían más de una alteración. Se dividió el estudio en 2 grupos: TVMS idiopáticas vs no idiopáticas para valorar diferencias en sexo, edad, localización de la trombososis, técnica de diagnóstico, y EH. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en ninguna de las variables a excepción de la localización donde parece existir un mayor territorio comprometido en las trombososis idiopáticas con respecto a las no idiopáticas (p=0,04). Se evidenció retrombososis con TEP en 7 pacientes (16,7%).

Conclusiones: De forma similar a la descrita en la literatura: • El 26% de los pacientes con TVMS son portadores de catéteres centrales. • El 49% de los pacientes tienen antecedentes de cáncer siendo este el factor de riesgo más prevalente en nuestra serie. • La tasa de retrombososis es de 16% siendo lo más frecuente el TEP. • Los pacientes con trombososis idiopática tienen tendencia a que esta sea más extensa, en más de una localización. • Un 40,5% de los pacientes tienen alteraciones genéticas en el estudio de hipercoagulabilidad pero no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

TROMBOSIS EN LA INFANCIA NO RELACIONADA CON CATÉTER CENTRAL: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

PO-121

R. Garrido Ruiz, C. de Cos Höhr, R. Jiménez Bárcenas, M. Yera Cobo, M. Sánchez Ramírez, R. López Rodríguez, M.C. Fernández Valle

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Objetivos: Los procesos trombóticos en la infancia, con una incidencia de 0,07 a 0,5 de cada 10000 niños, representan una causa importante de morbi-mortalidad infantil tanto por la gravedad del cuadro como por las secuelas posteriores. Las trombososis suelen ser venosas y, a diferencia de los adultos, presentan formas clínicas infrecuentes (púrpura fulminans) ó localizaciones inusuales (senos cerebrales). Se producen con mayor frecuencia en los tres primeros meses de vida y en general se asocian a procesos infecciosos, hipoxia, trombofilias y sobre todo, a la presencia de catéteres vasculares.

El uso de agentes antitrombóticos en la edad pediátrica sigue siendo controvertido. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son los anticoagulantes de elección. Es recomendable monitorizar los niveles de anti-FXa debido a las variaciones interindividuales existentes en esta población.

Material y métodos: Se revisaron los casos de trombososis en niños menores de 16 años tratados y controlados por la sección de Coagulación durante el periodo 2008-2010. Se analizaron variables demográficas (edad y sexo), localización de los eventos trombóticos, la existencia de una causa predisponente ó desencadenante del cuadro así como la eficacia y seguridad del uso de fármacos anticoagulantes. En el caso del tratamiento con HBPM se inició la anticoagulación con ajuste de dosis por peso y monitorizamos la actividad anti-factorXa hasta la estabilización de dosis. El estudio básico de hipercoagulabilidad realizado incluía: Antitrombina III, Proteína C y S, Resistencia a la proteína C, Anticuerpo Antifosfolípido, factor V Leyden y G20210A. Hubo algunos pacientes a los que se amplió el estudio (fibrinólisis).

Resultados: Presentamos 7 casos que se resumen en la tabla adjunta.

Conclusiones:

- Las HBPM son un tratamiento eficaz y seguro para las trombososis en la edad pediátrica, siendo el fármaco de elección en la mayoría de los casos.
- En los fenómenos trombóticos en la infancia, existe generalmente una causa desencadenante del cuadro que obliga a hacer una buena anamnesis y diagnóstico de nuestros pacientes, ya que esto condicionará en la mayoría de los casos la duración del tratamiento y el éxito del mismo.

TROMBOSIS FAMILIAR DEBIDA A UNA MUTACIÓN NO DESCRITA EN EL GEN DE LA PROTEÍNA C CON NIVELES ANTIGÉNICOS Y FUNCIONALES REDUCIDOS

PO-122

S. Navarro, P. Medina, R. Lecumberri, S. Varea, C. Pegenaute, J.A. Páramo, A. Estellés, F. España

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: La proteína C (PC) es una glicoproteína vitamina K dependiente de síntesis hepática que circula en plasma en forma inactiva. Tras la síntesis sufre transformaciones post-traduccionales, como el corte del péptido señal y del propéptido. Una vez activada, inhibe a los cofactores Va y VIIIa, y su deficiencia es un factor de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). **Objetivo:** Identificar y caracterizar la mutación causante de una deficiencia familiar de PC. **Material y métodos:** La deficiencia se detectó en dos hermanos. Uno de ellos, varón de 27 años, tuvo un tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral a los 27 años, sin ningún factor desencadenante ni historia previa de trombosis, y tenía un nivel de PC funcional del 34%. La hermana, de 26 años, tuvo su primer episodio de TEV idiopático en mmii a los 19 años. A los 25 años, y a pesar de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), sufrió un segundo evento de TEV en mmii durante la toma de anticonceptivos orales. Su nivel de PC funcional era del 31% y el antigénico del 65%. Los niveles de PC se evaluaron cuando los pacientes tomaban HBPM. La madre falleció durante el post-parto a consecuencia de un TEP sin otra causa desencadenante. No se ha podido estudiar al resto de su familia. En ambos, hemos analizado el gen de la PC mediante secuenciación directa. **Resultados:** En los dos hermanos hemos identificado la presencia de una mutación, no descrita hasta la fecha, que podría explicar la deficiencia de PC. La mutación se encuentra en el exón 3 (G1388A), y predice un cambio de Arg-1His justo en el enlace de escisión del propéptido. Esta mutación puede dificultar o impedir la liberación del propéptido y la formación de la PC madura, y conllevar la no secreción de la PC al plasma, lo que explicaría los bajos niveles de PC antigénica observados. Por otra parte, la presencia del propéptido en la proteína secretada podría impedir su función anticoagulante, bien por la dificultad en su activación o porque una vez activada no pudiera inhibir a los cofactores Va y VIIIa. Sin embargo, los niveles funcionales en ambos hermanos son más reducidos de lo esperado para su heterocigosidad. **Conclusiones:** Hemos identificado una nueva mutación funcional en el gen de la proteína C presente en dos hermanos con historia de TEV. Dicha mutación puede explicar los niveles reducidos de PC antigénica y funcional. Sin embargo, la mutación por sí sola no explica los niveles muy reducidos de proteína C funcional observados en ambos pacientes, por lo que estamos realizando estudios para identificar la posible presencia de otra mutación que explique estos reducidos niveles de proteína C funcional.

FIS PS09/00610, Red RECAVA RD06/0014/0004 y RD06/0014/0008, Premio López Borrasca de Fundación Española de Trombosis y Hemostasia-NovoNordisk.

UTILIDAD DE LAS ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR PARA PREDECIR EVENTOS TRAS INICIO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL

PO-124

B.S. Muñia, J.M. Torregrosa, F. Marín, E. Jover, V. Vicente, V. Roldán

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia

La indicación de la terapia anticoagulante oral (TAO) en la fibrilación auricular no valvular se basa en la estratificación del riesgo embólico. En la práctica clínica diaria, la escala CHADS2 es la más utilizada, aunque se ha propuesto una versión revisada CHA2DS2VASc. Una vez iniciada la TAO, disminuye el riesgo de eventos embólicos. No obstante, los pacientes con fibrilación auricular constituyen una población de alto riesgo, máxime cuando se suma mayor número de comorbilidades, como son hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca, de ahí que se ha propuesto que las escalas valoren riesgo cardiovascular global. Nuestro objetivo ha sido evaluar el pronóstico de las escalas CHADS2 y CHA2DS2VASc una vez iniciada la TAO.

Métodos: Se estudiaron 830 pacientes consecutivos (mediana edad 76 años, 50% mujeres) con fibrilación auricular permanente no valvular, con TAO estable (INR en rango los 6 meses previos). Se calculó la escala de riesgo CHADS2 y CHA2DS2VASc en el momento de la inclusión en el estudio. Se realizó un seguimiento clínico, con revisión exhaustiva de las historias clínicas y llamada telefónica, recogiendo muerte cardiovascular, eventos tromboticos, embólicos y hemorrágicos.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 26 meses, ambas escalas estratificaron adecuadamente el riesgo trombotico de los pacientes. Según la escala CHADS2 la tasa de eventos en el grupo de bajo riesgo (puntuación=0) fue de 1.13%-año, en el de riesgo moderado (puntuación=1) 2.74%-año y en el de alto riesgo (puntuación ≥ 2) 6.30%-año, con un estadístico C de 0,63 (0,57-0,70), $p < 0,001$). Según la escala CHA2DS2VASc la tasa de eventos en el grupo de bajo riesgo (0 puntos) fue de 0%-año, moderado (1 punto) 1.01%-año y alto (≥ 2 puntos) 5,69%-año, con un estadístico C de 0,61 (0,56-0,67), $p: 0,001$. La tasa de episodio embólico es baja, 1% y año. Sin embargo, la mayoría de los fenómenos tromboticos son secundarios a cardiopatía isquémica.

Conclusión: Las escalas de estratificación CHADS2 y CHA2DS2VASc, utilizadas para estratificar el riesgo embólico, son también útiles para estratificar el riesgo trombotico bajo la TAO estable. Debido a su facilidad de cálculo y su reconocimiento en la práctica clínica diaria, se recomienda.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

PO-123

L. Abenozza Sierra¹, P. Vélez Tenza¹, E. Pina Pascual¹, P. Cardona Portela², J. Peris Vidal¹, E. Rosselló Palmer¹, P. Domènech Santasusana¹

¹Unidad de Trombosis y Hemostasia; ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Introducción: La trombosis venosa cerebral (TVC) es una entidad de baja incidencia, clínica inespecífica y pronóstico (Px) variable. Su evolución, factores Px y estrategias terapéuticas son aún objeto de reevaluación.

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, etiológicas, clínicas y evolutivas en pacientes (pac) con TVC diagnosticada en un periodo de 10 años en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 25 pac con Dx confirmado de TVC entre Ene 2000 - Ene 2010.

Resultados: La distribución por sexo fue 1:1, mediana de edad 43 años. El 44% fueron idiopáticas; el 56% se asoció a factores de riesgo (puerperio 2, ACO4, neoplasia 6: 2 sólidas, 4 hematológicas). El estudio de trombofilia se realizó en todos los pac (positivo en 6: 1 elevación de FVIII, 1 déficit de antitrombina III, 1 déficit de proteína C, 1 resistencia a la proteína C activada, 1 mutación G1691A heterocigota del FVLeiden, 1 mutación G20210A heterocigota de la protrombina, 1 Sd antifosfolípido). De los pac con alteraciones trombofílicas, 3 se asociaron a ACO y 1 a neoplasia.

La presentación clínica más frec: cefalea (60%), focalidad neurológica (56%), crisis comociales (40%). En el 80% el Dx se confirmó en los primeros 30 días desde el inicio de la clínica.

A 22/25 pac se realizó TAC craneal simple, sólo 3 presentaron signos de sospecha de TVC. El Dx se confirmó con RNM en los 25 pac, complementado con angioTAC en 6. Las localizaciones anatómicas más frec: seno longitudinal sup en un 48% (la mitad asociada a trombosis del seno transv) y el seno transv en un 32% (7/8 el izq). De los 25 casos, 15 presentaron neuroimágenes compatibles con isquemia (6 transformación hemorrágica) y 2 con sólo componente hemorrágico.

El tto se realizó con heparina (HNF o HBPM) desde el inicio en 24/25 pac seguido de fármacos antivitaminas K en 22. El 16% lo ha mantenido de forma indefinida y en el 64% se suspendió tras una media de 8m.

Evolución: En la fase aguda 2 presentaron asociación a trombosis venosa en otra localización (TEP y TVP), ambos con neoplasia de base. La TVC no fue causa de muerte en ningún caso. Presentaron recurrencia 2 pac con TVC idiopática, uno a los 30 días del Dx (niveles de anticoagulación infraterapéuticos) y el otro 1 año después (sin tto anticoagulante en el 1.º episodio).

Conclusiones: En el 50% de los casos de TVC, la causa es idiopática. En nuestra serie, la asociación más frec fue la neoplasia hematológica. La TAC craneal es poco sensible para el Dx de TVC. La prueba Dx en el 100% es la RNM. Los pac con hemorragia en las neuroimágenes no evolucionan peor a pesar de recibir tto anticoagulante. La recurrencia es baja pero es más frec en las TVC idiopáticas que en las relacionadas con factores de riesgo.

TERAPIA CELULAR Y TRASPLANTE

CRIOPRESERVACIÓN E INFUSIÓN DE CÉLULAS STEM MESENCQUIMALES: EXPERIENCIA DE UN AÑO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

PO-125

O. López Villar, N. López Holgado, F.M. Sánchez-Guijo, E. Lorenzo Iglesias, M.T. García Montes, M. Herrero Martín, V. Sánchez Rodríguez, J.F. San Miguel Izquierdo, M.ª C. del Cañizo
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León. TERCEL (Red Nacional de Terapia Celular)

Fundamentos: Las células stem mesenquimales (CSM) son uno de los tipos de células progenitoras que se obtienen de la médula ósea. Su uso se está incrementando en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped.

En la legislación, las CSM se consideran medicamentos con su regulación específica que exige el cumplimiento de "Normas de correcta fabricación GMP" en unidades de producción específicas.

Nuestro objetivo ha sido desarrollar un protocolo para criopreservar las CSM garantizando la estabilidad de las mismas y de forma que permitiese su infusión con seguridad para el paciente.

Material y métodos: Se realizó la expansión de CSM procedentes de médula ósea, de 5 donantes sanos. La expansión se consideró finalizada cuando se obtuvo un número mínimo de 2-4 dosis que está constituida de forma habitual por 1×10^6 CSM/kg. Tras la expansión se realizó la criopreservación de las CSM resuspendidas en plasma fresco congelado con 10% de DMSO.

Las CSM se congelaron en bolsas de criopreservación entre 50 y 90 ml, con una congelación programada. Bolsas y alícuotas se almacenaron en el contenedor de nitrógeno líquido.

Tras la solicitud de infusión, se programó y administró la premedicación. La bolsa se descongeló en el baño a 37 °C y se introdujo en la cabina de flujo laminar de la unidad GMP. El contenido se traspasó a varias jeringuillas, se identificaron y cerraron. Las células se infundieron a razón de 6ml/min.

Como control de calidad se analizaron: viabilidad precongelación y preinfusión mediante técnica de azul trypan, controles microbiológicos de acuerdo a la normativa GMP, tinción de Gram y hemocultivos precongelación y preinfusión.

Resultados: Se validaron 6 lotes de CSM, cada uno de ellos con un mínimo de 2 dosis y con un número total de 40 dosis. Con el protocolo de congelación descrito se obtuvo una viabilidad celular del 98% (rango 98-100%). Los controles microbiológicos precongelación y postdescongelación fueron negativos, tanto el Gram como el hemocultivo posterior.

Hasta el momento se han infundido 16 dosis en 7 pacientes. Ninguno de los pacientes ha presentado ningún efecto adverso relacionado con la infusión. La mediana de viabilidad postdescongelación ha sido del 96% (rango 91-99%). El tiempo que se mantuvieron las células congeladas en el contenedor de nitrógeno líquido fue de 141 días (rango 3-225).

Conclusiones: Basándonos en la técnica establecida en nuestro centro para la criopreservación e infusión de células hematopoyéticas, se ha desarrollado un método similar para las CSM. Estos datos preliminares confirman su seguridad. A partir de esta base se pueden considerar otros métodos que mejoren estos resultados.

CUANTIFICACIÓN DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA DE CÉLULAS STEM MESENCQUIMALES PROCEDENTES DE CABEZA FEMORAL DE PACIENTES CON FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA

PO-126

S. Muntión, C. Santamaría, F.M. Sánchez-Guijo, J.F. Blanco, A. García, S. Carrancio, M. Santos, C. del Cañizo

Unidad de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Departamento de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

La osteoporosis es un problema socio-sanitario importante. La posibilidad de utilizar CSM (precursores osteoblásticos) para su tratamiento, abre un campo de gran interés.

Objetivos: Valorar la capacidad de diferenciación hacia osteoblasto de las CSM obtenidas de cabeza femoral y MO de cresta iliaca de pacientes con osteoporosis comparándolas con las CSM obtenidas de MO de donantes sanos.

Material y métodos: Se obtuvieron CSM de 10 pacientes con osteoporosis. Se realizó la expansión en paralelo de CSM obtenidas de MO y cabeza femoral de pacientes sometidos a artroplastia de cadera. Como controles se emplearon CSM expandidas de MO de 10 donantes sanos. Las CSM se caracterizaron siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional de Terapia Celular. La capacidad de diferenciación ósea se cuantificó por la mineralización tras la inducción a diferenciación tras 14 y 21 días y se tiñó con Rojo de alizarina. Se analizaron genes implicados en la regulación de la diferenciación y mineralización ósea mediante PCR cuantitativa: RUNX2, BMP2, fosfatasa alcalina, colageno tipo 1, osteopontina, osteocalcina y osteonectina. Todos los genes se analizaron a día 0 de inducción a diferenciación ósea y al día 14 tras dicha inducción, y se valoró la variación que había sufrido su expresión.

Resultados: La cuantificación de mineralización ósea demostró que existía una disminución significativa de la mineralización en las CSM de cabeza femoral de pacientes con osteoporosis. El análisis de la expresión de genes a día 0 demostró que el gen BMP2 estaba sobreexpresado en las CSM de cabeza femoral, mientras que la expresión de RUNX2 era menor tanto en MO como en cabeza femoral en los pacientes con osteoporosis al compararlo con la expresión en los donantes sanos. La expresión de fosfatasa alcalina fue significativamente menor en las cabezas femorales de pacientes con osteoporosis. La variación de expresión de los genes tras inducción a diferenciación ósea (cociente día 14/ día 0) demostró que para todos los genes el incremento de expresión era menor en las CSM procedentes de cabeza femoral frente a las CSM de MO. Al analizar el gen DKK inhibidor de la diferenciación ósea vimos que estaba sobreexpresado en las CSM de CF.

Conclusión: La capacidad de diferenciación ósea de CSM procedentes de cabeza femoral de pacientes con osteoporosis esta disminuida pero se mantiene en las CSM procedentes de MO del mismo paciente.

ESTUDIO DE FACTORES QUE DETERMINAN LA OBTENCIÓN DE UN NÚMERO SUFICIENTE DE CÉLULAS STEM MESENCQUIMALES PARA SU USO CLÍNICO

PO-127

O. López Villar^{1,2,4}, N. López Holgado^{1,2,4}, E.J. Andreu^{1,4}, F.M. Sánchez-Guijo^{1,2,4}, M.T. García Montes⁴, E. Lorenzo Iglesias⁴, M. Herrero Martín⁴, J.A. Pérez Simón⁴, F. Prosper^{3,4}, J.F. San Miguel^{1,2,4}, M.ª C. del Cañizo^{1,2,4}
¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ²Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León. Salamanca. ³Laboratorio de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ⁴TERCEL (Red Nacional de Terapia Celular)

Fundamentos: El empleo de las células stem mesenquimales (CSM) como tratamiento de complicaciones hematológicas posttrasplante allogenico es cada vez más frecuente.

En los últimos años se está estudiando cual puede ser el mejor método para expandirlas (Carrancio et al. Exp. Hematol 2008, Pérez-Izarbe et al. Transfusión 2010).

El objetivo de este estudio es determinar qué factores influyen en la obtención de un número óptimo de CSM para su uso clínico.

Métodos: Durante el primer año de funcionamiento de la Unidad de Producción Celular del Hospital Universitario de Salamanca, se han realizado 7 expansiones de CSM de médula ósea. Los donantes han sido 5 varones y 2 mujeres, con una mediana de edad de 34 años (rango 27-56). Se empleó siempre el mismo protocolo para el aislamiento y cultivo. Las células mononucleadas se suplementaron con 10% de suero antológico (SA) y 5% de sobrenadante de lisado plaquetario (LP). Se expandieron hasta obtener más de 100 millones de CSM en un plazo de 4 semanas. Durante este proceso se realizaron los controles requeridos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Los resultados de las expansiones obtenidas se han comparado con los obtenidos durante la realización del ensayo clínico CSM/2005.

Resultados: Con este protocolo se consiguió obtener un número suficiente de CSM en el todos los casos. En cada expansión se validó un lote con las CSM obtenidas, salvo en la primera expansión realizada en que se validaron 2 lotes del mismo donante. En total se obtuvieron 43 dosis, cada una de ellas constituida por 1×10^6 CSM/kg del posible receptor. La mediana de CSM obtenidas fue de 360 millones (182-884), el número de días necesarios para la expansión fue de 18 (14-31) y la viabilidad del 98% (97-98%). No se observaron diferencias entre los donantes varones y mujeres, ni tampoco entre los donantes mayores o menores de 40 años.

En el ensayo clínico CSM/EICH2005 el medio para cultivar las células se suplementaba tan solo con SA obteniéndose la expansión en el 42% de los donantes (N=12). Estos resultados condicionaron una enmienda al final de ensayo en el que se permitía añadir LP al medio.

Cuando comparamos el número total de CSM obtenidas con ambos procedimientos comprobamos que con la utilización de SA la cifra (mediana 132×10^6) era significativamente inferior respecto a la expansión con SA y LP (mediana 360×10^6) $p=0,01$, en el mismo periodo de tiempo (25 vs 26 días). Comprobamos que tanto la edad como el sexo tampoco tenían impacto en la obtención del número de CSM.

Conclusiones: El método de expansión (utilización de LP vs SA) es el factor fundamentalmente implicado en la obtención de un número adecuado de CSM.

FOTOQUIMIOTERAPIA EXTRACORPÓREA EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA**PO-128**C. Amunárriz Águeda¹, C. Richard Espiga², A. Ontañón Gómez¹, D. Walías Rivera¹, A. Bermúdez Rodríguez², M. Colorado Araujo², I. Román Alonso², S. González de Villambrosca Telloñ², J.L. Arroyo Rodríguez²¹Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. Santander
²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: La Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) es la complicación más frecuente en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (40-70%), condicionando la principal causa de morbilidad y mortalidad. Actualmente no existen métodos eficaces de prevención y tratamiento y no hay alternativas claras para los casos que no responden adecuadamente a esteroides. La fotototomoterapia extracorpórea (FTEC) es una opción terapéutica de mecanismo no bien conocido, con escasa toxicidad y resultados variables. Hemos desarrollado un protocolo de tratamiento de la EICH resistente a esteroides con FTEC.

Objetivo: 1) Valorar la eficacia en EICHc. 2) Investigar los posibles mecanismos de acción.

Material y métodos: 1) Método off-line: Cobe Spectra (Caridian BCT®)- bolsa EVA (Maco Pharma)- 8-MOP (UVADEX®)- UV-MATIC irradiador (Maco Pharma). 2) Método on-line: UVAR®XTSTM System-Therakos - 8-MOP (UVADEX®).

Esquema: 2 días/semana x 12 semanas y evaluación. Si respuesta, completar hasta 30 procesos. Estudio biológico en paciente y/o producto en semana 4, 12 y 24: T, B, NK, dendríticas; CD56L; marcadores de apoptosis, CD 95 y Fas-L; TNF- α e IFN- γ , IL-10 y TGF- β ; autoAc IgG, niveles de Ig y Complemento.

Resultados: Se han incluido 8 pacientes:

- P1: varón, 49 años, EICHc extenso, 50 meses \rightarrow evolución. 20 sesiones
- P2: varón, 29 años, EICHc extenso, 83 meses \rightarrow evolución. 28 sesiones
- P3: varón, 20 años, EICHc extenso, 47 meses \rightarrow evolución. 10 sesiones
- P4 varón, 44 años, EICHc extenso, 6 meses evolución. \rightarrow 12 sesiones
- P5 mujer, 25 años, EICHc extenso, 7 meses evolución. 20 \rightarrow sesiones
- P6 varón, 45 años, EICHc intestinal, 23 meses evolución, 26 \rightarrow sesiones
- P7 mujer, 25 años, EICHc cutáneo, 3 meses evolución. 17 \rightarrow sesiones
- P8 varón, 17 años, EICHc cutáneo e intestinal, 4 meses evolución. \rightarrow 24 sesiones

P1, P2 y P7 presentaron respuesta parcial (P1 mejoría en ojos, piel e hígado; P2 mejoría en ojos y piel; P7 mejoría cutánea); P3 abandonó la terapia tras la 10a sesión por causas ajenas (respuesta no evaluada. Éxitus); P4 y P5 presentaron mejoría de todos los órganos (piel, oftálmico, hepático, intestinal) pero progresión del EICH pulmonar (P4 éxitus); P6 presentó mejoría intestinal pero aparición EICH hepático que motivó la salida del protocolo; P8 presentó resolución con inmunosupresión en pauta descendente.

Conclusión: Los resultados son esperanzadores dado que todos los pacientes sometidos a los procesos programados han alcanzado respuesta. Los órganos que más precoz y frecuentemente responden son: ojos, piel e hígado. Los factores que más condicionan la ejecución del protocolo son la disponibilidad para realización de aféresis y el acceso venoso.

SISTEMA DE CALIDAD GMP EN NUESTRA UNIDAD DE PRODUCCIÓN: EXPERIENCIA DE 1 AÑO**PO-130**N. López-Holgado, O. López Villar, M. Herrero Martín, E. Lorenzo Iglesias, T. García Montes, E.M. Villarón Ríos, S. Muntión Olave, M. Santos, V. Sánchez Rodríguez, J.F. San Miguel, F.M. Sánchez-Guijo, M.ªC. del Cañizo
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León.
TERCEL (Red Nacional de Terapia Celular)

La normativa europea exige que la producción de células para Programas de Terapia Celular se realice siguiendo normas de correcta fabricación (NCF ó GMP) en Unidades de Producción (UP) acreditadas.

Objetivo: Analizar los resultados del sistema de calidad implantado en nuestra UP durante el primer año de funcionamiento.

Métodos: El sistema incluye Validaciones (procesos de limpieza, asepticos y de producción vigentes), controles de calidad del producto (inmunofenotipo, cariotipo y diferenciación) y controles para la liberación del producto final (ensayos clínicos ó uso compasivo).

Resultados:

1) VALIDACIONES: Son aceptables cuando hay tres repeticiones consecutivas que cumplen los parámetros (anexos 1 y 2 de NCF).

- Proceso de limpieza. Se testaron 2 desinfectantes (Poliformo y Limoseptol) analizando la presencia de bacterias y hongos. 396 cultivos realizados, 17 positivos. Resultado: Aceptable.

- Proceso Aseptico. Prueba del Media Fill en todos los procesos de producción vigentes con resultados favorables.

Producción de CSM para tratamiento EICH: 714 cultivos microbiológicos/12(+).

Producción de CSM para Fusión intervertebral: 702 cultivos/9(+).

- Producción de CSM de MO para EICH (Ensayo CSM/EICH nº Eudra: 2005-003674-14). Características exigidas: Producto final \geq 100 x106 CSM CD34, 45, 44+, 90+ y 73+. Viabilidad $>$ 70%.

Resultado: nº CSM: 289x106 (179-390x106), 29 días, 98,2% viabilidad (97,6-99) y fenotipo de CSM.

* Producción de CSM de MO para discopatías (Ensayo CSM/ Fusión nº Eudra: 2010-018335-17). Características exigidas: Producto final \geq 100x106 CSM (mismo fenotipo) con viabilidad \geq 80%.

Resultado: nº CSM: 371x 106 (104-608x106), 24 días, 96% viabilidad (95-97%) y fenotipo CSM.

2) CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO.

- Control Inmunofenotípico. Panel en 4 fluorescencias. Marcadores Positivos: CD44, CD73, CD90, CD105, CD166 y negativos: CD14, CD19, CD34, CD45 y HLA-DR. El 100% de las células expresaron el fenotipo de CSM.

- Control citogenético: cariotipo CSM tras cultivo.

Resultado: 14 cariotipos, todos normales.

- Control de diferenciación: 3 líneas celulares (osteocito, adipocito y condrocito).

Resultado: Diferenciación en 13/14. 1/14 no diferenciación a adipocito.

3) PRODUCCIÓN CELULAR:

- Expansión para 3 pacientes, ensayo CSM/EICH (nº Eudra: 2005-003674-14)

Nº medio CSM: 747x106 (470-980x106), 22 días, viabilidad 98% y fenotipo CSM.

- Expansión para Uso Compasivo (3 EICH y 1 fallo injerto).

Nº medio CSM: 684x106 (240-1956x106), 19 días, viabilidad 98% y fenotipo CSM.

Comentarios: El sistema GMP genera una importante cantidad de documentación pero permite obtener un producto de Terapia Celular de alta calidad y seguridad para el paciente.

OPTIMIZACIÓN DEL ANÁLISIS POR CITOGENÉTICA DE LAS CSM: IMPLICACIONES EN SU USO CLÍNICO**PO-129**

S. Muntión, F.M. Sánchez-Guijo, S. Carrancio, M. Santos, E. Lorenzo, O. López, N. López, M. Herrero, T. García, C. del Cañizo

Unidad de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Las células stem mesenquimales son células no hematopoyéticas, con capacidad de adherencia al plástico cuando se mantienen en medio de cultivo, son positivas para los marcadores de superficie, CD90, CD73, CD105 y negativos para marcadores hematopoyéticos además presentan capacidad de diferenciación multilineal in vitro al menos hacia adipocito, osteocito y condrocito. Por ello, en los últimos años hemos asistido a un creciente interés en la utilización de estas células como herramienta terapéutica, útil en reparación y regeneración de tejidos.

Para su uso clínico estas células deben ser producidas en salas GMP, y su seguridad debe estar garantizada.

Objetivo: El objetivo de este estudio ha sido optimizar el método estándar del análisis citogenético de CSM mediante la modificación las concentraciones y los tiempos de exposición de colcemid, con el fin de incrementar el número de metafases.

Material y métodos: Las CSM fueron obtenidas a partir de médula ósea por aspirado de cresta iliaca de 10 donantes sanos y se expandieron hasta tercer pase momento en el que fue se usaron para el análisis del cariotipo. Al alcanzarse en los portas una confluencia del 60% se añadió el Colcemid a distintas concentraciones: 0,01, 0,05 y 0,1 μ g/ml. El tiempo de incubación con el Colcemid fueron 5,15 y 24h. Ambas variables de estudiaron en todas las combinaciones posibles. Trascorrido el tiempo los portas se lavaron y tuvieron según el procedimiento estándar. Una vez establecido el método estándar se han analizado 45 casos pacientes enviados a través de la red de Terapia Celular de Castilla y León.

Resultados: En todos los casos las CSM cumplían los criterios mínimos definidos por la Sociedad Internacional de Terapia Celular. Se evaluó el número de metafases obtenidas en los distintos grupos, y comprobamos que el mayor número de metafases se obtenía en los casos incubados con 0,05 μ g/ml durante toda la noche (15 horas). En todos los casos analizados las CSM presentaban un cariotipo normal.

En los 45 casos analizados se obtuvieron un n.º suficiente de metafases para realizar el estudio citogenético. Todos los casos, salvo uno presentaron cariotipo normal. El caso anormal presentaba trisomía del 10: 47, XY + 10 en todas las metafases analizadas.

Conclusión: Con el método optimizado hemos conseguido que el estudio citogenético se lleve a cabo en el 100% de CSM utilizadas en Terapia Celular.

TERAPIA CELULAR CON CÉLULAS MADRE DE MO AUTÓLOGAS ASOCIADAS A LÁSER PARA REVASCULARIZACIÓN CORONARIA DIFUSA: RESULTADOS ACTUALIZADOS**PO-131**B. Aguado¹, G. Reyes¹, J. Duarte¹, C. Cámara¹, M.J. Fernández-Villalta¹, C. Muñoz², F. Sánchez-Madrid³, A. Velasco¹, R. Vidal¹, N. García-León¹, S. Martínez¹, M. Roig¹, E. Lara¹, A. Alegre¹¹Servicios de Hematología, ²Cirugía Cardiovascular e ³Inmunología. ⁴Fundación de Investigación Biomédica (FIB). Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción y objetivos: Las céls progenitoras hematopoyéticas muestran un potencial de terapia celular en enfermedad coronaria difusa con resultados controvertidos. La fuente de células madre, la vía de administración y la elección del sustrato tisular y de los candidatos adecuados son aspectos aún no bien definidos. Actualizamos nuestros resultados de una serie de pacientes con ECD en un programa de Terapia Celular de RTM mediante Láser y Médula Ósea. Pacientes y métodos. 18 pacientes con ECD y angina refractaria clase III/IV, con edad mediana de 66 años (52-80), 14h y 3m. Se aspiraron 120 cc MO de cresta iliaca posterior y se concentraron usando un kit y sistema especial (HARVESTTM, Harvest Technologies Inc, GMBH, Munich) obteniéndose 20 cc. La cirugía consistió en toracotomía anterior con incisión 4.º y 5.º espacio. Se realizaron entre 15 y 30 canales transmiocárdicos con el Sistema Aplicador laser Ohmi (PHOENIXTM, 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 no total de CMN y se tipificaron poblaciones de céls madre específicas como las células CD34+ y CD133+.

Resultados: El tiempo medio necesario para el AMO y la concentración fue de 30 minutos. El procesado completo se realizó en quirófano en un ambiente totalmente estéril. No hubo complicaciones relacionadas con el aspirado de MO ni la infusión. El contaje medio de células pre y post concentración fue significativamente alto. No se detectó correlación entre el contaje celular y los datos demográficos del paciente. El seguimiento es de 18 meses (3-34) con mortalidad del procedimiento y hasta día 100 de 0. Global 1 (mes 15). Los resultados clínicos iniciales en los pacientes valorables son satisfactorios, con una reducción en la clase funcional de angina estadísticamente significativa, así como una dramática reducción en la cantidad de medicación antianginosa que precisan los pacientes al mes, así como disminución de las necesidades de nitratos sublinguales y de ingresos hospitalarios por dolor torácico.

Conclusiones y comentarios: En nuestra experiencia la RTM con láser junto con MO autóloga es un método seguro con eficacia clínica en pacientes con ECD que carecen de otras opciones terapéuticas. El método HARVESTTM ofrece eficiencia y rapidez en la concentración de células madre. Se precisa de mayor casuística y seguimiento, así como evaluaciones funcionales posteriores, analizando las poblaciones celulares administradas y su correlación clínica.

PLAQUETAS Y ENDOTELIO

EVALUACIÓN DEL ENSAYO VERIFYNOW DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA EN PACIENTES CON CIRUGÍA PROGRAMADA CON ANESTESIA LOCAL

PO-133

A. Álvarez Ríos, C. Haro Márquez, D. Fernández Jiménez, J.A. Noval Padillo, F.J. García Torrado, C. Serra Gómez, R. Hinojosa Pérez, A. León Justel

Laboratorio de Urgencias; Servicio de Anestesia.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: Un gran número de pacientes siguen un régimen profiláctico con antiagregantes plaquetarios antes de ser intervenidos quirúrgicamente con AL. En los HHUU Virgen del Rocío hemos medimos los niveles de inhibición plaquetaria en pacientes previamente antiagregados para ser intervenidos en cirugías programadas con AL. El ensayo Verifynow (Aspirina o P2Y12) es una técnica turbidimétrica ideada para medir la función plaquetaria de acuerdo con la capacidad de las plaquetas activadas de unirse al fibrinógeno.

Método: Hemos medido la función plaquetaria en 10 pacientes tratados con Aspirina programados para cirugía con AL [intradural (14) y torácica o epidural (7)], 10 pacientes no tratados con Aspirina y otros 10 con Clopidogrel tras 5 días de suspensión previos a la intervención. Ninguno de nuestros pacientes se encontraba bajo tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Los resultados del ensayo para la aspirina se comunican como Unidades de Reacción de la Aspirina (ARU) donde valores ≥ 550 indica una ausencia del efecto de la Aspirina y valores < 550 refleja una disfunción plaquetaria. Los resultados para el Clopidogrel se comunican como Unidades de Reacción al receptor P2Y12 (PRU) y se calcula el grado de inhibición (%). El rango de referencia para PRU es de 194-418. El uso concomitante de inhibidores de la COX y Atorvastatina también es valorada.

Resultados: Los pacientes que no se encontraban bajo tratamiento profiláctico con Aspirina presentan un ARU de 620 ± 20 (563-677), mientras que aquellos que si seguían una terapia antiagregante con Aspirina presentan un ARU de 496 ± 48 (421-540). El grado de inhibición (%) para el grupo que tomaban Clopidogrel tras 5 días de suspensión previos a la intervención fue $< 10\%$.

Según nuestros resultados, aparentemente la acción de la Aspirina no se ve afectada por el uso concomitante de la Atorvastatina u otros AINEs. El área bajo la curva ROC es igual a 1, por tanto existe separación perfecta entre las dos distribuciones, los pacientes agregados y los antiagregados; la exactitud que obtenemos es alta.

No se registró ninguna complicación en la anestesia tanto epidural como intradural.

Conclusiones: El empleo de terapias profilácticas con antiagregantes plaquetarios previo a cirugía ejercen diversos efectos sobre la función plaquetaria y el ensayo Verifynow como técnica de Point Of Care Testing (POCT) podría de ser de gran utilidad para monitorizar de una forma rápida y sencilla la respuesta individual a la terapia antiplaquetaria y valorar una posible reversión de la inhibición antes de la anestesia en caso de que sea necesario, así como evitar la suspensión de intervenciones quirúrgicas ante el riesgo de hemorragias perioperatorias.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA/SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

PO-132

D. Fernández Jiménez, J. Martín Sánchez, C. Calderón Cabrera, M. Carmona-González

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La PTT y el SHU son dos entidades que comparten características clínicas y una importante morbimortalidad. El recambio plasmático (RP) ha mejorado la supervivencia aunque persiste un subgrupo refractario en los que no se dispone de tratamiento estandarizado. En estos pacientes resultará de interés determinar factores que los identifiquen y algún tratamiento con mejor respuesta.

Objetivos: Evaluar nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la PTT/SHU en los últimos 14 años.

Material y método: Se realiza un estudio retrospectivo entre enero 1997 y mayo de 2010. El diagnóstico se realizó con criterios clínicos y biológicos/analíticos.

Resultados: Diagnosticamos 34 pacientes (27 de PTT y 7 de SHU) con 40 episodios. El 32% eran varones y 68% mujeres. La edad mediana era de 32 años (16 meses-74 años) para la PTT y de 25 años (16-62 años) para el SHU, sólo 6 pacientes recayeron en 5 con PTT y uno de SHU en un caso atípico. La causa fue: idiopática 69,69% (23 episodios), feto retenido 6,06% (2 casos), lupus eritematoso sistémico 9,09% (3 casos), cáncer de órgano sólido 6,06% (2 paciente), trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos 9,09% (3 casos) en la PTT, en el SHU hubo 3 casos atípicos y 3 típicos. La clínica fue: hemorragia en 42,5%, fiebre 40%, insuficiencia renal 47,5% y alteraciones neurológicas en el 62,5%. En el laboratorio todos los pacientes presentaban anemia con una hemoglobina media de $82,3$ g/L, trombopenia (media $18,8 \times 10^9/L$) y esquistocitosis (3,78%). Sólo disponemos de ADAMTS13 en 3 de los paciente siendo 0% en todos.

El tratamiento fue el RP con una media de 11.2 sesiones que se iniciaron en la mayoría en las 24 horas siguientes a su diagnóstico. El 45% de los pacientes no respondieron al RP más esteroides por lo que hubo que añadir otros tratamientos como: gammaglobulina (57.9% de los casos refractarios sin que se obtuviera respuesta en la mitad de ellos), vincristina (5.26% respondiendo el paciente que fue tratado), ciclofosfamida (36.84% con respuesta en 57.14% de ellos), rituximab (26.31% con respuesta en todos los casos) y, en una paciente trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con una recaída precoz. Finalmente, 6 de los pacientes no respondieron y fallecieron.

Conclusiones: No hemos encontrado ningún dato al diagnóstico que nos ayude a predecir la respuesta al tratamiento.

En los casos refractarios ningún tratamiento ha demostrado superioridad a los demás, no obstante, el uso de rituximab en esta patología es reciente y no disponemos de suficientes datos aunque los resultados parecen prometedores en aquellos casos en los que se ha usado.

FACTORES ANGIOGÉNICOS EN ENDOMETRIO Y LESIONES ENDOMETRIÓICAS. SU RELACIÓN CON microRNA

PO-134

L.A. Ramón, J. Gilabert-Estellés, A. Braza-Boils, J. Gilabert, F. España, M. Chirivella, A. Estellés

Centro de Investigación. Servicios de Ginecología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Introducción: Los microRNAs (miRNAs) son RNAs de pequeño tamaño que regulan postranscripcionalmente la expresión de determinados genes implicados en diversos procesos como la angiogénesis, proliferación celular, etc. La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas (endometrioma ovárico, implante peritoneal, nódulo del tabique rectovaginal). Se trata de una enfermedad multifactorial y poligénica en la que la angiogénesis juega un papel relevante. **Objetivo:** Analizar diversos miRNAs relacionados con la angiogénesis (miRNA-15, 16, 17-5p, 20a, 21, 125a, 221 y 222) así como diversos factores angiogénicos (factor de crecimiento del endotelio vascular-A, VEGF-A y trombospondina-1, TSP-1) en paralelo, tanto en tejidos endometriósicos (endometrioma ovárico, implante peritoneal y nódulo del tabique rectovaginal) como en endometrio de mujeres con endometriosis. **Métodos:** La detección de los miRNAs se realizó por RT-PCR utilizando cebadores específicos y el kit "TaqMan miRNA Assay". Los niveles de mRNA de VEGF-A y TSP-1 se determinaron por RT-PCR cuantitativa y los niveles proteicos mediante ELISAs. El estudio se realizó en extractos de tejido procedente de 58 mujeres con endometriosis y 39 mujeres controles.

Resultados: El tejido endometrial de mujeres con endometriosis mostró una mayor expresión de VEGF-A mRNA ($P=0,033$) y proteína ($P=0,001$) que el endometrioma ovárico y una menor expresión del miRNA-125a ($P=0,009$) y miRNA-222 ($P=0,001$). Sin embargo, la TSP-1 estaba menos expresado en el endometrio que en el endometrioma ovárico (mRNA $P=0,0001$; proteína $P=0,015$) y se obtuvo una mayor expresión del miRNA-17-5p en el endometrio ($P=0,001$). Se observó una correlación inversa entre el miRNA-222 y los niveles proteicos de VEGF-A ($r=-0,355$, $P=0,04$) y el miRNA-17 y los niveles proteicos de TSP-1 ($r=-0,454$, $P=0,007$). El implante peritoneal mostró los mayores niveles proteicos de VEGF-A en comparación con el endometrioma ovárico y el nódulo rectovaginal. Por otra parte, se observó una diferente expresión de algunos miRNAs estudiados en las lesiones endometriósicas comparadas con el endometrio control. **Conclusiones:** Se han observado diferencias en la expresión de diversos miRNAs relacionados con la angiogénesis en el endometrio eutópico en comparación con el endometrioma ovárico de mujeres con endometriosis y una correlación entre estos miRNAs y factores angiogénicos. Los miRNAs pueden influir en la diferente expresión de diversos factores angiogénicos y antiangiogénicos en la endometriosis y jugar un papel importante en la patogenia de dicha enfermedad.

Beca Fibrinolisis/Roche FETH 2008, FIS PI080185, Red RECAVA RD06/0014/0004.

IMPORTANCIA DE LOS microRNA EN LA EXPRESIÓN DE FACTORES FIBRINOLÍTICOS Y ANGIOGÉNICOS EN CULTIVOS PRIMARIOS DE ENDOMETRIO DE MUJERES CON Y SIN ENDOMETRIOSIS. INFLUENCIA DEL LÍQUIDO PERITONEAL

PO-135

A. Braza Boils, J. Gilibert Estellés, L.A. Ramón, J. Gilibert, M. Chirivella, F. España, A. Estellés
Centro de Investigación. Servicios de Ginecología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

La endometriosis es una enfermedad ginecológica de elevada prevalencia de gran impacto en la calidad de vida y la fertilidad de la mujer. Se define como la presencia de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas. Es una enfermedad multifactorial y poligénica, y recientemente se ha definido como una enfermedad epigenética donde la expresión alterada de microRNAs podría contribuir al desequilibrio de los sistemas fibrinolítico y angiogénico. Los microRNAs son RNAs de pequeño tamaño que regulan a nivel postranscripcional la expresión de multitud de genes implicados en procesos como la angiogénesis o la fibrinólisis. **Objetivo:** Evaluar la influencia del líquido peritoneal (LP) sobre la expresión de factores angiogénicos y fibrinolíticos y sobre microRNAs reguladores de los mismos en cultivos primarios de células de endometrio procedentes de mujeres con y sin endometriosis y en células de endometrioma ovárico. **Métodos:** Se realizaron cultivos primarios de células estromales procedentes de muestras de tejido endometrial de pacientes y controles. Los cultivos se incubaron con medio DMEM/F12 con LP al 25% de mujeres con y sin endometriosis. En los sobrenadantes se determinó la concentración proteica de uroquinasa (uPA), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), factor del crecimiento vascular endotelial (VEGF-A) y trombospondina (TSP-1) mediante ELISAs. En el extracto celular se cuantificó tanto los niveles de mRNA de uPA, PAI-1, VEGF-A y TSP-1 como los microRNAs implicados en la angiogénesis y fibrinólisis (-16, 17-5p, 20a, 125a, 221 y 222) mediante RT-PCR. **Resultados:** El LP indujo aumento de los activadores fibrinolíticos y angiogénicos (VEGF-A y uPA) tanto en el sobrenadante de los cultivos como en el extracto de cultivo celular. Los niveles más elevados se observaron en cultivos de tejido procedente de mujeres con endometriosis tratados con LP de mujeres con endometriosis (Cultivos de endometrioma ovárico de pacientes tratados vs no tratados con LP de pacientes: uPA: 1,37 vs 0,25 ng/ml, P=0,015; VEGF: 164 vs 60 pg/ml, P=0,002). El nivel de los miRNAs relacionados con angiogénesis disminuyeron tras el tratamiento con LP y esta disminución fue más evidente con líquido peritoneal de pacientes. **Conclusiones:** Dado que recientemente se han descrito mecanismos de regulación epigenética implicados en el desarrollo de la endometriosis, estos resultados contribuyen a incrementar el conocimiento de los mecanismos por los cuales los microRNA pueden estar confiriendo al tejido endometrial patológico una mayor capacidad invasiva y angiogénica.

Beaño de la FEHT 2009, Beca Fibrinólisis/Roche FEHT 2008, FIS PI080185, Red RECAVA RD06/0014/0004.

PAPEL DE LA QUINASA VINCULADA A INTEGRINAS EN LA FISIOLÓGICA PLAQUETARIA

PO-137

E.G. Arias Salgado^{1,2}, N. Butta³, T. Fontela¹, D. Fernández¹, V.P. Moreno³, P. Llamas³, C. Paniagua³, M.S. Ayuso¹

¹Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ²Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ³Servicio de Hematología. IIS Fundación Jiménez Díaz. UAM. Madrid

Introducción: Muchas funciones plaquetarias dependen de integrinas, receptores que transmiten señales al interior celular mediante su interacción con diversas proteínas. ILK es una de estas proteínas citoplasmáticas que participa en los complejos de señalización de las integrinas.

Nuestros objetivos fueron estudiar las interacciones y localización de ILK durante la activación plaquetaria y durante procesos trombóticos, así como evaluar la importancia fisiológica de ILK en las plaquetas mediante la generación y análisis de ratones knock-out condicionales.

Métodos: Se aislaron plaquetas de individuos control sin antecedentes trombóticos y de pacientes con ictus isquémico. Las interacciones y localización de ILK se determinaron por ensayos de coimmunoprecipitación, fraccionamiento en gradientes de sacarosa y análisis por western blot de lisados plaquetarios. Generamos ratones con anulación específica de ILK en plaquetas por el sistema Cre-LoxP. Se examinaron los procesos de adhesión, agregación, secreción y retracción del coágulo en plaquetas deficientes en ILK y se analizó el tiempo de hemorragia de estos ratones.

Resultados: La activación plaquetaria mediada por agonistas induce la asociación de ILK con integrinas, con diversas quinasas (PI3K, Akt, Src) y con proteínas de los focos de adhesión (FAK, Actinina). En plaquetas en reposo, ILK se encuentra en la fracción citosólica soluble. Tras la activación plaquetaria, ILK se transloca a la fracción insoluble del citoesqueleto de actina y a balsas lipídicas, regiones de membrana resistentes a detergentes, donde se asocia con Flotilinas. En plaquetas de pacientes con ictus, ILK se localiza mayoritariamente en el citoesqueleto y también esta presente en balsas lipídicas, indicando que sus plaquetas circulantes presentan un estado de hiperactivación durante los episodios trombóticos.

Estudios de adhesión y agregación realizados con plaquetas deficientes en ILK de ratones knock-out, muestran que la ausencia de ILK no impide la activación de la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$, ni su unión a fibrinógeno, pero sí provoca defectos en los cambios de forma plaquetarios, aumenta el tiempo de hemorragia y altera la retracción del coágulo.

Conclusiones: La activación plaquetaria y procesos trombóticos inducen la translocación de ILK al citoesqueleto y además provocan su reclutamiento a balsas lipídicas de la membrana. ILK no es necesaria para la activación de la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ pero tiene un importante papel en la función plaquetaria, pues ratones con plaquetas deficientes en ILK presentan alteraciones en procesos hemostáticos fundamentales como la reorganización del citoesqueleto plaquetario, el tiempo de sangrado y la retracción del coágulo.

LA INTERNALIZACIÓN DE FACTOR TISULAR POR LAS PLAQUETAS PROMUEVE LA POLIMERIZACIÓN REVERSIBLE DEL CITOESQUELETO MEDIANTE ACTIVACIÓN DE RhoA

PO-136

I. López-Vilchez, M. Díaz-Ricart, A.M. Galán, C. Caballo, P. Molina, G. Escolar
Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Centro de Diagnóstico Biomédico. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer. Universidad de Barcelona

Introducción: Hemos demostrado que las plaquetas pueden internalizar y almacenar microvesículas ricas en factor tisular (MV-FT), y que este proceso induce señalización a través de la fosforilación de proteínas en residuos tirosina. El FT transportado en plaquetas jugaría un papel clave favoreciendo la propagación local del trombo. Sin embargo se conoce poco de los mecanismos implicados en la internalización, la redistribución y la posterior exposición del FT por las plaquetas. La GTPasa Rho ha sido relacionada con la regulación de la organización del citoesqueleto en las plaquetas y con el transporte intracelular de vesículas en distintas células.

Objetivo: Investigar el papel de RhoA y los cambios en el ensamblaje del citoesqueleto durante la internalización de las MV-FT por las plaquetas.

Métodos: Plaquetas lavadas fueron expuestas a MV-FT de origen placentario (1.1nM) durante 1, 2, 5, y 10 min, para explorar la reorganización del citoesqueleto, por técnicas electroforéticas, y la activación de Rho A en el interior de las plaquetas, mediante un ensayo basado en la técnica ELISA, así como cambios en su localización. En todos los casos se utilizó la activación con trombina como control positivo.

Resultados: La internalización de MV-FT produjo polimerización de actina y la asociación de las proteínas contráctiles alfa-actinina, "actin-binding protein" (ABP) y miosina al citoesqueleto plaquetario. En contraste con la activación con trombina, los cambios observados resultaron reversibles, con un máximo nivel de polimerización tras 1 min volviendo gradualmente a un perfil similar al basal. La activación de RhoA siguió la misma cinética, cambiando su localización dentro de la plaqueta desde la fracción soluble citoplasmática al citoesqueleto ensamblado.

Conclusiones: La internalización de MV-FT de origen placentario por las plaquetas induce cambios a nivel del citoesqueleto con activación de la GTPasa RhoA y translocación al citoesqueleto. Todo ello sugiere que, a pesar de desconocer la existencia de un receptor para el FT en plaquetas, este proceso ocurre de manera dependiente de mecanismos de señalización activa.

Financiación: SAF 2009-10365, Red HERACLES RD06/0009, FIS (CP04-00112, PS09/00664), PET (2007_0169, 2008_0231).

REGULACIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN DEL RECEPTOR INTEGRINA $\alpha_{IIb}\beta_3$ POR LA FOSFATASA PP2A

PO-138

A. Moscardó, M.T. Santos, B. Cortina, A. Latorre, J. Vallés
Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia

La agregación plaquetaria depende de cambios inducidos por la activación en la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (señalización dentro-fuera) que permiten la unión del fibrinógeno y la agregación. Sin embargo, para estabilizar el trombo en crecimiento, es necesario que se pongan en funcionamiento una nueva serie de mecanismos de transmisión de señales con origen en la integrina (señalización fuera-dentro).

Objetivos: Evaluar la participación de la serina/treonina fosfatasa PP2A en los mecanismos de transmisión de señales que conducen a la activación de $\alpha_{IIb}\beta_3$ y la retracción del coágulo.

Métodos: Plaquetas lavadas humanas se incubaron con ácido okadaico (OA) (10 min, 37 °C, 100-500 nM), inhibidor de PP2A, y se estimularon con 1 U/ml trombina, registrándose la agregación durante 3 min. La activación de $\alpha_{IIb}\beta_3$ se determinó por la unión de PAC-1 mediante citometría de flujo. La retracción del coágulo se registró a distintos tiempos tras estimular con trombina en presencia de fibrinógeno. La fosforilación de proteínas se detectó mediante inmunoblot con anticuerpos específicos.

Resultados: La inhibición de PP2A produjo una fuerte inhibición de la retracción del coágulo a todas las concentraciones estudiadas. En contraste, las concentraciones reducidas de OA (100nM) no inhibieron la activación de $\alpha_{IIb}\beta_3$ y la agregación plaquetaria, lo que nos permite, utilizando concentraciones de OA de 100 nM estudiar específicamente el papel de PP2A en la señalización fuera-dentro. Encontramos que el OA a bajas concentraciones inhibe las fosforilaciones en tirosina, la reorganización del citoesqueleto y los movimientos de calcio, procesos muy relacionados con la señalización a través de la integrina. Además, se redujo la fosforilación de β_3 , la activación de FAK y la asociación de FAK con PI3K, sugiriendo que PP2A juega un papel importante en los procesos de señalización fuera-dentro del receptor. Es interesante que muchos de estos efectos se vieron incrementados cuando el OA a bajas concentraciones se utilizó sobre plaquetas aspirinizadas, sugiriendo que PP2A actúa como vía COX-1 independiente de activación plaquetaria.

Conclusiones: La inhibición de PP2A, especialmente a bajas concentraciones del inhibidor, reduce fuertemente la retracción del coágulo y por tanto la estabilización del trombo, sin afectar a la activación de la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ y la agregación plaquetaria, por lo que PP2A puede constituir una importante diana farmacológica. Su efecto podría ser especialmente interesante al emplearse simultáneamente con aspirina.

FIS07/0463/MMA2006/RenevasRD06/0026.

ROMIPLOSTIM EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE REFRACTARIOS A TRATAMIENTO CONVENCIONAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

I. García Cabrera, P. López Moratalla, A. Hernández Vidaña, A. Moratalla Molina, M. Jurado Chacón

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

PO-139

Introducción: Los tratamientos convencionales para la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) (corticosteroides, inmunoglobulinas) presentan una utilidad limitada debido a sus efectos adversos y a su efecto transitorio. Romiplostim, un análogo de la trombopoietina (TPO), presenta un mecanismo de acción distinto, estimulando al receptor de la TPO para desencadenar el crecimiento y maduración de los megacariocitos.

Métodos: Se describe la experiencia con el uso de romiplostim en 4 pacientes con PTI en nuestro centro.

Resultados: *Paciente 1:* Paciente de 45 años diagnosticado de PTI en enero-09. Los anticuerpos antiplaquetarios fueron positivos, pero no se confirmó secuestro esplénico ni se detectó esplenomegalia. Se administraron corticoides como 1a línea, pero durante la pauta descendente presentó descenso del recuento plaquetario (RP). En marzo-2010 inició romiplostim en monoterapia. En la actualidad, tras 3 meses a dosis estable de 2 µg/kg/sem desde la 2a semana, mantiene RP entre 68 y 177x10⁹/L. *Paciente 2:* Paciente de 44 años, diagnosticado de PTI en 2006. Recibió diversas líneas de tratamiento, incluyendo corticoides, que se pudieron suspender al iniciar romiplostim y gammaglobulina. No se realizó esplenectomía por ausencia de hiperesplenismo y por comorbilidades (obesidad mórbida). En la actualidad lleva 10 meses con romiplostim (dosis de mantenimiento: 6 µg/kg/sem). Hasta en 5 ocasiones ha requerido transfusión de plaquetas por RP > 20x10⁹/L. *Paciente 3:* Paciente de 59 años, diagnosticado de PTI en 1995. Presentó varias recaídas tratadas con gammaglobulina y corticoides respondiendo de manera favorable. Tras la última recaída, en febrero-2010, desarrolló resistencia a diversos tratamientos (corticoides, gammaglobulina a altas dosis, rituximab, andrógenos y ciclosporina). En ningún momento alcanzó RP > 20x10⁹/L, por lo que se descartó esplenectomía. En la actualidad lleva 2 meses con romiplostim (7 µg/kg), manteniendo RP entorno a 80x10⁹/L. *Paciente 4:* Paciente de 19 años, diagnosticado de PTI en 2005. Siguió diversas líneas de tratamiento, entre ellas corticoterapia, gammaglobulinas mensuales, rituximab y esplenectomía en 2006. Inició romiplostim en julio-2009. Tuvo que discontinuar temporalmente por RP en torno a 500x10⁹/L (869x10⁹/L a los 5 días). Presentó cefalea hemicraneal como efecto adverso relacionado. En la actualidad se encuentra en abstención terapéutica, manteniendo RP entre 100 y 200x10⁹/L.

Conclusión: Según nuestra experiencia, el uso de romiplostim en pacientes con PTI refractarios a tratamiento convencional permite alcanzar una respuesta plaquetaria duradera con una buena tolerabilidad.

TRATAMIENTO CON ROMIPLOSTIM EN MUJER ANTICOAGULADA CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE CRÓNICA. CASO CLÍNICO

P. González Sierra, M. Anguita, F. Almagro, M.J. Martínez Quesada, J.A. López López, S. Esteban Muñoz, A. Alcalá

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

PO-141

Caso clínico: Mujer de 62 años, en tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol desde hace 32 años, tras comisurotoma por estenosis mitral de origen reumático. Presenta diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica sintomática, de 7 años de evolución. El tratamiento inicial fue con gammaglobulinas (0,4 g/kg durante 4 días) y prednisona, con respuesta de corta duración. No se indica esplenectomía por el riesgo anestésico asociado a su cardiopatía. No se indica anti-CD20 por sus antecedentes de infección por VHB. Los tratamientos con gammaglobulina más prednisona se repiten con frecuencia creciente. En diciembre de 2009 presenta equimosis generalizada, gingivorragia y epistaxis. El recuento plaquetario (RP) es de 6x10⁹/L. El cambio de estilo de vida tras su ingreso induce mayor hipocoagulabilidad (INR > 6), que precisa corrección inmediata. Se decide iniciar tratamiento con romiplostim a una dosis 3 µg/kg/semana, con excelente respuesta a las primeras dos dosis: el RP aumenta de 50x10⁹/L a 139x10⁹/L. Se realiza valoración medular intermedia, tras 10 ciclos, con biopsia de cresta iliaca para valorar la presencia de fibrosis reticulínica, resultando ausencia de la misma. La respuesta global persiste con la dosis inicial, manteniendo cifras en torno a 120x10⁹/L pero se pierde tras 6 ciclos, reduciéndose la cifra de plaquetas a 43x10⁹/L. Se decide doblar dosis hasta alcanzar 500 µg/bisemanal, lo que aumenta el RP hasta el límite superior de la normalidad, pero no de manera continuada. El RP supera las 500x10⁹/L en cuatro ocasiones, por lo que se reduce la siguiente dosis en 1 µg/kg. En mayo de 2010 se lleva a cabo embolización esplénica con preparación previa con romiplostim. A la semana de la intervención el RP es de 436x10⁹/L, manteniéndose dichas cifras en los 2 controles semanales posteriores hasta la fecha. No se observaron efectos secundarios durante el tratamiento con romiplostim.

Conclusión: El empleo de romiplostim en esta paciente ha resultado seguro y eficaz. En esta paciente es especialmente interesante mantener cifras de plaquetas en un rango normal puesto que, al estar anticoagulada con warfarina, el riesgo hemorrágico es mucho más elevado. Durante el tratamiento con romiplostim, para evitar la trombocitosis reactiva, se debe monitorizar la respuesta y ajustar la dosis cuando sea necesario.

SERENOA REPENS COMO CAUSA DE TROMBOPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS. A PROPOSITO DE DOS CASOS

A. Bernardo Gutiérrez, I. Soto Ortega, J.R. Corte Buelga, M. Fernández Urgellés

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

PO-140

Introducción: En el diagnóstico diferencial de una trombocitopenia aislada se debe considerar la inducida por fármacos. Existen listados amplios de fármacos cuya relación causal con la trombocitopenia es probable aunque en pocos es definitiva. El diagnóstico solo puede realizarse por la recuperación de la trombocitopenia al suspender el fármaco y se confirma con su reaparición al reintroducirlo. El Sabal (Serenoa repens) es una planta utilizada para la hiperplasia benigna de próstata en productos de herbolario y en especialidades farmacéuticas. CASO 1: Varón de 63 años que acude a urgencias por hematúria y hematoma espontáneo en hemitorax derecho. Refería vacunación antigripal hacía 15 días y la toma de un producto de parafarmacia (extracto de Sabal) Presentaba 14000 plaquetas/mm³. Tras realizar estudios no se encontró causa de la trombocitopenia. Se inició en urgencias esteroides (1 mg/Kg/día) y se suspendió el extracto de Sabal. El paciente normalizó la cifra de plaquetas en 7 días sin recaídas posteriores (seguimiento de dos años). CASO 2: Varón de 48 años que acude a consulta por púrpura cutáneo-mucosa detectándose 3000 plaquetas/mm³. Refería gastroenteritis reciente y contacto con un familiar con mononucleosis infecciosa. No refería tratamientos crónicos. Inició corticoides (1 mg/Kg/día) alcanzando cifras normales de plaquetas en 15 días. Se detectó serología positiva para VHC por lo que pasó a digestivo para tratamiento con interferón-ribavirina. Tres años más tarde el paciente acude de nuevo con trombocitopenia (5000 plaquetas/mm³) y petequias. No había respondido al interferón-ribavirina pero estaba estable de su hepatopatía. Recibe tratamiento con corticoides normalizando la cifra de plaquetas en una semana. Tras insistir en la historia clínica el paciente refiere que días antes del primer episodio había iniciado tratamiento con neo-urgenin (contiene Sabal). Lo suspendió por su cuenta al poco de iniciar los esteroides, y no lo volvió a tomar hasta dos semanas antes de la recaída en que lo reinició por clínica de prostatismo.

Discusión: Los casos que presentamos sugieren que el Sabal (serenoa repens) es el agente causal de la trombocitopenia que presentaron ambos pacientes. El tratamiento con Sabal se inició pocos días antes de la clínica hemorrágica y la detección de la trombocitopenia. En ambos pacientes (y en el segundo en ambos episodios) la trombocitopenia desapareció rápidamente al suspender la toma de Sabal. Aunque los dos recibieron corticoides de forma empírica este dato no invalida el diagnóstico. El hecho de que en el segundo caso al reiniciar el tratamiento con Sabal se produjo un nuevo episodio de trombocitopenia parece confirmar la implicación de esta sustancia en la genesis del cuadro.

TRATAMIENTO PROLONGADO DE PTI REFRACTARIA CON ELTROMBOPAG

B. González Mena¹, E. Fernández¹, A. Cantalapiedra¹, A. Dueñas¹, M.J. Peñarubia¹, J. Samper², J. García-Frade¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

²Departamento Médico Glaxo. Madrid

PO-142

Introducción: La aparición de nuevos fármacos de perfil tromboyético ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de la trombocitopenias inmunes primarias (PTI).

Fundamento: Presentamos el caso del uso de eltrombopag, un nuevo agonista de receptor de trombopoyetina oral, de manera prolongada en paciente con PTI refractaria.

Descripción: Mujer de 59 años sin antecedentes de interés diagnosticada en agosto de 2008 de trombocitopenia inmune primaria severa, fue tratada inicialmente con inmunoglobulinas intravenosas (1g/kg x 2 días) y Prednisona a dosis de 1 mg/kg día, con respuesta inicial y elevación plaquetaria. A las 2 semanas se objetiva descenso de cifras plaquetarias con epistaxis y petequias, por lo que se realiza nuevo tratamiento con inmunoglobulinas y se incrementa dosis de esteroides (2 mg/kg). A los pocos días y tras haber respondido a inmunoglobulinas se objetiva nuevo descenso plaquetario con clínica hemorrágica menor, así como intolerancia a esteroides. Se inicia Azatioprina a dosis crecientes sin objetivarse respuesta precisando en diversas ocasiones tratamiento con inmunoglobulinas con respuesta parcial. Ante datos de refractariedad se realiza el 3 de noviembre de 2008 esplenectomía, previo estudio de imagen y valoración medular que confirmaba el cuadro de trombocitopenia periférica. Tras esplenectomía se objetiva aumento de plaquetas hasta 154.000/mm³. A las dos semanas de la esplenectomía de nuevo presenta epistaxis, petequias y cifra plaquetaria menor a 10.000/mm³ por lo que se solicita tratamiento compasivo con Mabthera, desde noviembre de 2008, se infunde 375 mg/m² I.V. semanal durante 4 semanas. Tras 10 semanas no se objetiva respuesta alguna al antiCD20. A finales de diciembre de 2008 precisa nueva infusión de inmunoglobulinas por sangrado y trombocitopenia, con respuesta parcial (80.000 plaquetas/mm³). Así se mantuvo en tratamiento semanal con 0,4 g/kg de inmunoglobulinas, con escasa respuesta. En mayo de 2009 inicia tratamiento con eltrombopag a dosis de 50 mg, al no presentar respuesta a las seis semanas de tratamiento, se aumenta dosis a 75 mg al día, a los dos meses de tratamiento la paciente permanece sin datos de sangrado con cifra plaquetaria en torno a 30.000/mm³ por lo que se decide persistir dada buena tolerancia y no clínica hemorrágica mayor, con el tratamiento, objetivándose de forma progresiva aumento de cifra plaquetaria sin evidenciarse efectos secundarios. Tras 1 año de tratamiento permanece asintomática con 109.000 plaquetas/mm³ en último control.

Conclusiones: El uso de eltrombopag en pacientes con PTI refractaria parece eficaz y seguro a medio plazo.

LEUCEMIAS AGUDAS

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA: REVISIÓN DE 67 PACIENTES

PO-144

C. Calderón, J. González, D. Fernández, I. Montero, I. Espigado
UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos y objetivos: Las complicaciones neurológicas suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Se estima que ocurren hasta en un 6% de los casos, atribuyéndose en la mayoría a recaída en el sistema nervioso central y efectos secundarios de la quimioterapia administrada, bien sistémica o intratecal. El objetivo de nuestro estudio es analizar la incidencia de afectación neurológica, tipo y momento de aparición en el curso evolutivo de pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

Pacientes y métodos: Se revisan de forma retrospectiva los pacientes adultos diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica entre enero de 2001 y mayo de 2010 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Se analizan el tipo de leucemia aguda linfoblástica, las complicaciones neurológicas que presentan y el momento de aparición de éstas durante el curso evolutivo de la enfermedad.

Resultados: 67 pacientes fueron diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica durante el periodo de estudio: 33 eran mujeres y 34 hombres con una media de edad de 42,2 años; 11 con fenotipo T (16,4%), 56 con fenotipo B (83,5%) y de éstos últimos 18 Phi+ (26,8% del total). De los 67 pacientes, 20 (29,8%) presentaron afectación neurológica diversa: 6 casos con infiltración del SNC y 2 casos en los que sólo se objetivaron células por citometría de flujo (enfermedad leptomeníngea oculta); parálisis facial en 4; paraplejía, hemorragia cerebral, convulsiones e infecciones (mucormicosis) en 2 casos cada uno; trombosis en 1 caso; tetraparesia por síndrome de Guillain-Barré en 1. Las complicaciones neurológicas aparecieron para 8 de estos 20 pacientes (40%) en el contexto de recaída de su enfermedad, en 5 durante la inducción (25%), en 4 durante la consolidación (20%) y sólo en 1 (5%) en el momento del diagnóstico. De los 20 pacientes referidos, 3 (15%) fallecieron debido a dichas complicaciones. De los 6 casos que presentaron infiltración del SNC 4 eran B (66,6%), siendo 2 de ellos Phi+ (33,3%), y los otros 2 eran T (33,3%).

Conclusiones: 1. La afectación neurológica antes, durante o después del tratamiento ocurre en hasta una tercera parte de los pacientes diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica con el consiguiente peor pronóstico de la enfermedad. 2. A pesar de la profilaxis realizada en el sistema nervioso central, la recaída sigue siendo la principal complicación y afecta a casi el 9% de los pacientes, con una mayor incidencia observada en los de fenotipo T. El resto de complicaciones son atribuibles al tratamiento quimioterápico o al estado de pancitopenia posquimioterapia.

AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. RESULTADOS DE ESQUEMAS DE INDUCCIÓN (PRIMERA LÍNEA) Y MANTENIMIENTO

PO-143

R. del Campo¹, J. Bargay¹, A. Cladera¹, M. Mascaró¹, M. Nigorra², J.M. Guerra¹, E. González¹, D. Gómez¹, P. Mas², J. Borrás¹

¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Introducción y objetivo: Los pacientes mayores con LMA responden peor a quimioterapia intensiva (QTI) con mayores hospitalizaciones y mortalidad relacionada con tratamiento. Azacitidina mostró en estos pacientes respuestas del 21% con 40% de supervivencias globales a 1 año. Se evidencia peor pronóstico si leucocitosis al diagnóstico y citogenética (CG) adversa.

Pacientes y métodos: se analizan 19 pacientes diagnosticados de LMA tratados con azacitidina en nuestro centro desde enero de 2007 a abril 2010. Inducción a la remisión en 13 pacientes (dosis 75mg/m² × 7 días), y en 6 como mantenimiento tras QT de inducción (dosis 75mg/m² × 5 días).

Resultados: Total 19 pacientes, 13 hombres, 6 mujeres. Mediana al diagnóstico 73 años (59-85). LAM secundaria a SMD/SMF 13(68%). CG adversa 8(42%), GC normal 10(52%), y 1(5%) sin crecimiento. Leucocitos de mediana al diagnóstico 7.500/μL (900-37.000) y de blastos medulares 45% (20-90). De 13 pacientes en inducción (elección por edad, comorbilidades o características de LMA), 5 fallecieron antes de 3 ciclos. 2/13 viven tras segundo ciclo, y 6/13 recibieron mínimo de 3, mediana de 4 (1-19). De los 6, 3 fallecieron por progresión en ciclo 6, 4 y 3 respectivamente. 3 viven: Dos en respuesta eritroide (RE) y plaquetar (RP) (IWG 2006) tras 18 y 19 ciclos. Uno se trasplantó tras 6 ciclos. En total 5 de 13 (38%) viven a los 2, 5, 12, 21 y 22 meses desde el diagnóstico. Como mantenimiento: 6 pacientes, 4 hombres, 2 mujeres. Mediana 68 años (64-78). LAM: 2 secundarias a SMD, una LAM con mielofibrosis, 1M0, 1M1, 1M2. CG compleja 50%. Tratamientos: 4 IDICE, 2 Fludarabina-AraC. 4 recibieron segundo ciclo de consolidación y uno un 3.º. Desarrollaron citopenias prolongadas tras QTI y complicaciones infecciosas severas. Al inicio de aza 4 con RC Morfológica con recuperación hematológica incompleta (RCi) (IWG 2003), 2 en RP. Mediana de ciclos 9 (3-14). De 2 RP, uno progresó tras 3 ciclos falleciendo. El otro vive en RC tras 6 ciclos, RE y RP mantenida, con seguimiento desde inicio de aza de 13 meses. Buena tolerancia excepto un caso que interrumpe por toxicidad cutánea tras 6 ciclos. De 5 que mantuvieron aza, 4 recayeron con mediana desde el inicio a la recaída de 8,5 meses (3-16). En total 5/6 pacientes han fallecido con una supervivencia global desde el diagnóstico de 16 meses (6-20).

Conclusiones: Azacitidina como inducción en LAM no candidatos a QTI es factible y bien tolerado, con baja toxicidad. Aún sin alcanzar criterios de respuesta, hay mejoría de las citopenias y aumento de supervivencia. En mantenimiento observamos mejoría de citopenias en pacientes en RC cuando se administran al menos 6 ciclos y prolongada supervivencia.

EFICACIA DE 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN RECAÍDA/REFRACTARIOS O NO CANDIDATOS A TRATAMIENTO INTENSIVO

PO-145

J.D. Tallón, J. Casaña, J. Serrano, C. Cerrato, N. Fernández, M. Labrador, J. Sánchez, A. Torres

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: La 5-azacitidina (AZA) ha supuesto un importante avance en el tratamiento del síndrome mielodisplásico de alto riesgo (SMD-AR), incluyendo pacientes con 20-30% blastos. Evaluamos nuestra experiencia en uso compasivo de AZA en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) en recaída/refractarios o no candidatos a tratamiento intensivo.

Pacientes y métodos: Incluimos 20 pacientes tratados en nuestro centro de Feb/07 a Feb/10. Al inicio del tratamiento, la mediana de edad fue 69 años (33-82); mediana leucocitos: 2,2 × 10⁹/L (0,8-17,5) y mediana blastos MO: 29% (14-71). Siete casos presentaban blastos MO>30%. Citogenética desfavorable en 7 pacientes (incluyendo 3 cariotipos complejos; 2 del5q; Mon7 y 3q26), e intermedio en 13 (cariotipo normal en 10 casos, NPM1mut/FLT3wt en 4 de ellos). La dosis habitual empleada de AZA fue 75-100 mg/m²/día × 7 días (5+2), siendo necesario para su inclusión haber recibido al menos un ciclo de AZA. Siete pacientes se trataron en situación de LAM recaída/refractaria tras quimioterapia intensiva o trasplante de progenitores hematopoyéticos (n=3); 8 LAM secundarias a SMD y 5 LAM de novo. La respuesta al tratamiento fue valorada en base a los criterios del International Working Group (IWG-2006).

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 9,5 meses (rango 1-23), los pacientes recibieron una mediana de 4,5 ciclos de tratamiento (1-21). Se realizó una 1ª evaluación tras 3-4 ciclos, con respuesta global en 6 pacientes (30%), incluyendo 2 RC (10%) y 4 RP (20%); además 3 pacientes mostraron enfermedad estable con mejoría hematológica, alcanzando respuesta 2 de ellos (1 RC y 1 RP) entre 8.º-12.º ciclo, con lo que al final del seguimiento 8 pacientes (40%) obtuvieron respuesta. Los pacientes con <30% blastos MO alcanzaron una tasa mayor de respuestas globales frente a los pacientes con >30% blastos (46,1% vs. 28%), sin ser estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencias en cuanto a citogenética o grupo LAM 2rias/recaída/de novo; aunque 4/5 (80%) pacientes tratados en recaída/no refractarios alcanzaron RC/RP. Cuatro pacientes han progresado, en una mediana de 8 meses. La supervivencia global (SG) a 12 meses es 39,7% y del 19,5% a los 18 meses, con una mediana de SG de 10 meses. En nuestra serie, las características pre-tratamiento no influenciaron la supervivencia, incluyendo citogenética; sin embargo, la mediana SG fue 13 meses en pacientes con <30% blastos MO frente a 10 meses en el resto. También en el grupo de pacientes tratados en recaída no refractarios la supervivencia a los 21 meses de seguimiento fue del 25,7%, con una mediana SG de 13 meses.

Conclusiones: Los pacientes con LAM en recaída tras TPH, quimioterapia intensiva o no candidatos a la misma tienen limitadas opciones terapéuticas. La AZA en este grupo de pacientes puede representar una alternativa eficaz, de cómoda administración y bien tolerada. En nuestra experiencia los pacientes con LAM en recaída/refractarios o no candidatos a quimioterapia intensiva consiguen tasas de respuesta del 40%, con una SG del 39,7% al año de seguimiento. Aquellos pacientes en situación de 1ª recaída, incluso post-TPH, con bajo porcentaje de blastos se postulan como buenos respondedores.

EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LA AZACITIDINA EN PACIENTES ANCIANOS CON LMA Y RECIENTOS DE BLASTOS INFERIORES AL 20%: EXPERIENCIA DEL REGISTRO ESPAÑOL

PO-146

R. García Delgado, M. Amar, E. Luño, J. Bargay, M.*M. Romero, J. Besalduch, E. Amutio, R. Garrido, F. Carnicero
Hospital Universitario Virgen de La Victoria. Málaga. Hospital Duran i Reynals. Barcelona. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Hospital Universitario Son Llàzer. Mallorca. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Hospital Universitario Son Dureta. Mallorca. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). Hospital San Pedro Alcantara. Cáceres. Grupo Andaluz de SMD

Introducción: La incidencia de LMA aumenta exponencialmente con la edad. En los pacientes ancianos normalmente presentan una enfermedad hematológica previa como el SMD, o alteraciones citogenéticas que se correlacionan con resistencia a los esquemas convencionales de quimioterapia y a una duración menor de la respuesta. No sólo las respuestas son peores: la duración de la hospitalización es más larga, y la mortalidad asociada al tratamiento, mayor (30%). Por tanto, tratar a estos pacientes únicamente con esquemas de quimioterapia estándar se asocia, en muchos casos, a una baja probabilidad de obtener resultados satisfactorios. La introducción de agentes menos tóxicos o más eficientes puede cambiar el curso de la enfermedad en este subgrupo de pacientes. La azacitidina (AZA) es un fármaco hipometilante aprobado recientemente en Europa para el tratamiento de las LMA con 20-30% de blastos.

Material y métodos: Presentamos el análisis de los datos clínicos de un registro español de pacientes longitudinal, multicéntrico y retrospectivo. Se recogieron datos sobre la evolución de la enfermedad y el tratamiento de los pacientes con LMA de novo y en recaída con recuentos bajos de blastos (20-30%) tratados con AZA en condiciones de uso compasivo.

Resultados: 25 pacientes (13/12) con una edad mediana de 67 años fueron incluidos en el registro. El 40% presentaban LMA refractaria/recaída y habían recibido tratamiento previo con quimioterapia intensiva. El 40% presentaban alteraciones citogenéticas (4 monosomía 7). Los pacientes recibieron una media de 7 ciclos (rango 1-25). La dosis más frecuentemente utilizada fue de 75 mg (82%) de los cuales el 28% recibió un esquema de 5 días, 24% recibió un esquema de 5+2 y el 48% de 7 días. Las respuestas globales fueron del 56% con un 20% de respuestas completas. La toxicidad más frecuentemente descrita fue la hematológica.

Conclusiones: Nuestros datos corroboran lo publicado en el JCO del subanálisis del ensayo clínico AZA-001 con una tasa similar de respuestas. La 5-azacitidina es un fármaco eficaz y seguro en pacientes con LMA con buenas tasas de respuestas y con una toxicidad y mortalidad relacionada con el tratamiento aceptable en este subgrupo de pacientes.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA. CASUÍSTICA Y EXPERIENCIA EN NUESTRO SERVICIO ENTRE LOS AÑOS 1998 Y 2009

PO-148

P. García Martín, J.M. Puerta Puerta, A.M. Hernández Vidana, E. López Fernández, A. Moratalla Molina, R. Ríos Tamayo, M. Jurado Chacón
Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA), subtipo M3 de la clasificación FAB, representa una singular entidad de leucemia mieloide aguda (LMA) caracterizada por una morfología típica, una translocación recíproca y específica entre los cromosomas 15 y 17 (detectada en el 80% de los casos y que da lugar al reordenamiento PML/RAR α presente en el 99% de las LPA) y una alta incidencia de coagulopatía de consumo y complicaciones hemorrágicas en las fases iniciales de su diagnóstico y tratamiento. Con una mediana de edad de 40 años, su incidencia es constante en todas las edades, pero menos frecuente en edades avanzadas que el resto de las LMA. Representa el 10-15% de todas las LMA. Su forma típica de presentación es como una leucemia aguda de novo, aunque se describen casos secundarios a tratamientos con inhibidores del enzima topoisomerasa II.

Objetivo: Describir la casuística y resultados de los casos de LPA diagnosticados en nuestro servicio en los últimos once años (1998-2009).

Material y método: Se han incluido un total de 24 pacientes con una mediana de edad de 38 años y distribución por sexo 45,8% hombres y 54,2% mujeres. Se clasifican en riesgo bajo 37,5%, en riesgo intermedio 29,2% y un 33,3% en riesgo alto. Todos tratados con terapia de inducción estándar con Idarubicina-ATRA. Un 16,7% presentaba antecedente personal de neoplasia y de ellos, un caso de neoplasia hematológica previa.

Resultados: De los 24 pacientes analizados, 8 han sido exitos (33%), de los cuales tres fueron muertes precoces durante la inducción. De los 16 vivos, 6 se consideran curados de su proceso hematológico y dados de alta por nuestra parte a los 5 años de seguimiento.

Supervivencia global (SG) con una media de 95,2 meses (IC 95%: 68,3-122), al igual que la supervivencia libre enfermedad (SLE), y la supervivencia libre de recaída (SLR) con una media de 94,5 meses (IC 95%: 67,7-121,2).

Analizados por grupos de riesgo, la SLE en el grupo de riesgo bajo es de 84,1 meses (IC 95%: 56,4-111,9), en riesgo intermedio es de 120,3 (IC 95%: 79,7-160,8) y en riesgo alto es de 25 meses (IC 95%: 7,7-42,3).

Conclusiones: Siguiendo el modelo predictivo de SLE estudiado en conjunto por los grupos GIMEMA Y PETHEMA (Sanz et al, Blood 2000) que definía un modelo predictivo basado en el recuento de leucocitos y plaquetas al diagnóstico, clasificando a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto, observamos que nuestros datos son superponibles obteniendo menores éxitos terapéuticos y menores tasas de SG y SLE en los pacientes de alto riesgo. Tras nuestro estudio concluimos que la LPA es una leucemia de buen pronóstico, que con tratamiento específico alcanza altas tasas de curación, SG y SLE.

EL CONTROL DE LA LEUCEMIA TRAS ALOTRASPLANTE EN ADULTOS CON LLA FILADELFIA-POSITIVA DEPENDE ESPECIALMENTE DE EFECTOS INMUNES

PO-147

A. Bermúdez, A. Cuesta, L. Yáñez, G. Pérez, M. Colorado, Z. Díez, M. López-Duarte, J. Monje, M. Albajar, C. Montes, A. Battle, J. Núñez, E. Conde, S. Glez.-Villambrosia, C. Martín, J. Baro, A. Insunza, C. Richard, A. Iriando
Servicio Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IFIMAV. Universidad de Cantabria. Santander

Introducción: La LLA Ph+ del adulto tiene un pronóstico adverso incluso con alo-TPH con tasas de recaída de 25-35%. Dada la disponibilidad de ITK y la posibilidad de generar efecto injerto contra leucemia (EiCL) el manejo de las recaídas es un tema de investigación. Desde 2003 nosotros lo individualizamos en base a la detección de EMR, presencia de EiCH y disponibilidad de ILD.

Pacientes y métodos: 12 pacientes (9H/3M) con edad mediana de 37 años (18-49) con LLA Ph+ en IRC tras QT (inducción y 2 consolidaciones) e ITK han sido sometidos a alo-TPH. 2 casos precisaron 2 inducciones y otro (T317) necesitó 5 y nilotinib. La mediana desde el fin de la QT hasta el alo-TPH fue 7 meses (5-9,5). Las CPH fueron de MO. En el momento del alo-TPH la EMR era negativa (EMR-) en 7 y positiva (EMR+) en 5. En 5 el donante fue un familiar [4 HLA idéntico (8/8) y 1 haploidéntico (8/10)] y en 7 un DNE [(5 idéntico y 2 no (9/10)]. El acondicionamiento fue CF (60 mg/Kg \times 2) y TBI (12 Gy) en 7 o con BU i.v. (3,2 mg/Kg \times 4), asociado a FLU (40 mg/m 2 \times 4) en 4 o a Cf en 1. La prevención de EiCH se hizo con CsA/MTX en 10 o CsA/MMF en 2. Dos pacientes mueren precozmente (FMO/EVOH) y 2 en el mes +4 por EiCH aguda. En 8 pacientes (3 con EMR- y 5 con EMR+) se monitorizó EMR en médula ósea a los 3, 6, 9, 12, 18 meses y luego anualmente. En los que persistía EMR+ en el tercer mes, recibieron ITK.

Resultados: 2/3 pacientes con EMR- al trasplante continúan en RC molecular (RCM) a los 32 y 60 m, ambos con EiCH crónico; un paciente presenta recaída molecular precoz (+3m) sin respuesta a ITK y hace recaída hematológica precisando QT.

3/5 pacientes con EMR+ al trasplante alcanzan EMR- tras desarrollar EiCH crónico espontáneo o inducido por ILD. Sólo en dos pacientes se asoció ITK (19m y 5m) por persistencia de EMR en el tercer mes. Los 3 pacientes siguen en RCM (+13, +24 y +34). Los otros 2 pacientes con EMR+ que hicieron una EMR- temprana, en ausencia de EiCH han recaído. Uno alcanzó RCM con ITK (28m) e ILD y otro progresó sin responder a ITK (7m). 6/8 pacientes que han desarrollado EiCH crónico son largos supervivientes con una mediana de seguimiento de 33 meses (13-62); se incluye una recaída a los 62 meses. Los casos sin EiCH no han controlado la EMR y la LLA ha progresado.

Conclusión: El control de la leucemia tras alo-TPH en pacientes con LLA Ph+ depende fundamentalmente del EiCL de la EiCH. La administración aislada de ITK parece insuficiente.

IMPACTO DE LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE RIESGO CITOGENÉTICO INTERMEDIO

PO-149

N. Fernández-Escalada, J. Serrano, J. Sánchez-García, M. Labrador, C. Cerrato, D. Tallón, J. Serrano-López, J. Casaña, S. Tabares, J. Román, A. Torres
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción: Nos proponemos analizar los factores clínico-biológicos con impacto en supervivencia global (SG) y supervivencia libre recaída (SLR) en pacientes con LAM de riesgo citogenético intermedio, candidatos o no a quimioterapia intensiva.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 163 pacientes diagnosticados de LAM-RI de Enero-1999 a Abril-2010. Mediana edad: 63 años (1-90) y mediana leucocitos dco: $12,9 \times 10^9/L$ (0,6-500). LAM de novo 80% y 20% secundarias. Cariotipo normal 78,5%, Trisomía 8 6% y resto otras alteraciones. Perfil molecular: 56% NPM1wt/FLT3wt; 24% NPM1mut/FLT3wt y 20% DTI-FLT3. Recibieron quimioterapia intensiva 105 pacientes, 77% alcanzaron RC (15 casos >1 ciclo inducción), mortalidad precoz peri-inducción 10% y refractariedad 12%; 34 recibieron Auto-TPH y 24 Alo-TPH. El resto de pacientes recibieron tratamiento sin intención curativa y 10 tratados con azacitidina.

Resultados: No encontramos diferencias significativas respecto a edad (>60 años), sexo, subtipo FAB, SMD previo ni tasa RC en los pacientes con distintos subgrupos moleculares. Sin embargo, los pacientes DTI-FLT3 tenían mayor recuento leucocitario y% blastos MO al diagnóstico ($p=0,04$, $p=0,017$), mayor tasa mortalidad precoz ($p=0,03$) y SG más acortada (6,9 vs. 26,6 meses, $p=0,024$). Con una mediana de seguimiento de 58 meses (2-138), la SG y SLR de los pacientes tratados con intención curativa fue del 33,2% y del 53,7%, respectivamente. Tanto en el análisis univariable como en el multivariable, los factores con significado adverso para la SG en este grupo fueron la edad más avanzada (>60a vs.<60a, 47% vs. 13%, $p=0,001$); y presencia de DTI-FLT3, frente a NPM1mut/FLT3wt y NPM1wt/FLT3wt (12% vs. 65% y 44%, $p=0,02$). Para la SLR, los factores pronósticos fueron: edad >60a ($p=0,003$), >1ciclo RC ($p=0,01$), así como DTI-FLT3 frente a NPM1mut/FLT3wt y NPM1wt/FLT3wt (35% vs. 54% y 64%, $p=0,04$). En los pacientes tratados sin intención curativa objetivamos también una mediana de SG significativamente mayor en pacientes NPM1mut/FLT3wt (16,2 vs. 3 meses, $p=0,003$) y en pacientes con leucocitosis ($p=0,05$). También, los pacientes tratados con Azc que presentan NPM1mut, tienen una supervivencia más alargada ($p=0,02$).

Conclusiones: En la LAM-RI, en nuestra experiencia son factores de pronóstico favorable para SG, edad <60a, así como el perfil molecular con NPM1mut/FLT3wt, con supervivencia más alargada tanto en pacientes candidatos o no a quimioterapia intensiva, e incluso los tratados con azacitidina. La presencia de DTI-FLT3 confiere mal pronóstico por elevada tasa de mortalidad precoz y de recaída. Estos datos apoyarían el diseño de estrategias terapéuticas individualizadas.

LEUCEMIA AGUDA HIPERLEUCOCITÓSICA; EFECTO DEL TRATAMIENTO CON LEUCAFÉRESIS EN LA MORTALIDAD PRECOZ **PO-150**

R. Goterres, M. Gómez, M. Tormo, P. Amat, L. García, M. Calabuig, C. Arbona
Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Fundamento: La leucemia aguda hiperleucocitósica (recuento de leucocitos $\geq 50-100 \times 10^9/L$) ha sido relacionada con un alto riesgo de mortalidad precoz y una menor supervivencia global. La leucaféresis produce una leucorreducción rápida, pero su valor terapéutico no ha sido claramente definido.

Objetivos: Comparar la evolución de los pacientes con leucemia aguda hiperleucocitósica en función de la realización o no de leucaféresis.

Pacientes y métodos: Entre enero/96 y abril/10 fueron tratados 47 pacientes con leucemia aguda y cifra de leucocitos por encima de $90 \times 10^9/L$ con quimioterapia intensiva. Se realizó leucaféresis a 22 pacientes, basado en la presencia de síntomas de leucostasis o la decisión clínica. Se realizó una aféresis en 15 pacientes y 2 aféresis en los 7 restantes. Once pacientes presentaban clínica de leucostasis en el grupo que recibió leucaféresis (pulmonar, n=3; SNC, n= 8) y 3 en el grupo que no realizó leucorreducción (pulmonar, n=1; SNC n=2).

Resultados: La mediana de reducción de leucocitos con una leucaféresis fue $97 \times 10^9/L$ (rango, 27-169) y con una segunda aféresis $81 \times 10^9/L$ (rango, 47-196). Tres pacientes presentaron un síndrome de lisis tumoral en el grupo que no recibió leucaféresis, uno de ellos tratado con rasburicasa como profilaxis, ninguno en el grupo de leucorreducción. El porcentaje de remisión completa fue similar en ambos grupos (no leucaféresis 67% vs. leucaféresis 80%, p=0,33). La mortalidad en inducción fue superior en el grupo que no recibió leucaféresis (28% vs. 5%, p=0,038). La causa de muerte del paciente que recibió leucaféresis fue por infección y en el grupo que no realizó leucaféresis las causas de muerte fueron: hemorragia (n=1), infección (n=3), enfermedad (n=2) y leucostasis (n=1). La mediana de supervivencia en el grupo de leucaféresis fue de 29 meses frente a 7 en el grupo que no realizó leucaféresis (p=0,014).

Conclusiones: En nuestra serie la realización de leucaféresis en pacientes con leucemia aguda hiperleucocitósica se relaciona con una menor morbilidad y mortalidad en inducción. En ausencia de estudios aleatorizados consideramos beneficiosa la leucorreducción en este grupo de pacientes.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN MAYORES DE 65 AÑOS. ANÁLISIS DE UNA SERIE EN UN HOSPITAL TERCIARIO (2003-2009) **PO-152**

A. Hernández, Z. Mesa, J.M. Puerta, E. López, R. Ríos, A. Romero, M. Jurado
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción y objetivos: La prevalencia de la leucemia aguda mieloblástica (LAM) aumenta con la edad. Su incidencia aumenta más de diez veces entre los 20 y 65 años, siendo ancianos la gran mayoría de los pacientes. Aunque se han hecho progresos en el tratamiento de los pacientes jóvenes, el pronóstico del paciente anciano sigue siendo malo, con medianas de supervivencia de pocos meses. Estudio descriptivo de los pacientes mayores de 65 años diagnosticados de LAM en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Desde enero 2003 a diciembre de 2009 se han descrito 91 casos de LAM en mayores de 65 años, 34 mujeres (38%) y 57 varones (62%) con una mediana de edad de 74 años (65-90). Se han observado 73 casos de novo y 18 casos secundarios a otras hemopatías (entre ellas la más frecuente es el síndrome mielodisplásico que representa el 77%). El subtipo más frecuente según clasificación de la FAB es LAM M1 con 35 casos y el menos frecuente LAM M6 con 1. La mayoría de los pacientes (59) recibieron tratamiento paliativo (soporte transfusional, etopósido, hidrea, 5-azacitidina y citarabina a bajas dosis) y 32 fueron tratados con quimioterapia (QT) adaptada a la edad PETHEMA LAM para mayores de 65 años. Se consideró para el inicio de terapia paliativa la edad, citogenética desfavorable, mal estado, infecciones, LAM secundaria u otras comorbilidades. Analizamos la supervivencia global de los pacientes.

Resultados: De los 59 pacientes que recibieron tratamiento paliativo, 48 son éxitos y 11 siguen vivos (18,6%). De los 32 pacientes tratados con QT, 23 son éxitos y 9 sobreviven (28,1%). El 22% de los pacientes incluidos en el estudio sobreviven. La mediana de supervivencia es de 2 meses para los pacientes en tratamiento paliativo frente a 7 meses para los pacientes en tratamiento quimioterápico (p=0,013). Se ha observado una mayor supervivencia para los pacientes con LAM M3 (media de 28,5 meses). La mediana de supervivencia global es de 3 meses para todos los pacientes. Existe significación estadística en la diferencia de supervivencia en ambos grupos de pacientes según sean tratados con medidas paliativas o tratamiento QT.

Conclusiones: A pesar del mal pronóstico de la LAM en ancianos y la frecuente presencia de comorbilidades asociadas, se ha descrito una mayor supervivencia de los pacientes tratados con QT. Es importante considerar otras variables, además de la edad, a la hora de decidir el tratamiento. Las vías de investigación darán lugar a una nueva generación de fármacos menos tóxicos y más específicos. Algunos podrían jugar un papel como terapia de mantenimiento para controlar la enfermedad mínima residual y mejorar así la supervivencia de los pacientes.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ANCIANOS. ANÁLISIS DE 61 CASOS **PO-151**

M. Ballesteros, M.S. Infante, I. González-Gascón y Marín, P. Font, V. Noriega, F. Carretero, G. Rodríguez-Macías, C. Encinas, S. Osorio, M. Kwon, L. Bento, J. Gayoso, A. Escudero, J.L. Díez-Martín
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La mediana de edad de pacientes con LMA es de 65 años y su incidencia aumenta con la edad. La edad avanzada y la morbilidad asociada dificultan la selección de pacientes mayores candidatos a tratamiento con quimioterapia intensiva (QTI) por lo que ésta se ofrece tan sólo a un 30% de éstos. En comparación con enfermos más jóvenes los resultados en cuanto a remisión completa (RC), mortalidad y supervivencia son peores, lo que se relaciona con una mayor expresión del gen de resistencia a multidroga, aumento de la incidencia de anomalías de mal pronóstico al diagnóstico y peor tolerancia a la QTI por más morbilidad en este grupo.

Pacientes: Describimos 61 pacientes, 32 hombres y 29 mujeres, todos mayores de 65 años, diagnosticados de LMA en nuestro centro entre Junio 2006 y Septiembre 2009. Excluimos el subtipo M3. La mediana de edad es de 76 años (65-90). El 54,9% (33/61) fueron desestimados para tratamiento con QTI debido a edad muy avanzada o comorbilidad asociada. 45,1% (28/61) fueron seleccionados para tratamiento con QTI. 10 de 28 (36%) habían evolucionado de SMD previo y 7/28 (25%) presentaron cariotipo complejo al diagnóstico. La quimioterapia de inducción fue administrada de acuerdo con varios esquemas con la intención de completar 3 ciclos en aquellos que habían alcanzado RC: IA (3x7)-2, IA (3x7) atenuado; 16,IDAFLAG/FLAG;7; Lenalidomida: 1 con 5q- aislado y 5-azacitidina: 1.

Resultados: La mediana de supervivencia del grupo total es de 6 meses. La de los pacientes sometidos a tratamiento de soporte es de 3 meses con una mediana de ingreso hospitalario de 15 días. El 46% (13/28) de los pacientes sometidos a QTI presentaron resistencia al tratamiento y todos han fallecido salvo 1 paciente que se encuentra con enfermedad en tratamiento con 5-azacitidina. El resto de los pacientes, 54% (15/28) alcanzaron RC y todos completaron 3 ciclos de tratamiento. De ellos, el 60% habían sido diagnosticados de LMA de novo y 40% habían evolucionado de SMD previo. Sólo 1 de los 7 pacientes con cariotipo complejo consiguió RC. Con una mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 15 meses, recidivan 12 de 14 pacientes (85%). De ellos se rescatan a 6 (50%), 3 de ellos con QTI y 3 con 5-azacitidina. En este momento siguen vivos 5/6, 2 de los 3 que se rescatan con QTI se encuentran en RC, el tercero se encuentra pendiente de reevaluación. La mediana de supervivencia global en este grupo es de 16m (3-47) con una mediana de ingreso hospitalario de 84 días y una mortalidad relacionada con el tratamiento de 1/28 (3%) a una muerte en RC por aspergilosis.

Conclusiones: El realizar una buena selección para tratamiento con QTI en estos pacientes supone una baja mortalidad en inducción. El tratamiento con QTI en los pacientes ancianos con LMA mejora la supervivencia en 13 meses con respecto al tratamiento de soporte y con una mediana de ingreso hospitalario aceptable en nuestra serie. La tasa de resistencia presentada en nuestro grupo es similar a la descrita en la literatura. Las mejores respuestas suelen ser en pacientes con LMA de novo y sin citogenética de mal pronóstico.

MORTALIDAD PRECOZ EN LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA **PO-153**

C. Buesa García, C.E. Alarcón Gil, E. Colado Varela, C. Rayón Suárez
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: El pronóstico de los pacientes diagnosticados de leucemia aguda promielocítica (LAP) ha cambiado radicalmente desde la introducción del ácido tretinoico alcanzando porcentajes de remisión completa superiores al 90% con el esquema AIDA. A pesar de esto, hay pacientes que mueren en las fases iniciales de la enfermedad, algunos sin poder llegar a recibir tratamiento. La principal causa de mortalidad son las complicaciones de tipo hemorrágico. Describimos las causas de muerte precoz de los pacientes diagnosticados de LAP.

Pacientes y métodos: Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LAP desde el año 1996 en el Hospital Universitario Central de Asturias. Se recogieron los datos al diagnóstico, tanto clínicos como de laboratorio, así como de supervivencia. Se registraron también 5 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión en los protocolos de PETHEMA (4 LAP secundarias y uno de edad avanzada). Los pacientes recibieron tratamiento según los protocolos vigentes de PETHEMA en el momento de su diagnóstico. La clasificación en grupos de riesgo se ha tomado de estos protocolos.

Resultados: Desde noviembre de 1996 hasta la actualidad, se han diagnosticado un total de 71 pacientes de LAP, de los cuales han fallecido 19 precozmente (26,7%). 5 pacientes (26% de las muertes) fallecieron inmediatamente después del diagnóstico sin poder iniciar el tratamiento debido a hemorragia en SNC. Se trataba de 3 mujeres y 2 varones, con una mediana de edad de 34 años. 3 de ellos se englobaron en el grupo de alto riesgo (AR), 1 en riesgo intermedio (RI) y 1 en bajo riesgo (BR). 4 presentaban al diagnóstico coagulopatía y 4 hemorragia cerebral establecida. 14 pacientes fallecieron durante el tratamiento de inducción por las siguientes causas:

- Hemorragia fatal, 4 casos (21%). Las localizaciones fueron: SNC, 2 casos y pulmonar, 2 casos. Todos eran varones, con coagulopatía y 3 de ellos eran de AR. La mediana de edad era 48 años.
- Infección confirmada en la fase de aplasia, 4 casos (21%). 2 varones y 2 mujeres: 1 BR, 2 RI, 1 AR. La mediana de edad era 65 años.
- Insuficiencia respiratoria, 5 pacientes (26%). 3 varones y 2 mujeres, de edad mediana 50 años, 4 de ellos AR y uno RI.
- Síndrome coronario agudo: un paciente.

Conclusiones: En nuestra serie la mortalidad precoz ha sido elevada, con un 26% de pacientes que fallecidos en las primeras 48 horas, sin llegar a recibir tratamiento. Se confirman como factores de riesgo de muerte precoz la edad y la cifra de leucocitos. Es necesario un diagnóstico precoz y un manejo agresivo de las complicaciones para evitar este exceso de mortalidad.

SOBREEXPRESIÓN DE MN1 EN LEUCEMIAS AGUDAS DE ESTIRPE MIELOIDE. CORRELACIÓN CON OTROS MARCADORES MOLECULARES Y RELACIÓN CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA GLOBAL
PO-154

C. Rodríguez¹, M.T. Gómez Casares¹, G. Santana¹, S. Guedes², C.E. López Jorge³, M.A. García Bello⁴, J.M. Calvo-Villas⁵, S. Jiménez², J.D. González San Miguel⁶, K. Quiroz⁷, S. Fumero¹, Y. Ramos¹, N. Navarro¹, T. Molero¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ²Hospital Insular Las Palmas de Gran Canaria. ³Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁴Hospital José Molina Orosa. Arreife

Introducción: MN1 ha sido identificado como un gen sobreexpresado en distintas neoplasias mieloides. En particular se ha documentado su relación con LMA con inv 16 y se ha postulado su relación con otros marcadores moleculares como el EVI-1, así como su papel como factor de mal pronóstico en LMA con cariotipo Normal.

Objetivos: Análisis retrospectivo de la expresión de MN1 en un grupo de pacientes afectos de LMA, tiempo hasta recuperación de aplasia post-quimioterapia, respuesta al tratamiento quimioterápico, supervivencia global y correlación con otros marcadores moleculares (NPM1, FLT3, EVI1, BAALC).

Materiales y métodos: Se estudiaron 49 pacientes con diagnóstico de LMA que recibieron tratamiento según protocolos PETHEMA entre los años 2001 y 2010. Para el análisis de expresión de MN1 se realizó qPCR en tiempo real de las muestras de MO/SP obtenidas al momento del diagnóstico usando como calibrador el RNA de la línea celular KG1 que sobreexpresa MN1.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 15.0.
Resultados: De un total de 49 Pacientes se identificaron 32 MN1 positivos y 17 MN1 negativos. El número de días hasta recuperación de aplasia fue de 23,9 para los MN1 pos y de 23,5 para los MN1 neg sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas.

El estudio de relación de MN1 con otros marcadores mostró, según test de χ^2 fuerte correlación con la expresión de BAALC (<0.001 estadístico de Fisher), y no alcanzó significación estadística con FLT3, EVI-1 y NPM1 (0.68, 1.00, 0.05 estadístico Fisher).

En la respuesta al tratamiento de inducción la sobreexpresión de MN1 y BAALC se relacionaron con resistencia al mismo según la prueba de χ^2 (estadístico de Fisher =0.007). La supervivencia global a los 2 años fue del 53% y del 52% para MN1 negativo y MN1 positivo y a los 5 años 52% y 42% respectivamente no habiendo diferencias significativas. El análisis de supervivencia para el grupo de cariotipo riesgo intermedio tampoco mostró diferencias entre MN1 positivos y negativos.

Conclusiones: 1) La sobreexpresión de MN1 se correlacionó con la de BAALC. No encontramos relación con otros marcadores como EVI-1, NPM-1 y FLT3 2) La sobreexpresión de MN1 y BAALC mostraron relación con resistencia al tratamiento de inducción, no pudiendo diferenciar cual de los dos esta realmente implicado en la resistencia por escaso tamaño muestral. 3) En nuestra serie sobreexpresión de MN1 no se relaciona con peor pronóstico en los pacientes con LMA y cariotipo de riesgo intermedio, probablemente por escaso tamaño muestral.

TRIPTASA: UN NUEVO MARCADOR DE ENFERMEDAD EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
PO-156

S. Fumero, M.T. Gómez Casares, L. Guerra, J. Gao, J. López, H. Luzzardo, A. Suárez, K. Quiroz, J.D. González San Miguel, C.E. López Jorge, C. Campo, S. Jiménez, Y. Ramos, T. Molero
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La triptasa constituye el componente principal de los gránulos secretores del mastocito. Trabajos recientes demuestran que está elevada en el suero de un 40% de las leucemias mieloides agudas (LMA), y especialmente en aquellas con cariotipos favorables como la inv 16 y la t(8;21) con o sin mutaciones en KIT asociadas.

Objetivos: 1. Estudiar la incidencia de los niveles altos de triptasa en la LMA. 2. Analizar la correlación de los niveles elevados de triptasa con otros marcadores como las alteraciones del CBF y las mutaciones de KIT. 3. Analizar su utilidad como marcador de enfermedad mínima residual.

Metodología: Se estudiaron prospectiva y retrospectivamente 49 pacientes con LMA no promielocítica: 35 hombres y 14 mujeres (27-87 años). Los niveles de triptasa se determinaron en suero por FEIA. Se recogió al diagnóstico el tipo de LMA, el cariotipo y la biología molecular de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados: Un total de 12 pacientes (24%) de los analizados con LMA, presentaron niveles elevados de triptasa: 1 M0, 1 M1, 3 M2 (1 con eosinofilia), 3 M4 (2 M4 Eo), 1 M5 y 3 de subtipo desconocido. Teniendo en cuenta la alteración molecular, tuvieron niveles elevados de triptasa: 3 de 4 pacientes AML1-ETO + (uno de ellos con la mutación D816V de KIT asociada al reordenamiento), 1 de 2 pacientes con inv16 y 2 de 9 pacientes con mutaciones FLT3-ITD. Los niveles más altos observados en nuestros pacientes (>200) se asociaron a la inv 16 y la t(8;21). Únicamente en 3 de los 12 pacientes con niveles elevados se pudo analizar la evolución de los mismos en relación con la remisión completa (RC), observando que en 2 de ellos los niveles disminuyeron sin llegar a normalizarse y en el otro (con niveles ligeramente elevados al diagnóstico) los niveles de triptasa se normalizaron, a pesar de continuar con persistencia morfológica de enfermedad tras la inducción. En otros 3 casos de reciente diagnóstico en los que todavía no se ha analizado si están en remisión completa, hemos observado que en 2 de ellos los niveles de triptasa han disminuido tras el tratamiento sin llegar a normalizarse y en el otro han aumentado.

Conclusiones: 1) Un 24% de LMA presentan niveles elevados de triptasa, esta incidencia ha sido inferior a la reflejada en la literatura. 2) Los niveles más altos de triptasa (>200 $\mu\text{g/L}$) se han relacionado con AML1-ETO y con inv del 16, así que se puede hablar de una asociación con el reordenamiento del CBF, como ya estaba descrito. 3) Los niveles de triptasa tienden a disminuir con la RC, por lo que puede ser un marcador de EMR, lo que tendría que confirmarse con el seguimiento de un mayor número de pacientes.

TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO DE LA LMA ADAPTADO AL RIESGO. IMPORTANCIA Y UTILIDAD DE LOS NUEVOS MARCADORES MOLECULARES
PO-155

G. Rodríguez-Macias, J. Gayoso, P. Balsalobre, I. Buño, C. Martínez, M. Kwon, C. Encinas, L. Berto, F. Carretero, J.M. Sánchez Ramírez, M. Ballesteros, P. Font, V. Noriega, I. González, M. Infante, C. Muñoz, A. Pérez-Corral, D. Serrano, J. Anguita, J.L. Diez
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La leucemia aguda mieloblástica (LMA) es una enfermedad clonal, heterogénea con variaciones en la patogenia molecular, manifestaciones clínicas y respuesta al tratamiento. La clasificación de la OMS 2008 estratifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo: alto (AR), intermedio (IR) y bajo (BR), según sus alteraciones citogenéticas al diagnóstico. Nuevos marcadores moleculares (NPM1, c-kit y FLT3-ITD) y la respuesta al tratamiento permiten definir mejor el pronóstico y optimizar la intensificación de cada paciente.

Objetivo: Analizar de forma retrospectiva, los resultados de nuestro protocolo de tratamiento ajustado al riesgo en pacientes jóvenes con LMA de nuevo diagnóstico candidatos a tratamiento intensivo.

Pacientes/métodos: Pacientes con nuevo diagnóstico de LMA (no M3), tratados en función del riesgo según las alteraciones citogenéticas y moleculares al diagnóstico (riesgo inicial), y en función de la respuesta al tratamiento (precisar 2 ciclos para alcanzar remisión o enfermedad mínima residual+ tras consolidación (EMRc+); riesgo final). Realizamos inducción con 1-2 ciclos y consolidación con 2.º ciclo idéntico al inicial. La intensificación se realiza en función del riesgo inicial de la LMA, respuesta al tratamiento, posibilidad de colecta en los candidatos a TPH autólogo o disponibilidad de donante allogénico, con: ARA-C (3g/m²/12h iv x 6 dosis, x 3-4 ciclos), TPH autólogo o TPH allogénico.

Resultados: Desde marzo-06 a diciembre-09, hemos tratado 49 pacientes consecutivos con LMA (26 varones, edad mediana: 53 años, rango: 18-68). Utilizamos IA3x7 en inducción en 42/49 pacientes y FLAG±Ida o ICE en 7. Fallecieron en inducción 4 (8.2%), todos de AR y 3 habían recibido 2 ciclos. La tasa de remisión completa morfológica fue 88%(43/49). 1 paciente de BR y 5 IR pasaron a AR por requerir 2 ciclos de inducción para alcanzar remisión o EMRc+. Recibieron consolidación 43 pacientes y realizaron intensificación 39: 14 con ARA-C, 9 con AUTO-TPH y 16 con ALO-TPH. Otros 4 pacientes no recibieron intensificación por recaída. Con una mediana de seguimiento de 17.5 meses (6-45), la SLE alcanzó el 100%, 75% y 22% y la SG 100%, 75% y 33% en los pacientes de BR, IR y AR respectivamente. En los casos de AR, la SG tras ALO-TPH fue 43%(6/14).

Conclusiones: Estos resultados confirman la importancia y utilidad de la citogenética y nuevos marcadores moleculares para decidir el tratamiento de intensificación individualizado en pacientes con LMA. El ALO-TPH en casos de AR es la opción que produce mejor control a largo plazo de la LMA.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MARCADORES

ESTUDIO PARA LA VALIDACIÓN DE UN TEST DE MEDICINA PERSONALIZADA POLITERAPIA EX VIVO EN HEMATOPATÍAS MALIGNAS**PO-157**

J. Ballesteros¹, B. Liébana¹, S. Sapia¹, D. Primo¹, J. Gorrochategui¹, A. Orfao², M. Alcalá³, M. Ortiz³, F. Moscardó⁴, J.M.⁵ Ribera⁵, A. Oriol⁶, E. Ocio⁷, L. Caveda⁸, T. Bennett⁹
¹Vivia Biotech. España. ²Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ³Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ⁴Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁵Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Objetivos: Validar la capacidad de un nuevo test de medicina personalizada para predecir la respuesta de los pacientes al tratamiento para una hematopatía maligna mediante la comparación de los resultados de la exposición de una muestra de médula ósea o sangre periférica de un paciente a fármacos, de forma individual y en combinación, con la respuesta clínica obtenida tras recibir un tratamiento con quimioterapia citotóxica.

Métodos y pacientes: Estudio en colaboración con PETHEMA realizado por Seif 88. Se estudian muestras de pacientes de LLC, MM, LMA, LLA, y LNH. Una nueva plataforma tecnológica ExviTech®, basada en automatizar la citometría de flujo, permite evaluar la eficacia de cientos de combinaciones de fármacos para inducir muerte celular por apoptosis selectivamente en células neoplásicas en una muestra recién extraída (ex vivo). Fármacos y sus combinaciones se evalúan en 5 dosis, incubándose 48h a 37 °C y 5% de CO₂. Las muestras se procesaron mediante citometría de flujo, añadiendo el marcador de apoptosis Anexina V-FITC con una combinación de anticuerpos que permitían la identificación de las células patológicas.

Resultados: Presentamos resultados iniciales de unos estudios de validación. Los fármacos aprobados son eficaces en unos pacientes pero no en otros, un conocido efecto detectado en muestras ex vivo por la plataforma ExviTech®. Se han estudiado preferentemente muestras de LLC. En muestras de ciertos pacientes, sólo uno de múltiples fármacos es eficaz, indicando la importancia de este tipo de tests. Existen casos en que los fármacos individualmente no son eficaces ex vivo, pero alguna de sus combinaciones dentro de protocolos de tratamiento sí son muy eficaces ex vivo, indicando la importancia de evaluar las múltiples combinaciones entre fármacos. Las sinergias observadas ex vivo entre fármacos varían también de persona a persona. Combinaciones sistemáticas entre todos los fármacos, incluidos aquellos en fases clínicas de investigación, identifican sinergias que podrían ser sugerentes de futuras nuevas protocolos de tratamiento.

Conclusiones: Resultados iniciales en LLC demuestran la importancia de evaluar múltiples combinaciones de fármacos ex vivo, cuyo efecto no tiene porque ser la suma del efecto de sus fármacos individuales. Las múltiples sinergias observadas entre fármacos muestran un perfil también personalizado, estratificando a los pacientes. Combinaciones sinérgicas fuera de protocolos actuales, incluyendo fármacos en fase III clínica, identifican combinaciones ex vivo de especial interés clínico para futuros protocolos. Este nuevo test podría ayudar a identificar el protocolo politerapia adecuado para cada paciente.

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA: NO SIEMPRE UN DIAGNÓSTICO SENCILLO**PO-158**

E. Fernández Mellid, T. González Martínez, N. Alonso Vence, M.S. González Pérez, M.A. Sobas, J.A. Díaz Arias, C. Maceira Quintas, M.D. Vilariño López, J.L. Bello López
 Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Fundación Pública de Medicina Xenómica

Introducción: La mayoría de los pacientes con leucemia mieloide aguda promielocítica (LPA) presentan t(15;17)(q22;q12-23) que genera el producto de fusión PML-RARA. Sin embargo, en una minoría de casos se pierde la translocación clásica t(15;17) debido a microdelecciones, inserciones, translocaciones de tres vías o variantes de la translocación clásica. Nosotros presentamos un caso de LAP en que el producto de fusión PML-RARA no fue detectado por citogenética convencional ni por FISH y sí por PCR.

Caso clínico: Mujer de 40 años sin antecedentes de interés que refiere cuadro de dos semanas de evolución de dolores óseos generalizados y astenia intensa. En el hemograma realizado inicialmente se objetiva anemia, trombopenia y leucocitosis (leucocitos > 10000/ μ L). En el frotis de sangre periférica se observan células blásticas de aspecto monocitoide con escasa granulación y núcleo en hachazo. En el estudio de coagulación destacaba un dímero D elevado, con un fibrinógeno en ese momento dentro del rango de normalidad. En el estudio de médula ósea se detectan 75% de blastos con fenotipo CD13+, CD33+, HLADR-, CD2+ compatible con el diagnóstico de LPA, variante hipogranular. En el estudio de citogenética convencional de médula ósea el cariotipo fue: 46,XX, i(17)(q10)[25]. El estudio de FISH no mostraba la translocación t(15;17). Mediante el estudio de PCR en tiempo real seguido de secuenciación se detectó un punto de ruptura no común: se unen el exón 3 del gen RARA con el exón 4 de PML.

Una vez confirmado el diagnóstico de LPA, se inició tratamiento de inducción según protocolo PETHEMA/HOVON LPA2005 para LPA de riesgo alto presentando como incidencias un cuadro clínico compatible con síndrome ATRA que obligó a suspender temporalmente dicho tratamiento, así como una elevación de transaminasas en posible relación con toxicidad hepática por ATRA. La paciente ha recibido hasta la fecha tres ciclos de tratamiento de consolidación encontrándose en remisión completa.

Conclusión: 1. El diagnóstico citológico es muy importante en dirigir correctamente el estudio molecular. 2. Este caso confirma la importancia de combinar morfología, citogenética y biología molecular en el diagnóstico de la LAP. 3. Existen variantes de la LPA refractarias al tratamiento con ATRA. En el caso de nuestra paciente, hasta la fecha parece que responde a dicho tratamiento.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS**ANÁLISIS DE INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. DATOS DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 20 AÑOS (1983-2003)****PO-159**

M.J. Moreno¹, D.P. Salmerón², F. de Arriba¹, J. Tortosa², P. Gallego¹, V. Pérez Andreu¹, F. Ferrer¹, M.D. Chirlaque², V. Vicente¹
¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Registro de Cáncer de Murcia. Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia

Introducción: La información epidemiológica recogida en los registros de tumores permite, entre otros aspectos, conocer la incidencia de una patología, valorar la eficacia de medidas preventivas o de diagnóstico precoz, y estimar el impacto de los avances terapéuticos. En la Región de Murcia existe uno de los 11 registros de España que informan periódicamente en *Cancer Incidence in Five Continents*.

Objetivos: 1) Análisis epidemiológico de los pacientes con LMC en la Región de Murcia; 2) evaluar la supervivencia actual de los pacientes con LMC en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Estudiamos los pacientes con el diagnóstico de LMC incluidos en el Registro de Tumores de la Región de Murcia (RTRM) entre 1983 y 2003. Los indicadores de calidad habituales para este tipo de registros, y la validación cruzada con la información disponible de aquellos pacientes tratados en nuestro centro, garantizan la fiabilidad de los datos analizados.

Para el análisis de supervivencia (método Kaplan-Meier) incluimos 70 pacientes con LMC diagnosticados entre 1990 y 2009 que han sido tratados en nuestro Servicio. La diferencia en la supervivencia por periodo de tiempo ha sido evaluada mediante el test *log-rank*.

Resultados: Entre 1983-2003 el RTRM tiene registrados 276 pacientes (H: 157; M: 119) con el diagnóstico de LMC, con una tasa de incidencia global (casos/100.000 habitantes y año) de 1.5, mayor en hombres (1.8 vs. 1.3), y que aumenta con la edad (>65 años: 4.66). La supervivencia global (SG) a 5 años se ha incrementado en los sucesivos periodos estudiados aunque, por el número de casos incluidos, las diferencias no alcanzan la significación estadística (1990-94: 35%; 1995-1999: 48.1%; 2000-03: 57.14%). Analizamos la supervivencia de 70 pacientes con LMC que en algún momento de su evolución han sido atendidos en nuestro Servicio; se incluyeron, por tanto, pacientes diagnosticados en nuestro centro así como pacientes referidos desde otros hospitales para su tratamiento o control. Observamos un incremento de la supervivencia a 5 años entre los pacientes diagnosticados antes del año 2000 y posterior a esa fecha (73% vs. 90.27%), diferencias que no alcanzan la significación estadística (p=0.15).

Conclusiones: La incidencia y características epidemiológicas de LMC en la Región de Murcia son similares a lo reportado en otros registros de nuestro entorno. Los pacientes con LMC atendidos en nuestro centro, y que han sido diagnosticados después del año 2000, presentan una SG similar a la reportada por el estudio IRIS para los enfermos que recibieron tratamiento de inicio con imatinib (Mochhaus, Leukemia 2009; 23: 1054; SG a 6 años: 88%).

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL FALLO A IMATINIB. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LMC
PO-160

L.F. Casado, I. Massagué, P. Giraldo, M. Pérez-Encinas, R. de Paz, J. Martínez-López, G. Bautista, S. Osorio, M.J. Requena, L. Palomera, M.J. Peñarubia, B. Maestro, I. Palomares, C. Calle, C. Burgaleta, J.L. Steegmann

Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (RELMC)

Introducción: El Registro Español de LMC (RELMC) tiene como objetivo describir los tratamientos recibidos por los pacientes con LMC tratados en España, su evolución y las variables que influyen en las respuestas. Recientemente se han publicado nuevas recomendaciones de la ELN que delimitan los niveles de riesgo en puntos temporales concretos. Sin embargo, el cambio de tratamiento (altas dosis de imatinib o 2.º GITKs) impide confirmar si las variables analizadas tienen valor pronóstico. Para evitar este posible sesgo creamos una nueva variable de análisis: la supervivencia libre de transformación o cambio de tratamiento (SLTC).

Objetivo: Estudiar las variables al diagnóstico o durante el tratamiento que influyen en la SLTC, incluyendo índices Sokal, Hasford, tipo de respuesta a los 3-6-12 meses (fallo, subóptima, alerta u óptima), desarrollo de trombopenia, anemia, hipofosfatemia, hipo IgA etc.

Pacientes y métodos: Se analizaron 249 pacientes con LMC de nuevo diagnóstico que inician tratamiento con imatinib 400 mg (14 pacientes comienzan con 600-800 mg). Para el análisis univariante se ha empleado el método de Kaplan-Meier (comparación mediante *long rank* (Mantel-Cox) y para el análisis multivariante regresión de Cox. Únicamente 6 pacientes progresan a FAV/CB y 70 pacientes (28%) cambian tratamiento.

Variables al diagnóstico y de respuesta: Al analizar las variables que influyen en la SLTC encontramos una significación estadística en el índice de Hasford ($p=0.01$), no así los grupos de Sokal. Al analizar las respuestas a los 3 meses existe una clara diferencia entre los pacientes en respuesta óptima y subóptima, aunque no fue significativa ($p=0.06$). En la respuesta a los 6 meses se evidencia una evolución similar entre los pacientes en respuesta subóptima y fallo, mucho peor que los de óptima ($p<0.0001$). En el caso de la respuesta a los 12 meses la peor evolución ha sido para los pacientes en fallo ($p<0.0001$). Resumen en la figura 1. En el modelo multivariante fue la respuesta a los 12 meses la que mayor influencia presentó y de forma significativa.

Variables en la ecuación:

B ET Wald gl Sig. Exp(B)
Índice Hasford 278,346 646 1,422 1,321
Resp 3M,068,367 034 1,853 1,070
Resp 6M,067,286 055 1,814 1,069
Resp 12M,473,155 9,312 1,002 1,604

Variables de toxicidad: En el análisis univariante se presentó mejor evolución en los pacientes que desarrollan hipofosfatemia y peor evolución los que presentan trombopenia o descenso en las cifras de IgA. En el modelo multivariante, el índice de Hasford y la presencia de descenso IgA fueron significativos:

Variables en la ecuación:

B ET Wald gl Sig. Exp(B)
Índice Hasford 369,408 4,597 1,032 2,385
Hipofosfatemia -1,050,609 2,973 1,085,350
Plaquetopenia 2,058 1,183 3,029 1,082 7,833
Hipo IgA 1,804,604 8,927 1,003 6,072

Conclusiones: 1) Los pacientes tratados con imatinib presentan una excelente evolución. Únicamente un tercio de pacientes cambian de tratamiento o progresan. 2) La presencia al diagnóstico de un índice Hasford de alto riesgo evidencia una mala evolución 3) Los pacientes con respuesta subóptima a los 3 meses tienen una peor evolución. 4) Los pacientes con respuesta subóptima a los 6 meses evolucionan de forma similar a los de fallo. 5) Todos los pacientes con fallo al tratamiento a los 12 meses cambiaron o progresaron.

Estudio financiado por la Beca FIS P107/91015 y por el programa EUTOS de European Leukemia Net.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS INMUNOLÓGICOS DEL IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
PO-162A

I. Palomares, N. Acedo, B. Quereda, M. Cuadrado, B. Maestro, B. Becerro de Bengoa, M.H. Dumas, A. García Noblejas, R. Vidal, A. Velasco, I. Otero, L.F. Casado, C. Muñoz, A. Díaz, E. Arranz, J.L. Steegmann

Servicios de Hematología, Inmunología y Análisis Clínicos. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. Registro Español de LMC

Razón del estudio: Los inhibidores de la tirosinasa (TK) bcr-abl tienen efectos inmunológicos. El imatinib puede disminuir los niveles de inmunoglobulina, quizás mediante la inhibición del c-abl [1], y el desarrollo de linfocitosis NK se ha visto asociada a una mejor respuesta a dasatinib [2].

Objetivos: Estudiar las cifras de linfocitos y los niveles de inmunoglobulinas séricas durante el tratamiento con imatinib y analizar si su alteración se asocia al tipo de respuesta en la LMC.

Pacientes: 91 pacientes con LMC tratados con imatinib en un único centro. Ningún paciente había recibido TPH previo.

Resultados: Exposición a imatinib: 70,4 meses (0,6 – 114). Tratamiento inicial: Im400 en 90 pacientes, e Im600 en 1. Incrementaron a Im600 22 pacientes, y 5 pacientes, a Im800.

Linfopenia: Basalmente, en el 16,7%. A los 3, 6, 9 y 12m tras inicio de imatinib, se detectó en el 16%, 12%, 12% y 14%. Durante el 1.º año de tratamiento, un 24% de los pacientes tuvo linfopenia en = 1 evaluación. En ningún punto temporal la linfopenia menor de 1000/ul constituyó más de un 20% de los casos. Linfocitosis: Basalmente, linfocitos en el 5% de los casos, y posteriormente, sólo en un 1,4% de los pacientes evolutivos al año. Hipogammaglobulinemia: Basalmente, se detectó hipogammaglobulinemia IgG en el 12%, mientras que a los 3, 6, 9 y 12m tras inicio de imatinib, se detectó en el 18%, 27%, 37% y 35%, respectivamente. Durante el 1.º año de tratamiento, un 41% de los pacientes tuvo hipogammaglobulinemia IgG en = 1 evaluación. Las cifras correspondientes para IgA fueron: 7%, 11%, 15%, 13% y 10%. Las cifras correspondientes para IgM fueron: 35%, 54%, 55%, 59%, y 47%. Durante el 1.º año de tratamiento, un 17% de los pacientes tuvo hipogammaglobulinemia IgA en = 1 evaluación, y la cifra correspondiente para IgM llegó al 60%.

Relación con respuesta: Variables independientes: Las antes mencionadas. Dependientes: mejor respuesta citogenética, y molecular, respuestas citogenéticas a los 6 y 12 meses, y moleculares al año de tratamiento. Entre todas las variables estudiadas, sólo la presencia de hipogammaglobulinemia IgG tuvo asociación significativa con la respuesta. El tener hipogammaglobulinemia IgG durante el primer año de tratamiento mostró una asociación significativa con la obtención ulterior de Respuesta molecular mayor (45% vs. 8%, χ^2 : 5,56; $p=0,018$). La asociación fue significativa a los 6, 9 y 12 meses de tratamiento (χ^2 : 4,40; $p=0,036$; χ^2 : 5,73; $p=0,017$; χ^2 : 4,89; $p=0,027$, respectivamente).

Conclusión: La presencia de niveles disminuidos de inmunoglobulinas durante el tratamiento con imatinib es un evento relativamente frecuente, que, en el caso de la IgG, se da en un 40% de los casos. Además, la hipogammaglobulinemia IgG a los 6, 9 o 12 meses se asocia a la obtención posterior de respuesta molecular mayor. Estos resultados subrayan el efecto inmunológico del imatinib y podrían reflejar la importancia de los eventos inmunológicos en la obtención de la respuesta molecular.

1. Steegmann JL, Moreno G, Alaez, et al. Haematologica. 2003; 88: 762-8.
2. Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, et al. Leukemia 2009; 23: 1398-405.

Beca FIS P107/91015.

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS “FUERA DE DIANA” DEL IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO FOSFOCALCICO Y OTRAS ANOMALÍAS BIOQUÍMICAS GENERALES
PO-161

I. Palomares, B. Quereda, N. Acedo, M. Cuadrado, A. García Noblejas, B. Becerro de Bengoa, M.H. Dumas, B. Maestro, R. Vidal, A. Velasco, L.F. Casado, A. Díaz, J.L. Steegmann
Servicios de Hematología y Análisis Clínicos. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. Registro Español de LMC

Fundamento: La hipofosfatemia es un efecto secundario frecuente del tratamiento con cualquier inhibidor de la tirosinasa bcr-abl. Aunque el mecanismo íntimo se desconoce, se piensa que la inhibición del c-fms ralentiza la función osteoclástica, provocando un hiperparatiroidismo secundario*.

Objetivos: Estudiar las variables fundamentales del metabolismo fosfocálcico y analizar si su alteración se asocia al tipo de respuesta a imatinib en la LMC.

Métodos: Se analizan 91 pacientes con LMC que han recibido tratamiento con imatinib, desde el 10 de octubre de 1999 al 28 de Enero de 2009, en un único centro. Ningún paciente había recibido TPH previo. A efectos del presente análisis, sólo se analizan los resultados obtenidos durante el tratamiento con imatinib.

Resultados: La mediana del tiempo de exposición a imatinib fue de 70,4 meses (0,6-114). El esquema de inicio fue Im400 en 90 pacientes, e Im600 en 1. Incrementaron a Im600 22 pacientes, y 5 pacientes llegaron a Im800.

Fosfatemia. Basalmente, se detectó hipofosfatemia en el 7,6%, mientras que a los 3, 6, 9 y 12m tras inicio de imatinib, se detectó en el 37,5%, 39%, 39,7% y 36,6%. Durante el primer año de tratamiento, un 59% de los pacientes tuvo hipofosfatemia en = 1 evaluación. No hubo hipocalcemia ni hipercalcemia en ninguna evaluación, salvo un paciente que tuvo hipocalcemia leve a los 9 meses. **Creatinina sérica:** Basalmente, se detectaron niveles aumentados en el 5%, mientras que a los 3, 6, 9 y 12m tras inicio de imatinib, en el 9%, 8%, 7% y 8% de los casos. Sólo un paciente desarrolló niveles de creatinina por encima de 2 mg/dl. **Niveles de PTH:** Basalmente, se detectaron niveles aumentados de PTH en el 21%, mientras que a los 3, 6, 9 y 12m se detectaron en el 57%, 50%, 50% y 41% de los casos. Estudios de asociación con la respuesta. No encontramos relación significativa entre el desarrollo de hipofosfatemia y la respuesta citogenética, aunque hubo una tendencia a que los pacientes que obtenían respuesta completa como mejor respuesta tenían más frecuentemente hipofosfatemia a los 12 meses (41% vs. 17%, χ^2 : 2,6; $p=0,1$). Sin embargo, el desarrollar hipofosfatemia a los 3 meses o durante el primer año de tratamiento se asociaba significativamente a la obtención de respuesta molecular mayor a los 12 meses (para el 3 mes: 71% vs. 25%; χ^2 : 7,81; $p=0,005$; para el primer año: 86% vs. 52%; χ^2 : 4,43; $p=0,035$).

Conclusión: La hipofosfatemia durante el tratamiento con imatinib es una variable asociada con la obtención de respuesta molecular mayor a los 12 meses. La asociación es muy significativa cuando se considera la hipofosfatemia al tercer mes. Se precisaron estudios para dilucidar las causas farmacológicas, tanto cinéticas como dinámicas, de este fenómeno. Mientras tanto, la fosfatemia debe incluirse en todos los análisis pronósticos del tratamiento con imatinib.

* Giles FJ, Odywyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2009; 23: 1698-707.

Agradecimientos: Beca FIS P107/91015.

RESULTADOS DEL REGISTRO CANARIO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
PO-162B

H. Luzardo¹, J.D. González San Miguel², N. Herranz³, G. Brito⁴, J.M. Calvo-Villas⁵, M. Tapia⁶, A. Ruano⁷, M.T. Gómez Casares¹

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital: ¹Universitario Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria); ²Insular (Las Palmas de Gran Canaria); ³Ntra. Señora de La Candelaria (Santa Cruz de Tenerife); ⁴Universitario Clínico (Santa Cruz de Tenerife); ⁵José Molina Orosa (Arrecife); ⁶General de La Palma (Sta Cruz de la Palma); ⁷Ntra. Sra. de Guadalupe (San Sebastián de la Gomera)

Introducción-Objetivos: El 10 de febrero de 2009 se inició el Registro Canario de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con el objetivo de analizar los datos de las LMC tratadas en Canarias.

Métodos: Se incluyeron los pacientes (pac.) vivos en el momento de apertura del Registro. Se utilizaron los criterios de respuesta de la European Leukemia Net (ELN). Los análisis de supervivencia se realizaron con el método de Kaplan-Meier y χ^2 .

Resultados: Registrados 123 pac. diagnosticados entre 1989 y 2010 (mediana de seguimiento 46,5 meses). 61 varones / 62 mujeres, edad mediana 51,1 a. (13-83). Fase crónica: 121 casos (98,4%) y fase acelerada 2 (1,6%). Riesgo de Sokal (IS): medio-alto en 66 pac. (54,1%), bajo en 56 (45,9%).

Iniciaron tto. con imatinib (IM) en 1.ª línea 86/123 pac. (20/07/02-23/03/10) con mediana de seguimiento de 26,7 meses (0,43-90,1). La supervivencia global (SG) fue del 97,7% (media 88,6 meses) y la SLP de 96,5% (media de 86,6 meses). El IS fue bajo en 35 (41,2%) y medio-alto en 50 (58,8%).

Cumplieron criterios de fallo 5/86 pac. (5,8%) y de respuesta subóptima. 12/86 (14%) Suspendieron definitivamente IM 14/86 (16,3%), 10 por intolerancia, 3 por fallo y uno por causa no documentada. Permanecen con IM 73 pac. (84%). Se rellenó el formulario de toxicidad en 17 pac.: Toxicidad hematológica grados 3/4 (neutropenia): 4 pacientes (4,6%); Toxicidad extrahematológica grados 3/4: 3 pacientes (3,5%).

13 pac. iniciaron tto. con nilotinib (1 en primera línea y 12 tras IM), 2 lo interrumpieron definitivamente: 1 fallo (no RH) y 1 por intolerancia. Alcanzaron RHC, RCC y RMM, 4, 3 y 5 pac con mediana hasta la respuesta de 1,7, 3,9 y 5,06 meses respectivamente. Del resto, 4, 3 y 2 pac. mantuvieron las RHC, RCC y RM respectivamente, alcanzadas previamente con imatinib. Iniciaron dasatinib 4 pacientes tras IM, hubo 1 interrupción por fallo (no RH). 2 alcanzaron la RMM y 1 la mantuvo. La mediana a la respuesta fue 2,9 meses.

Conclusiones: 1) Imatinib es un fármaco seguro y bien tolerado con tasas de SG, SLP, RCC y RMM similares a las alcanzadas en el IRIS. 2) Comparado con el IRIS, nuestros pac. alcanzan antes la RMM (64% a 12 meses vs 39% en el IRIS-8 años). 3) El porcentaje de pac. que permanecen con IM es superior al reflejado en la literatura (84%). 4) Los pac. con bajo riesgo de Sokal tienen más probabilidad de alcanzar la RMM que los de riesgo intermedio-alto ($p=0,074$). 5) La creación del registro ha sido una experiencia positiva, pero se puede mejorar aunando criterios y mejorando las evaluaciones citogenéticas y de toxicidad.

CARGA ALÉLICA JAK2V617F EN LA TE SE RELACIONA CON EL AUMENTO DE COMPLEJOS PLAQUETA-LEUCOCITO CIRCULANTES Y CON ANTECEDENTES DE TROMBOSIS

PO-163

M. Coucelo, A. Estevinho, G. Caetano, M. Duarte, C. Menezes, C. Bento, M.L. Ribeiro
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

Introducción: Las complicaciones trombóticas son la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas. Diferentes estudios demostraron que estos pacientes presentan un aumento de activación plaquetaria y leucocitaria y que estas alteraciones parecen asociar se con la presencia de la mutación JAK2V617F y con el riesgo de eventos trombóticos.

Objetivo: En pacientes TE, evaluar la carga alélica, la activación plaquetaria y leucocitaria y relacionar estos datos con los antecedentes de trombosis.

Material y métodos: Fueron estudiadas por citometría de flujo muestras de 39 pacientes con TE (18M y 21H), mediana de edad 65 (32-96) y un grupo control (CT) de 48 individuos (33M y 15H), mediana de edad 30 (20-64). Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para no tomar aspirina en los 10 días previos al estudio. La activación plaquetaria fue evaluada por la expresión de P-selectina (CD62P); los complejos plaqueta-neutrófilo fueron investigados por side-scatter y positividad para CD42b; la activación leucocitaria fue evaluada por la expresión de CD11b en la membrana de los monocitos y neutrófilos. La mutación JAK2V617F fue detectada por ASO-PCR; lo alelo JAK2V617F fue cuantificado por PCR a tiempo real alelo específica (JAK2MutaQuant Kit, Ipsogen). Ninguno paciente presentaba mutaciones en el exón 10 del gen MPL (SSCP).

Resultados: Mutación JAK2V617F: 16 pacientes no presentan la mutación, 17 presentan carga alélica <50% y 6 presentan carga alélica >50%; 15 pacientes presentan antecedentes de trombosis, sin otros factores de riesgo de trombofilia. En comparación con el grupo CT, independientemente de la mutación o carga, los pacientes presentan mayor expresión de P-selectina, CD11b y de complejos plaqueta-neutrófilo. No se encontró relación entre la carga alélica JAK2V617F y el aumento de expresión de P-selectina, sin embargo, y aunque la muestra sea reducida, parece existir una relación entre la carga alélica, la expresión de CD11b y los antecedentes de trombosis. Los pacientes con carga alélica>50% son los que presentan mayor porcentaje de complejos plaqueta-neutrófilo, mayor expresión de CD11b y mayor incidencia de trombosis.

Discusión/Conclusión: Los 39 pacientes con TE exhiben parámetros de activación plaquetaria y leucocitaria. En los que presentan carga alélica JAK2V617F>50% es notoria la mayor porcentaje de complejos plaqueta-neutrófilo y de antecedentes de trombosis. Estos datos sugieren una relación directa entre la carga alélica JAK2V617F y la tendencia trombótica. El porcentaje de complejos plaqueta-neutrófilo podrá ser útil como marcador de riesgo de trombosis.

Estudio financiado en parte por la beca PTDC/SAUG/MG/74375/2006 de la FCT (Portugal).

DASATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA RESISTENTES, INTOLERANTES O CON RESPUESTA SUBÓPTIMA A IMATINIB

PO-165

V. García Gutiérrez¹, P. Herrera¹, M. Jiménez Rolando¹, D. Rey², J. López¹, M. Calbacho¹, L. Ramos¹, R. Paloma¹, D. Velasco¹, M.J. Blanchard¹, J. Odrizola¹
¹Servicios de Hematología y Hemoterapia y ²Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: Imatinib tiene a día de hoy la consideración de tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica. Aquellos pacientes con fallo o intolerancia al fármaco, deben ser tratados con inhibidores tirsincinas de segunda generación. El beneficio de esta estrategia en aquellos pacientes con respuesta subóptima según los criterios del European Leukemia Net (ELN) debe ser evaluado.

Objetivos: Analizar la respuesta al tratamiento con dasatinib en pacientes con LMC tras fallo, intolerancia o respuesta subóptima a imatinib.

Material y métodos: Hemos estudiado 14 pacientes tratados en nuestro centro con dasatinib. La mediana de tratamiento previo con imatinib fue de 50 meses (P25=13; P75=61). 10 pacientes fueron tratados por fallo a IM, 1 por intolerancia y 3 por respuesta subóptima (remisión citogenética completa [RCC] sin remisión molecular mayor [RMM]). De los 10 pacientes con fallo a imatinib, 3 se encontraban en fase acelerada en el momento del inicio del tratamiento.

Resultados: La mediana de tratamiento ha sido de 33 meses (P25=11; P75=48). Los tres pacientes en FA sufrieron progresión de la enfermedad, de estos, 2 pacientes alcanzaron RHC con una duración de 10 y 36 meses. Ninguno de los 7 pacientes que inició dasatinib en FC presentó progresión mientras se mantuvo el tratamiento. El 57% (4/7) de estos pacientes alcanzaron RCC. Tanto el paciente con intolerancia como los 2 pacientes con Respuesta subóptima evaluables en el momento del análisis, han conseguido una RMM. 1 paciente precisó suspensión definitiva del tratamiento por toxicidad no hematológica (derrames pleurales) y 2 precisaron interrupciones transitorias por esta misma causa.

Conclusiones: El tratamiento con dasatinib obtiene respuestas hematológicas mantenidas en fases avanzadas de la enfermedad. El 57% de los pacientes en FC obtuvieron RCC, y lo que es más importante, no se observó progresión de la enfermedad en ninguno de ellos. Todos los pacientes intolerantes o con respuesta subóptima alcanzaron RMM.

COMPLICACIONES VASCULARES EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL DE ALTO RIESGO: RESULTADOS PRELIMINARES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL (RETE)

PO-164

A. Álvarez-Larrán¹, V. Vicente², L. Hernández Nieto³, C. Burgalera⁴, C. Menchaca⁵, E. Luño⁶, M.L. Gutiérrez⁷, R. García⁸, M.J. Ramirez⁹, J.N. Rodríguez¹⁰, I. Mata¹¹, B. de Heredia¹², R. Ayats¹³, M.J. Uriz¹⁴, M.M. Perea¹⁵, M. Durán¹⁶, M. Pérez Encinas¹⁷, A.I. Vicente¹⁸, J.C. Hernández Buda¹⁹, C. Besses¹

Servicios de Hematología. ¹Hospital del Mar. Barcelona. ²Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ³Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife). ⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid). ⁵Hospital Txagorritxu. Vitoria. ⁶Hospital Central de Asturias. Oviedo. ⁷Hospital de Sierrealana. Torrelavega (Santander). ⁸Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. ⁹Hospital General de Jerez (Cádiz). ¹⁰Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. ¹¹Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). ¹²Hospital de Basurto. Bilbao. ¹³Hospital Sant Pau. Barcelona. ¹⁴Hospital de Navarra. Pamplona. ¹⁵Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ¹⁶Hospital Ciudad de Jaén. ¹⁷Hospital Clínico de Santiago de Compostela. ¹⁸Hospital de la Ribera. Alzira (Valencia). ¹⁹Hospital Clínico de Valencia

Introducción: La combinación de medicación citorredutora y antiagregantes plaquetarios constituye el tratamiento estándar de la trombocitemia esencial (TE) de alto riesgo, si bien el beneficio de la adición de antiagregantes no ha sido demostrado. Recientemente, se ha descrito que la leucocitosis y la mutación V617F de JAK2 se asocian a un mayor riesgo de trombosis.

Objetivos: Determinar la frecuencia de complicaciones vasculares en la TE de alto riesgo según el tratamiento administrado. Establecer los factores de riesgo para la aparición de dichas complicaciones

Pacientes y métodos: Registro prospectivo multicéntrico iniciado en enero de 2006. Se consideró TE de alto riesgo a aquellos pacientes con edad > 60 años, antecedente de trombosis o hemorragia grave o recuento plaquetario al diagnóstico > 1500 x 10⁹/L. Se incluyeron 286 pacientes de los cuales 236 tienen información referente al seguimiento. 165 pacientes recibieron tratamiento combinado con citorreducción y antiagregantes, 41 pacientes citorreducción en monoterapia, 25 pacientes antiagregantes en monoterapia y 5 pacientes se siguieron en observación. Se calculó la probabilidad de trombosis y hemorragia con el método de Kaplan-Meier y el test de log rank para las comparaciones. Se identificaron las variables asociadas a un mayor riesgo de trombosis o hemorragia mediante regresión de Cox.

Resultados: Con un seguimiento mediano de 17 meses (extremos: 1- 46) se registraron un total de 12 complicaciones trombóticas y 9 complicaciones hemorrágicas graves. No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de trombosis o hemorragia entre los pacientes que recibieron tratamiento combinado (citorreductor + antiagregantes) y los que se trataron con citorreducción en monoterapia, siendo los resultados similares entre ambos grupos de pacientes cuando se excluyeron los pacientes con antecedente de trombosis. En el análisis multivariado la única variable que se asoció a un mayor riesgo de trombosis fue la cifra de plaquetas al diagnóstico > 1000 x 10⁹/L (HR: 4,6, IC95%: 1,3-16,9, p=0,02). La leucocitosis, la cifra de neutrófilos o monocitos y la mutación V617F de JAK2 no se asociaron a una mayor probabilidad de trombosis.

Conclusión: La creación de registros prospectivos como el RETE puede ayudar a definir el papel de las diferentes modalidades terapéuticas en la TE y establecer factores de riesgo de trombosis y hemorragia.

EL FENOTIPO DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA Y LEUCOCITARIA EN PACIENTES CON NMP NO SE CORRELACIONA CON LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN LOS GENES JAK2 O MPL

PO-166

M. Coucelo, T. Sevilas, A. Estevinho, G. Caetano, M. Duarte, C. Menezes, C. Bento, M.L. Ribeiro
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

Se ha descrito que las neoplasias mieloproliferativas (NMP) presentan un fenotipo de activación de las plaquetas y leucocitos. En pacientes con policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) diferentes estudios muestran un aumento de expresión de CD11b y de complejos plaqueta-leucocitos en circulación. Estas alteraciones y la presencia de mutaciones JAK2 parecen asociarse a riesgo acrecido de eventos trombóticos, una causa mayor de morbimortalidad en estas enfermedades.

Objetivo: Evaluar la activación de las plaquetas y leucocitos en pacientes con PV y TE con base en la expresión de P-selectina, CD11b y de complejos plaqueta-neutrófilo.

Material y métodos: Fueron estudiadas por citometría de flujo muestras de 65 pacientes: 24 PV y 41 TE, 35 M y 30 H, mediana de edad 70 años (rango 32-96); y un grupo control (CT) de 48 individuos: 33 M y 15 H, mediana de edad 30 años (rango 20-64). Todos los enfermos firmaron consentimiento informado para no tomar aspirina en los 10 días previos al estudio. Las muestras de sangre periférico, en citrato trisódico, fueron procesadas de inmediato. La activación plaquetaria fue evaluada por la expresión de P-selectina (CD62P); la presencia de complejos plaqueta-neutrófilo fue investigada por side-scatter y positividad para CD42b; la activación de los leucocitos fue determinada por la cuantidad de CD11b en la membrana de los monocitos y neutrófilos. Previamente fue pesquisada la mutación JAK2V617F por ASO-PCR (24 PV pos; 24 TE pos) y mutaciones en el exón 10 del gen MPL por SSCP y secuenciación (1 TE R524C y 1 TE W515L).

Resultados: Las plaquetas de los pacientes, por comparación con el grupo CT, presentan una mayor: 1) expresión de P-selectina; 2) porcentaje de complejos plaqueta-neutrófilo circulantes; y 3) expresión de CD11b en la membrana de los monocitos y neutrófilos. De entre los pacientes, los con TE presentan valores de complejos plaqueta-neutrófilo más elevados. No encontramos diferencias en los parámetros de activación entre los pacientes TE con o sin mutaciones JAK2V617F o en el gen MPL.

Discusión y conclusión: Los 65 pacientes con NMP presentan una mayor activación plaquetaria y leucocitaria. En los pacientes con TE, la ausencia de mutaciones JAK2V617F o MPL parece no se correlacionar con una menor expresión de los marcadores de activación estudiados, sugiriendo que otros genes o mutaciones deberán estar implicados. El análisis de los datos indica que los parámetros de activación celular encontrados en estos pacientes podrán estar implicados en los eventos trombóticos frecuentes en estas patologías.

Estudio financiado en parte por la beca PTDC/SAU-GMG/74375/2006 de la FCT, Portugal.

ESTUDIO CLINICOPATOLÓGICO DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA Y NEOPLASIA HEMATOLÓGICA CLONAL DE LÍNEA NO MASTOCÍTICA
PO-167

E. de la Banda¹, M. Pané², F. Climent¹, E. Alonso¹, P. Martín¹, M. Rodríguez Aliberas¹, L. Abenoza¹, A. Domingo Claros¹, C. Boqué², V. Romagosa¹, E. Condom³
¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL. ²Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-IDIBELL. ³Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Introducción: La mastocitosis tiene muchas alteraciones en común con otras neoplasias mieloproliferativas (NMP) y la clasificación de la OMS la incluye como un subgrupo mayor de las NMP. En un 20-30% de pacientes con mastocitosis sistémica (SM), se detecta la coexistencia de una neoplasia hematológica clonal de línea no mastocítica (AHNMD) siendo reconocida por la OMS como SM-AHNMD. La AHNMD incluye tanto neoplasias mieloides como no-mieloides.

Objetivo: Analizar las alteraciones clinicopatológicas y moleculares de 7 pacientes con SM-AHNMD.

Materiales y métodos: Se revisaron 4160 biopsias de médula ósea de nuestro centro (Hospital Universitario de Bellvitge) desde enero de 1994 hasta marzo de 2010. Se identificaron 18 casos de SM. El diagnóstico se realizó mediante biopsia y aspirado de médula ósea donde se practicaron los estudios pertinentes (H&E, Giemsa, inmunohistoquímica (CD117), citometría de flujo (CD117, CD25, CD2, CD45) y estudio de la mutación D816V del gen c-KIT. Se recogieron los principales datos clínicos y analíticos de los pacientes.

Resultados: Se identificaron 18 (0,43%) casos de SM. De ellos, 7 casos correspondían a SM-AHNMD. Las AHNMD se distribuyeron de la siguiente manera: 2 linfomas foliculares, 1 linfoma de Hodgkin (esclerosis nodular), 2 neoplasias mieloproliferativas crónicas, 1 leucemia mielomonocítica crónica y 1 anemia refractaria con exceso de blastos.

La serie consta de 13 hombres y 5 mujeres con una edad mediana de 66 años (extremos 34-95). Los 18 casos tenían afectación de médula ósea, 5 de ellos afectación cutánea, 1 hepática y 2 esplénica. El inmunofenotipo fue analizado en 6 pacientes, 5 de ellos presentaron marcadores de mastocito patológico. El estudio mutacional se realizó en 7 casos y cuatro de los cuales estaban mutados.

Conclusiones: La SM-AHNMD es una entidad poco frecuente. La SM-AHNMD incluye neoplasias mieloides y neoplasias linfoides. Esta patología puede representar un reto diagnóstico en cuanto al estudio morfológico, por lo que debe complementarse con estudios fenotípicos y moleculares adicionales para descartar procesos reactivos.

ESTUDIO DEL HIERRO SÉRICO Y MEDULAR EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL
PO-169

J. Tena, T. Giménez, M. Cervera, S. Saumell, L. Arenillas, M.ª E. Pérez-Vila, C. Besses, L. Florensa
 Laboratori de Citologia Hematològica. Servei de Patologia. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona.
 Servei de Hematologia. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona

Fundamentos: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) cromosoma Ph-negativa. Su diagnóstico se basa en criterios de exclusión de otras trombocitosis clonales y reactivas. El estudio del hierro juega un papel clave: niveles de ferritina disminuidos obligan a investigar un probable sangrado u otras NMP como causa de la trombocitosis y el hallazgo de más de 15% de sideroblastos en anillo (SA) obliga a descartar una anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis (ARS-t).

Objetivo: Estudio observacional del estado férrico de pacientes diagnosticados de TE mediante la determinación de los niveles séricos de ferritina y el hierro macrofágico de médula ósea (HM), y la presencia de SA; datos apenas descritos en la literatura.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 110 pacientes (30 H/80 M) con una edad media de 60 ± 17 años, diagnosticados de TE (1994-2010) en nuestro centro. Se valoraron la ferritina sérica, el HM y la presencia de SA al diagnóstico. Tres hematólogos de nuestro centro revisaron la tinción de Perls medular mediante microscopía óptica.

Resultados: Se valoraron el HM y la ferritina de 83 de las 110 TE (24 H/59 M); 27 fueron excluidos por falta de datos. El 94% presentaron niveles de ferritina normal o elevada y 4 (6%) inferiores a los normales. En 3 la causa se podía atribuir a sangrado pero mantuvieron la trombocitosis una vez corregido éste, y el restante presentaba trombocitosis asociada a ferropenia sin evidencia de sangrado, mutación JAK2 V617F heterocigota, biopsia medular compatible con TE y se descartaron otras NMP. Los intervalos de ferritina fueron muy amplios. La correlación entre la ferritina y el HM fue de 0,245. Cinco de 110 TE (4,5%) presentaban entre 1% y 4% SA.

Conclusión: En nuestra serie el 94% de las TE presentaron ferritina normal o elevada y 6% disminuida. En el 78% de los casos se observó un HM normal o elevado. Se objetivó una correlación entre los niveles de ferritina y el HM baja, probablemente debido a que la ferritina es una variable que se puede ver influenciada por otras causas ajenas a la propia enfermedad (por ejemplo, su comportamiento como reactante de fase aguda). Además, la valoración del HM es cualitativa y, por tanto menos precisa. En nuestro estudio la incidencia de SA fue del 4,5% con cifras de SA inferiores al 15%.

Podemos concluir que el estudio del HM mediante tinción de Perls es importante para un correcto diagnóstico de las NMP, aporta información complementaria a la ferritina para valorar el estado férrico en la TE y, lo más importante, permite realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras entidades como la ARS-t.

ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA MUTACIÓN T315I EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA Y RESISTENCIA A IMATINIB
PO-168

A. Jiménez Velasco¹, M. Alcalá Peña¹, A. Contento¹, C. Ruiz Nuño¹, M. Barrios¹, L. Entrena¹, M.C. Galán¹, S. del Castillo², A.I. Heiniger³
 Servicio de Hematología. ¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ²Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ³Hospital de Antequera. Málaga

La mutación T315I del dominio cinasa del gen ABL1 es uno de los mecanismos de resistencia con mayor trascendencia clínica en la leucemia mieloide crónica (LMC), ya que ninguno de los inhibidores tirosina-cinasa (ITKs) disponibles (imatinib, dasatinib y nilotinib) es eficaz. La frecuencia de esta mutación en pacientes resistentes oscila entre el 2% y 20%, dependiendo de la fase de la LMC, del método empleado en su detección o del tipo de resistencia. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la mutación T315I en pacientes con LMC en FC y resistencia al tratamiento con imatinib (IM) en primera línea, así como realizar un estudio cuantitativo de la evolución de la mutación desde el momento del diagnóstico.

Pacientes y métodos: Realizamos el seguimiento de 83 pacientes diagnosticados de LMC en FC que iniciaron IM en primera línea. Como criterios de fallo de tratamiento utilizamos la recomendaciones publicadas por el grupo European Leukemia Net (Baccarani et al. Blood 2006). El estudio de la mutación T315I se realizó de forma retrospectiva en aquellos pacientes con criterios de resistencia, mediante PCR cuantitativa en tiempo real específica de secuencia. La cuantificación se expresó como la razón normalizada entre las copias de ABL1 mutado y ABL1 no mutado. El límite de sensibilidad de la técnica para detectar la mutación T315I fue del 0,1% (1 molécula mutada entre 1.000 no mutadas).

Resultados: De los 83 pacientes en seguimiento, 14 (17%) presentaron resistencia citogenética al tratamiento con IM. De los 14 pacientes con resistencia detectamos la mutación T315I en 2 de ellos (14%). El paciente 1 tuvo ausencia de respuesta citogenética a los 6 meses, así como resistencia a dasatinib y nilotinib. El análisis cuantitativo de la mutación T315I al diagnóstico, 3, 6, 9, 12 y 15 meses fue <0,1%, <0,1%, 3%, 26%, 59% y 70% respectivamente. El paciente 2 presentó una pérdida de respuesta citogenética a los 12 meses. El análisis cuantitativo de la mutación T315I al diagnóstico, 3, 6, 9, 12 y 15 meses fue <0,1%, <0,1%, <0,1%, 0,12%, 1% y 9% respectivamente. Ambos permanecen actualmente en fase crónica tras 17 y 19 meses de seguimiento desde su diagnóstico.

Conclusiones: En nuestra serie la incidencia de la mutación T315I en pacientes con LMC en FC y resistencia citogenética a IM ha sido del 14%, similar a la de otros trabajos publicados. El estudio cuantitativo de la mutación T315I durante el seguimiento permitió su detección precoz, cuando todavía se encuentra en niveles bajos, y comprobar como la clona portadora de la mutación se selecciona y aumenta durante el tratamiento con los ITKs.

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto FIS 07/0608.

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON CRITERIOS DE RESPUESTA SUBÓPTIMA
PO-170

V. García Gutiérrez¹, P. Herrera¹, M. Jiménez Rolando¹, D. Rey², J. López², M. Calbacho¹, L. Ramos¹, R. Paloma¹, D. Velasco¹, M.J. Blanchard¹, J. Odriozola¹
 Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia y de ²Genética.
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: La mayoría de los pacientes con leucemia mieloide crónica se benefician del tratamiento con imatinib. No obstante, algunos pacientes no responden de manera adecuada o pierden la respuesta. Para la correcta monitorización de los pacientes, las recomendaciones más aceptadas son las publicadas por la European Leukemia Net (ELN), recientemente revisadas. Se define como respuesta subóptima un grupo heterogéneo de pacientes, cuyo pronóstico, así como la mejor estrategia terapéutica plantea algunas cuestiones.

Objetivos: Analizar la evolución de pacientes afectos de LMC con criterios de respuesta subóptima (ELN), así como identificar un subgrupo de estos pacientes con pronóstico desfavorable.

Materiales y métodos: Hemos identificado 29 pacientes con criterios de respuesta subóptima en 78 pacientes tratados con imatinib 400 mg en nuestro centro. El seguimiento mediante citogenética y RT-PCR de BCR-ABL se ha realizado según las recomendaciones de la ELN. Hemos dividido dos grupos de pacientes con criterios de respuesta subóptima: Un primer grupo con falta de respuesta hematológica completa > 3 meses, menos de respuesta citogenética parcial al 6.º mes o no adquisición de respuesta citogenética completa al año del tratamiento; y un segundo grupo con RCC sin respuesta molecular mayor (RMM) tras 18 meses de tratamiento.

Resultados: Las respuestas al tratamiento fueron: fallo 16%, respuesta subóptima 37% y respuesta óptima 47%. De los 29 pacientes con respuesta subóptima, 7 de ellos (29%) pertenecieron al primer grupo mientras que los 22 restantes (71%) al segundo grupo. La evolución de estos pacientes hasta el último seguimiento o cambio de estrategia terapéutica fue: fallo, 28% vs. 5% en los pacientes de los grupos I y II, y RMM tardía, 28% y 45% en los pacientes de los grupos I y II. En los 3 pacientes con respuesta subóptima que evolucionaron a fallo del tratamiento se procedió a cambio de estrategia terapéutica (aumento de dosis o inhibidor de segunda generación) en todos ellos, 2 alcanzaron RMM tardía y un paciente sufrió progresión de la enfermedad. En los pacientes con respuesta subóptima se procedió a aumento dosis de IM en 4 de ellos, alcanzado RMM en 3 pacientes. Se procedió a cambio de inhibidor de segunda generación en 3 pacientes, todos ellos alcanzaron RMM previa al sexto mes.

Conclusiones: El grupo de pacientes con respuesta subóptima es un grupo heterogéneo con evolución dispar. En nuestra experiencia, aquellos pacientes con criterios de respuesta subóptima por criterios citogenéticos presentan un peor pronóstico que aquellos en RCC pero sin RMM. El cambio en la estrategia terapéutica puede mejorar las respuestas.

EXPRESIÓN DEL GEN HOCT1 COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

PO-171

L. Zamora, M. Cabezon, C. Boque, S. Marcé, J. Ribera, D. Domínguez, I. Granada, J. Grau, B. Xicoy, C. Fernández, A. Fernández de Sevilla, D. Gallardo, J.M. Ribera, F. Millá, E. Felu
ICO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematopoyética clonal caracterizada por la presencia del gen de fusión BCR/ABL. La proteína resultante tiene una elevada actividad tirosina-cinasa (TK). El tratamiento de primera línea en la LMC es el imatinib, que permite alcanzar respuesta citogenética y molecular en la mayoría de los pacientes con LMC en fase crónica. Sin embargo, algunos pacientes no responden a este tratamiento o pierden la respuesta inicial. Se ha descrito que imatinib se incorpora al interior de la célula a través del transportador hOCT1 (human organic cation transporter).

Objetivo: Determinar si la expresión de hOCT1 al diagnóstico influyó en la obtención de respuesta molecular.

Materiales y métodos: Se analizó la expresión del gen hOCT1 por PCR cuantitativa en 42 pacientes al diagnóstico y a los 18 meses de tratamiento con imatinib. Se comparó dicha expresión con la presencia de respuesta molecular (RM) a los 18 meses. Para el análisis estadístico se han utilizado los métodos no paramétricos de Kolmogorov-Smirnov y Wilcoxon.

Resultados: De los 42 pacientes, 2 estaban en respuesta hematológica, 22 en respuesta citogenética y 18 en RM a los 18 meses. Se observó una mayor expresión del gen hOCT1 a los 18 meses que al diagnóstico (53.3 versus 29.6, $p < 0.001$) en todos los pacientes (con y sin respuesta molecular). Se objetivó una tendencia a mayor expresión de hOCT1 en el diagnóstico en los pacientes con RM a los 18 meses que en los que no la presentaron (25.5 versus 18.8, $p = 0.07$).

Conclusiones: La expresión de hOCT1 podría ser una técnica útil para predecir la respuesta clínica al imatinib.

Financiado en parte por FICJ-P-EF-09 y RD06/0020/1056 de RTICC.

INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA. HIPOGAMMA-GLOBULINEMIA Y CÉLULAS PLASMÁTICAS ABERRANTES. CASOS DE MONOCLONALIDAD

PO-173

J. Groiss Buiza¹, J. Melero Ruiz², I. Rangel Bravo³, R. Ramos Fernández de Soria⁴, A. Corbacho Hernández¹, E. Delgado Casado¹, A. Blesa Sierra¹, C. López-Santamaría¹, R. Elduayen Izaguerri¹, R. Bajo Gómez¹
Servicios de ¹Hematología e ²Inmunología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz
Servicios de ³Farmacología y ⁴Hematología. Hospital de Mérida. Badajoz

Introducción: Los inhibidores de tirosina-cinasa (ITK): imatinib, dasatinib y nilotinib, al bloquear tirosina-cinasas específicas de la respuesta inmune, interfieren tanto la respuesta T (inhibición TCR) como la B (inhibición CD19). Ciertas publicaciones muestran alguna coincidencia entre la administración de imatinib y el desarrollo de mieloma múltiple (MM).

Objetivo: Determinar si el uso de ITK en pacientes de LMC altera células plasmáticas e inmunoglobulinas.

Materiales y métodos: Estudio transversal descriptivo de pacientes LMC en tratamiento con ITK en abril 2010. Dieciocho pacientes (edad media: 57 años (25-82)) en tratamiento (12 imatinib, 3 dasatinib, 3 nilotinib) una media de 62 meses (4-114). Se cuantifican (nefelometría) inmunoglobulinas (Igs), se valora la existencia de monoclonalidad por inmunofijación (IF) y cociente de cadenas ligeras libres en suero (CLL) mediante FreeLite-Turbidimetría. Se realiza inmunofenotipaje (citometría de flujo) de células plasmáticas en médula ósea (MO), determinando la presencia/ausencia de: CD38, CD138, CD19, CD56 y CD117.

Resultados: Nivel medio de Igs: 1191,94 mg/dl (634-3066). Hipogammaglobulinemia: 11 pacientes; hipergammaglobulinemia: 1 paciente; nivel normal: 6 pacientes. De los 18 casos, 15 MO son útiles para valoración: 13 muestran células plasmáticas con fenotipo aberrante (CPa): CD19(-) y CD56(+). Sólo 2 de estos 13 casos son CD56(-). La totalidad es CD117(-). Porcentaje promedio de CPa en MO respecto a celularidad total: 0,15% (0,002-0,47). Porcentaje promedio de CPa respecto a CP normales: 48% (3-100).

No hay diferencia entre la tasa de Igs por edad, tiempo de tratamiento o inmunofenotipo. Si se observa menos inmunoglobulinas en pacientes tratados con imatinib respecto a dasatinib y nilotinib (niveles medios de Igs: 983 mg/dl, 1382 mg/dl y 1835 mg/dl, respectivamente, Kruskal Wallis, tendencia: $p = 0,06$). Dos de los pacientes con hipogammaglobulinemia (mujeres, 64 y 69 años) presentan pico monoclonal IgG kappa: 0,11% y 0,34% de CPa sobre total medular, y 70% y 50% sobre plasmáticas normales, respectivamente.

Conclusiones: 1) Sugerimos que el tratamiento con ITK está relacionado con la aparición de hipogammaglobulinemia, con la presencia de poblaciones aberrantes de células plasmáticas en MO y, en menor medida, con la existencia de picos monoclonales. 2) Aunque la presencia de gammapatía monoclonal (prevalencia en población general: 0,7-1,7%; hasta 3% en > 70 años; 11% en nuestro estudio) no condiciona la progresión inmediata a MM, los pacientes tratados con ITK deberían vigilarse mediante CLL, IF y screening de CPa.

IMPLICACIÓN DE LAS METALOPROTEASAS EN LA FISIOPATOGENIA DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

PO-172

M. Gallardo¹, S. Barrio¹, E. Albizua¹, R. Ayala¹, A. Jiménez¹, M. Candelas¹, M. Fernández¹, A. Paradelo¹, M.A. Martínez², C. Ballestín³, E. Puigdecant⁴, J. Martínez-López¹
¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Servicio de Proteómica. CNB. Madrid. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁴Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona

Objetivos: Realizar un análisis genómico y proteómico en las neoplasias mieloproliferativas (NMP), trombocitemia esencial (TE) y policitemia vera (PV) que pueda determinar el origen y divergencia fisiopatogénica de ambas enfermedades.

Métodos y pacientes: Los estudios constaron de 68 muestras en total, 52 de pacientes, 26 TE JAK2V617F positivas (10 de ellas bajo tratamiento con Hydrea) y 26 PV (10 de ellas tratadas con HU) y las restantes 16, donantes sanos. Se utilizó en todos los experimentos neutrófilos de sangre periférica (SP). Se utilizó el cDNA para realizar PCR cuantitativa del gen MMP14. Se validaron los resultados de la PCR por citometría de flujo analizando la proteína MMP14 utilizando anticuerpos anti-MMP14 y anti-CD45. Se emplearon las fracciones proteicas citosólicas de estas células para realizar un screening por geles 2D-DIGE y posterior espectrometría de masas. Adicionalmente se realizó inmunohistoquímica (IHC) de 40 biopsias de médula ósea, 30 de pacientes, 10 PV, 10 TE positivas, 10 mielofibrosis primarias (MFP) y 10 médulas óseas sanas utilizadas como controles, para validar los resultados obtenidos. El análisis estadístico de los resultados de la PCR cuantitativa se realizó mediante el test de Wilcoxon (p -valor < 0,05). Se utilizó el software DeCyder v7.0 (GE) para el análisis de geles 2D-DIGE y el Mascot para el de MS.

Resultados: MMP14 mostraba una expresión diferencial entre las poblaciones PV y TE (sobrexpresado en PV) independiente del tratamiento (p -valor: 0,001). Los análisis preliminares por citometría de flujo parecen indicar una expresión aberrante de MMP14 en los neutrófilos de PV y TE respecto a donantes sanos. Los geles 2D-DIGE y la espectrometría de masas revelaron la proteína MMP9 sobre-expresada en la TE positiva respecto a la PV. Otras proteínas se encontraron diferencialmente expresadas en ambas poblaciones, con especial interés las chaperonas HSPA1A y HSPA8.

Conclusiones: MMP14 junto con otras metaloproteasas como MMP9, pueden estar implicadas en la divergencia fenotípica de PV y TE positiva así como en la fisiopatogénica de las NMP Filadelfia-negativas.

Financiado por las becas FIS 05/1665, FIS 08/402, FIS PI030345 y PI071009 del Ministerio de sanidad, beca de Investigación FEHH, Fundación Mutua Madrileña y grupos CCG07-UCM/BIO-2555 de la Universidad Complutense de Madrid.

LA APIGENINA, POLIFENOL DE ORIGEN NATURAL, INHIBE EL CRECIMIENTO IN VITRO DE COLONIAS ERITROIDES. POTENCIAL EFECTO SOBRE LA VÍA DE SENALIZACIÓN JAK-2/STAT-5

PO-174

M. Ariza¹, M. Díaz-Ricart¹, F. Molina¹, G. Escaló¹, V. Vicente², M.L. Lozano¹, J. Rivera³
¹Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Centro de Diagnóstico Biomédico. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer. Universidad de Barcelona. ²Unidad de Hematología y Oncología Clínica. Centro Regional de Hemodonación. Murcia

Introducción: La policitemia vera (PV) es un desorden mieloproliferativo crónico Ph(-) que suele cursar con sobreproducción fundamentalmente de hematíes, y también de leucocitos y plaquetas. El 95% de los pacientes con PV exhibe una mutación adquirida en JAK-2 (JAK-2 V617F), que confiere hipersensibilidad a la eritropoyetina (EPO) y una independencia a factores de crecimiento en cultivo de colonias eritroides. En un cribado in vitro del efecto de flavonoides sobre varias tirosinas y treoninas-cinasas, vimos que la apigenina inhibía a JAK-2, sugiriendo que podría interferir en la señalización JAK-2/STAT-5, esencial en el desarrollo de PV.

Objetivo: Evaluar el efecto de apigenina en el crecimiento de colonias eritroides in vitro, y sobre la señalización JAK-2/STAT-5 en células endoteliales en cultivo.

Métodos: Se aislaron células progenitoras eritroides de sangre de individuos con PV (n=7) y de voluntarios sanos (n=28) (control), y se cultivaron en medio semisólido en ausencia o presencia de apigenina o de rutina (como flavonoide control) a diferentes concentraciones (200, 100, y 50 µM). En los cultivos control se añadió también 3 U/ml EPO para posibilitar el crecimiento de las colonias eritroides. Tras 14 días, contamos las BFU-E por observación en un microscopio invertido, considerando colonia la agrupación de > 50 células. Para valorar el efecto de apigenina en la señalización JAK-2/STAT-5, células endoteliales en cultivo fueron expuestas a EPO (50 U/ml) en ausencia o presencia de la flavona (100 µM) (0, 0,25, 0,5, 1, 15, y 60 min). Los lisados celulares fueron resueltos en geles SDS-PAGE 8%, transferidos a nitrocelulosa, y las proteínas fosforiladas detectadas con anticuerpos específicos, y revelado por quimioluminiscencia.

Resultados: La flavona apigenina inhibió el crecimiento de colonias eritroides in vitro tanto en cultivos control tratados con EPO (0, 11,75±7,5, 14,9±4,5 colonias con 200, 100, y 50µM de apigenina vs. 25±2,5 sin apigenina) como en muestras de pacientes (0, 0, 0,3±0,4 colonias con 200,100, y 50 µM apigenina vs. 7,5±3,8). La rutina no produjo alteraciones significativas en los cultivos. En células endoteliales, la EPO produjo una rápida fosforilación de la proteína JAK-2 no detectable en presencia de apigenina.

Conclusiones: La apigenina inhibe el crecimiento de colonias eritroides in vitro y modula la vía de señalización JAK-2/STAT-5 dependiente de receptores de EPO presentes en las células endoteliales. A través de estas acciones este compuesto natural podría tener un potencial valor terapéutico en el tratamiento de la PV.

Ayudas: Red HERACLES RD06/0009; Grupo E037-06 financiado por F.Séneca (04515/GER/06) y Recava (RD06/0014/039).

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN LACTANTE: ¿Y AHORA?

T. Magalhães Maia, J. Roda, M. Benedito, L.F. Araújo, M. Brito, M.L. Ribeiro

Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

PO-175

Fundamentos: La leucemia mieloide crónica (LMC) es rara en la infancia, correspondiendo a <3% de todas las leucemias en niños, apareciendo el 80% de los casos después de los 4 años de edad. Es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la presencia del gen de fusión BCR-ABL responsable por la mayor parte de su etiopatogenia. Su abordaje terapéutico en Pediatría sigue siendo polémico y objeto de investigación. El trasplante de células hematopoyéticas progenitoras (TCHP) es el único tratamiento curativo. Sin embargo, la gran eficacia terapéutica observada con imatinib (I) en adultos motivó su aprobación en el tratamiento de algunos casos de LMC pediátrica. Su utilización en niños recién diagnosticados suscitó un gran dilema, motivando el desarrollo de estudios más alargados y la utilización de protocolos como el CML-paed-II-study, que prevé una terapéutica inicial con I (por 2 años) seguida de AtoTCHP con dador HLA idéntico.

Objetivo: Presentar 1 caso de LMC en un lactante y recapitular sobre la problemática de la abordaje terapéutica "I vs. TCHP".

Pacientes y resultados: Niña de 6 meses con fiebre, rinofaringitis y vómitos. Primer hijo de un joven matrimonio, sin antecedentes patológicos. Presentaba palidez cutáneo-mucosa, hepatoesplenomegalia y soplo sistólico II/VI.

Laboratorio: Hb 6.5g/dl, Leuc 168 × 10⁹/L, Pla_q 1254 × 10³; deshidrogenasa láctica 2744U/L (313-618); frotis sugestivo de enfermedad mieloproliferativa crónica; aspirado medular compatible con LMC; cariotipo 46, XX, t(9;22)(q34;q11.2); reordenamiento BCR-ABL de tipo b2a2, correspondiente a la proteína de fusión p210. **Terapéutica** con I (protocolo CML-paed-II-study), 300 mg/m²/día, en dos tomas diarias por sonda nasogástrica. Reducción progresiva de la hepatoesplenomegalia (dimensiones normales a las 6 semanas) y respuesta hematológica completa y mantenida a las 10 semanas. A los 3 meses presentó respuesta citogenética mayor. Se mantiene la remisión, hará cerca de 2 años de terapéutica con I, seguida de AtoTCHP con donante no relacionado.

Conclusiones: La LMC es muy rara en edades jóvenes y en lactantes solamente están descritos casos esporádicos. Con la aprobación del I se dispone de una nueva opción terapéutica eficaz, pero la decisión del tratamiento a largo plazo sigue difícil, aún más, en los enfermos en que no existe un donante relacionado para AtoTCHP. En nuestro paciente el tratamiento con I resultó, a los 3 meses, en una respuesta hematológica completa y citogenética mayor. Se opto por seguir con el AtoTCHP por haber un dador HLA idéntico, ser la única terapéutica curativa, y se desconocieron los efectos adversos a largo plazo del I en pediatría, una cuestión que no puede ser minorada.

RESPUESTAS FINALES A DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE FALLAN A 400 MG DE IMATINIB. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LMC (RELMC)L.F. Casado, I. Massagué, P. Giraldo, M. Pérez-Encinas, R. de Paz, J. Martínez-López, G. Bautista, S. Osorio, M.J. Requena, L. Palomera, M.J. Peñarubia, I. Palomares, B. Maestro, C. Calle, J.L. Steegmann
Registro Español de Investigación y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (RELMC)**PO-177**

Introducción: El registro español de LMC (RELMC) es un registro multicéntrico, de base hospitalaria cuyo objetivo es describir los diferentes tratamientos recibidos por los pacientes con LMC tratados en España, su evolución y las variables que influyen en las respuestas.

Objetivo: Estudiar la mejor respuesta citogenética alcanzada, así como la respuesta molecular completa y mayor en un grupo de pacientes con LMC de reciente diagnóstico tratados con imatinib como primer tratamiento y de su posterior evolución al cambiar a diferentes tratamientos debido a fallo o respuesta subóptima al tratamiento inicial.

Durante su evolución los pacientes recibieron varias líneas y fueron agrupados en los siguientes grupos según los tratamientos recibidos: 1: Im400. 166 pacientes recibieron únicamente imatinib 400 mg (GRUPO CONTROLO). 2: Im400-ADIm: 33 pacientes recibieron imatinib 400 seguido de altas dosis imatinib (600 u 800). 3: Im400-ADIm-2GTKI: 16 pacientes recibieron imatinib 400 seguido de altas dosis imatinib (600 u 800) y después ITK de 2a generación. 4: ADIm: 14 pacientes recibieron altas dosis de imatinib de inicio. 5: Im400-2GTKI: 20 16 pacientes recibieron imatinib 400 seguido de ITKs de 2a generación

Resultados: Se analizaron 249 pacientes con LMC de nuevo diagnóstico. Un resumen de la incidencia acumulada de respuestas aparece en la figura 1. Respuestas según grupos:

Respuesta citogenética completa: con respecto a la mejor respuesta, las RCYC fueron menores en el grupo Im400-ADIm-2GTKI (60%) y en pacientes con Im400-2GTKI (62%). En los otros grupos la respuesta fue de 84% (Im400), 83% (Im400-ADIm) y 85% (ADIm) $P \chi^2$ 8,381(a), $p=0,079$. La probabilidad de obtener RCYC mediante el método de incidencia acumulada 1-KM fue más bajo en Im400-ADIm-2GTKI y Im400-2GTKI en comparación con los otros grupos ($p=0,274$), pero la respuesta fue más rápida en los que cambiaron a un segundo inhibidor. El grupo Hasford de alto riesgo sólo obtuvo (66%, 50%, 50%, 50 y 55%) para cada tratamiento.

Respuesta molecular mayor: con respecto a la RMM, el nivel de respuesta más bajo se obtuvo en Im400-ADIm-2GTKI (50%) y en Im400-2GTKI (47%). En los otros grupos fueron 83% (Im400), 81% (Im400-ADIm) y 77% (ADIm) Pearson χ^2 19,404(a) $p=0,001$. La probabilidad de RMM fue mayor en ADIm, Im400 y Im400-HDI y menor en Im400-HDI-2GTKI de forma significativa $p=0,015$. El grupo de ADI alcanzó la respuesta más rápida pero con el tiempo se igualó con los otros grupos. El grupo Hasford de alto riesgo sólo obtuvo (60%, 75%, 50%, 50% y 33%) para cada tratamiento. Respuesta molecular completa: La tasa de RMC fue más baja en los grupos de Im400-HDI-2GTKI (37,5%) Im400-2GTKI (31,6%) y de Im400-ADI (34%). En los otros grupos fue de 52% (Im400), y 69% (ADIm) $P \chi^2$ 8,449 (a) $p=0,076$. La probabilidad de RMC fue más rápida y mejor en los pacientes de ADI y de Im400 con una alta significación $P<0,0001$. El grupo Hasford de alto riesgo sólo obtuvo (20%, 0%, 50%, 50% y 0%) para cada tratamiento.

Conclusiones: 1) Encontramos unas altas tasas de respuesta (genética y molecular) en la mayoría de los pacientes tratados con imatinib. 2) Los pacientes que fallan a imatinib pueden tener un mejor evolución si se trata con TKIs de 2a generación de forma más temprana. 3) Los pacientes con Hasford de alto riesgo tienen un curso peor independientemente del tratamiento elegido.

Agradecimientos: Estudio financiado por la Beca FIS PI07/91015 y por el programa EUTOS de European Leukemia Net.

MUTACIONES EN EL DOMINIO CINASA DE BCR/ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA. RESULTADOS DEL REGISTRO WEB DE MUTACIONES DE ABL KINASAM.L. Paciello, R. Ayala, J. Martínez López y resto de coinvestigadores del Registro de Mutaciones ABL Kinasa
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid**PO-176**

Introducción: El tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) ha mejorado el pronóstico de la leucemia mieloide crónica consiguiendo un incremento de respuestas citogenéticas y moleculares. Sin embargo, las mutaciones del dominio cinasa de BCR/ABL constituyen una de las causas más frecuentes de resistencia al tratamiento con ITK. Son responsables alrededor del 40% de los mecanismos de resistencia secundaria y 10-15% de resistencias primarias. Por ello, creemos que resulta útil saber cuál es la incidencia de las mutaciones en nuestra población y si su frecuencia es similar a la descrita en la literatura.

Objetivo: Analizar la presencia de mutaciones en el dominio cinasa de BCR/ABL en pacientes con LMC resistentes al tratamiento con ITK en nuestra población.

Métodos y resultados: Se analizaron 45 pacientes registrados con datos completos. 35 pacientes se encontraban en fase crónica (FC), 6 en crisis blástica (CB) y 4 en fase acelerada (FA). 24 fueron mujeres con una edad media de 57 años y 21 fueron varones con una edad media de 51 años. 22 pacientes tenían transcrito b3a2, 22 tenían transcrito b2a2 y uno transcrito e19a2. Se encontraron mutaciones en 25 pacientes de los cuales 17 estaban en tratamiento con imatinib, 6 con nilotinib y 2 con dasatinib. Los tipos de mutaciones encontradas se muestran en la figura 1. 32 pacientes presentaron una resistencia secundaria y en 21 se encontraron mutaciones. 13 pacientes presentaron una resistencia primaria y en 4 se encontraron mutaciones. Se encontraron mutaciones en 9 pacientes con respuesta hematológica completa, 8 con respuesta citogenética mayor, 5 con respuesta citogenética completa, 2 con respuesta molecular mayor y 1 con respuesta citogenética menor. Los 6 pacientes en CB presentaron mutaciones, también 3 pacientes en FA presentaron mutaciones y 16 pacientes en FC. Tras el hallazgo de la mutación se realizó cambio de tratamiento en 14 pacientes que presentaban mutación y en 3 pacientes que no presentaban mutación. Un paciente falleció pese al cambio de tratamiento y presentaba mutación T315I.

Conclusiones: El porcentaje de mutaciones en pacientes resistentes a ITK se correlaciona con el descrito en la literatura. Se observa mayor porcentaje de mutaciones en pacientes en crisis clástica y fase acelerada que en fase crónica de la enfermedad. Este registro servirá para dimensionar el papel de las mutaciones como causa de resistencia al tratamiento con ITK y conocer nuestra incidencia poblacional.

SECUENCIACIÓN DIRECTA DE BCR-ABL (REORDENAMIENTO P210) EN 38 PACIENTES: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO MUTACIONALV. Aquino, M.I. Montero, J.R. García-Lozano, I. Simón, A. Portero, R. Morales, C. Prats, M. Carmona, I. Espigado
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla**PO-178**

Introducción: La presencia de mutaciones en el gen de fusión bcr-abl se ha detectado en aproximadamente el 50% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con respuesta subóptima a imatinib así como en leucemia linfoblástica aguda Ph+.

Objetivos: 1) Analizar el status mutacional mediante secuenciación en pacientes diagnosticados de LMC o LAL Ph+. 2) Correlacionar el status mutacional del paciente con datos clínicos de su enfermedad y con la respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa.

Pacientes y métodos: A partir de enero de 2009, analizamos las muestras de sangre periférica de 38 pacientes (10 al diagnóstico, el resto durante su seguimiento) mediante un protocolo para secuenciación. Las alteraciones obtenidas se correlacionaron con los datos clínicos de los enfermos. Para la valoración de la respuesta a imatinib y el seguimiento de los pacientes se utilizaron las recomendaciones de la Red Europea de Leucemia.

Resultados: De los 38 pacientes analizados, 11 pacientes presentaron algún tipo de mutación. La delección del E7 fue la alteración más frecuente, descrita en 7 de los 38 pacientes. En 3 de los pacientes positivos el análisis se realizó en el momento del diagnóstico. Dos pacientes presentaron inserción entre E8-E9. Se detectaron 3 mutaciones puntuales: una mutación D276G, una E255V, en el mismo paciente, y una mutación F317L. Los pacientes con $\Delta E7$ respondieron adecuadamente a imatinib excepto una paciente que precisó incremento de dosis para una respuesta molecular mayor. Uno de los pacientes con inserción E8-E9 presentó respuesta subóptima al tratamiento con imatinib. Los pacientes con mutaciones D276G-E255V y F317L presentaron evolución desfavorable, siendo sometida la primera enferma a alo-TPH con recaída posterior (actualmente con dasatinib y actividad molecular negativa) y el segundo a tratamiento con nilotinib.

Conclusiones: 1) La variante con la $\Delta E7$ (c-ABL) es la anomalía más frecuente, detectándose en la mitad de los casos al diagnóstico y con escasa repercusión en el curso clínico. 2) La inserción entre E8-E9 se asocia a respuesta subóptima a imatinib y las mutaciones D276G, E255V y F317L se relacionan en nuestra serie a progresión a fase avanzada.

SIGNIFICADO DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS AÑADIDAS AL CROMOSOMA FILODELFA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA-CINASA **PO-179**

M. Jiménez Rolando¹, V. García Gutiérrez¹, P. Herrera¹, D. Rey², J. López¹, M. Calbacho¹, L. Ramos¹, P. Ramos¹, D. Velasco¹, J. Alonso¹, J. Odrizola¹
Servicios de Hematología y Hemoterapia y de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC) ha cambiado drásticamente con los inhibidores de la tirosinquinasa (TKI). No obstante, existe un número importante de pacientes en los que la respuesta a este tratamiento no es satisfactoria. El papel de las alteraciones citogenéticas añadidas (ACA) al cromosoma Filadelfia (Phi) en estos pacientes está aún por determinar.

Objetivos: Analizar la importancia de las ACA en pacientes con LMC, en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento con TKI.

Métodos: Hemos estudiado la respuesta a imatinib (IM) 400 mg en 76 pacientes seguidos en nuestro centro (50% en primera línea y 50% en segunda o más líneas). El índice de Sokal al diagnóstico fue bajo en el 47%, intermedio en el 43% y alto en el 10% de los pacientes. Se realizó cariotipo en médula ósea al diagnóstico, en el 3.º, 6.º, 12.º, 18.º mes y tras ello, en aquellos con respuesta citogenética completa mantenida, anualmente. Los transcritos de BCR-ABL se cuantificaron cada 3 meses en sangre periférica por rt-PCR. En los pacientes con respuesta inadecuada, se realizó estudio de mutaciones y medición de niveles plasmáticos de IM.

Resultados: La respuesta según los criterios de European Leukemia Net fue fallo en el 21%, subóptima en el 17% y óptima en el 62% de los pacientes. En el momento del diagnóstico el 9% presentaban ACA, y durante el seguimiento, el 18% del total de los pacientes desarrollaron ACA (64% en la clona Fi positiva y 36% en la clona Fi negativa). El porcentaje de fallo de tratamiento ha sido similar en los pacientes con y sin ACA al diagnóstico (29% vs. 39%; RR 0,85, 95% CI=0,51-1,41). Sin embargo, la aparición de ACA durante el seguimiento sí se ha relacionado de manera estadísticamente significativa con un mayor porcentaje de fallos terapéuticos en toda la cohorte (71% vs. 31%; RR 2,42, 95% CI=1,04-5,65). El desarrollo de ACA fue bajo en los pacientes que alcanzaron respuesta molecular mayor (RMM) en los primeros 6 y 12 meses (0 y 6% respectivamente), no obstante, en este caso, estos grupos no eran lo suficientemente grandes para obtener significación estadística (en el mes 12.º, RR 0,83, 95% CI=0,69-1,00).

Conclusiones: El impacto pronóstico de las ACA continúa siendo una cuestión pendiente. En nuestra serie, la existencia de ACA en el momento del diagnóstico de LMC no implicó un mayor riesgo de fallo terapéutico. Sin embargo, la aparición de ACA durante el seguimiento sí constituyó un factor de mal pronóstico. El desarrollo de ACA en el grupo de los pacientes que alcanzaron RMM en los primeros 6 y 12 meses tras el diagnóstico fue menor, sin poder obtenerse en este último caso significación estadística dado el tamaño muestral.

ESTRÉS OXIDATIVO EN DISTINTAS POBLACIONES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LMC **PO-181**

S. del Castillo, R. García-Delgado, L. Entrena, A. Rosell, A. Campos, M.P. Queipo de Llano, G. Ramírez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción: El contenido de transcritos bcr-abl altera el ambiente oxidativo en las células de la LMC, pero las consecuencias del incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las vías de señalización permanece desconocido. El aumento de las especies reactivas intracelulares se han asociado con daño en el DNA lo que promueve mutaciones que posteriormente conducen a desarrollar resistencias a imatinib y, eventualmente, puede contribuir a la transformación de la enfermedad.

Objetivos: Analizar y comparar el estrés oxidativo en los distintos progenitores hematopoyéticos en médula ósea de pacientes con LMC y la correlación del mismo con la respuesta al tratamiento con imatinib.

Material y métodos: Se incluyeron 5 pacientes diagnosticados de LMC. 3 casos al diagnóstico y a los 3 meses de tratamiento con imatinib. 1 caso a los 3 y 6 meses de tratamiento y en el último caso una paciente resistente a tres inhibidores tras 66 meses de tratamiento. Se estudiaron biomarcadores de estrés oxidativo en los progenitores hematopoyéticos (potencial de membrana mitocondrial, ROS y el glutatión intracelular) mediante citometría de flujo. Se consideraron células *stem* leucémicas aquellas CD34+/CD38-/CD90+ y *stem* normales las CD34+/CD38-/CD90+ según lo descrito por Janssen et al.

Resultados: En todos los pacientes las células identificadas como leucémicas mostraron niveles de ROS superiores a aquellas con características normales. No sólo los niveles de BCR-ABL y el número de células *stem* leucémicas disminuyeron con el tratamiento, sino que los marcadores de estrés fueron menores tanto en las células normales como en las leucémicas en aquellos pacientes que respondieron a imatinib, mientras que en la paciente con resistencia a fármacos las ROS fueron superiores en todas las células progenitoras.

Conclusiones: Los niveles de estrés oxidativo fueron superiores en los progenitores leucémicos que en los normales y parece que se correlacionan con la carga tumoral así como la respuesta a imatinib. Estudios más amplios serán necesarios para demostrar el papel en restablecer la hematopoyesis normal y la probable relación con la resistencia a imatinib.

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA CLÍNICO-HEMATOLÓGICA DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET EN UNA SERIE DE PACIENTES CON POLICITEMIA VERA **PO-180**

H. Guillén, E. Magro, J.J. Gil-Fernández, M. López Rubio, J. García Suárez, M. Callejas, T. Pascual, C. Burgalata
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Departamento de Medicina. Universidad Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: Recientemente el grupo consensó de la European Leukemia Net (ELN) ha formulado criterios para evaluar la respuesta clínico hematológica (RCH), histológica o molecular al tratamiento en policitemia vera (PV) y TE. Sin embargo, el significado pronóstico de la calidad de la RCH alcanzada según estos criterios está pendiente de ser evaluada.

Objetivo: Analizar la RCH aplicando los recientes criterios del ELN en pacientes con PV en nuestro centro y evaluar el posible impacto pronóstico de la calidad de la respuesta sobre la morbimortalidad.

Material y métodos: Partiendo de la base de datos de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) del servicio de Hematología, se seleccionaron los pacientes diagnosticados de PV con anterioridad al año 2010. Se revisaron las historias clínicas para poder analizar el tiempo que se tardó en conseguir RCH, el grado de respuesta alcanzado y la evolución de la misma. También se recogieron las complicaciones trombohemorrágicas mayores y la evolución de la enfermedad de base. El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el programa SPSS.

Resultados: Se seleccionaron para este análisis 35 pacientes con PV de un total de 230 NMPc. La serie incluía 20 varones y 15 mujeres con una mediana de edad al diagnóstico de 67 años (26- 89) en el periodo comprendido entre julio de 1987 y diciembre de 2009. 25 pacientes (72%) se diagnosticaron según los criterios del PVSG y 10 (28%), según los criterios de la OMS. Con una mediana de seguimiento de 6 años (0,5-23), 29 pacientes (83%) siguen vivos y 6 han fallecido (2 por leucemia aguda secundaria, 1 por carcinoma de tiroides, 1 por TEP, 2 por sepsis). El tiempo medio de supervivencia de estos 6 pacientes fue 8 años, ninguno de ellos permaneció libre de tratamiento citorreductor durante la evolución de la enfermedad. En el momento de elaborar este resumen el 26% nunca ha alcanzado RCH, frente al 79% que obtuvieron RCH con una mediana de tiempo de 6 meses (3-12). La RCH mostró oscilaciones a lo largo de la evolución, aunque de los pacientes que obtuvieron RCH en el primer año de tratamiento el 78,6% mantienen RCH completa y el resto presentan signos de progresión, estando en RP con incrementos en los recuentos de leucocitos o de plaquetas. No hemos encontrado relación entre la calidad de la respuesta y la presencia de complicaciones trombohemorrágicas mayores en nuestra serie.

Conclusiones: En el momento actual no se encontró significado pronóstico entre la RCH (según los criterios de la ELN) obtenida en los pacientes con PV y el desarrollo de complicaciones trombohemorrágicas o la mortalidad. La valoración de estos criterios deberá analizarse en series más amplias y con carácter prospectivo.

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DEL JAK2 (V617F) EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS **PO-182**

C. Couto, I. Simón, R. Gutiérrez, R. Fe, M. Vahí, F. Tassara, A. Valdivielso, E. Ríos
Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Introducción: Los fenómenos trombóticos son frecuentes en la neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP) bcr-abl negativa, cuyo diagnóstico en la actualidad requiere la presencia de la mutación somática JAK2 (V617F). En algunas series se estima que hasta un 18% de pacientes posteriormente diagnosticados de trombocitemia esencial (TE)/policitemia vera (PV) tenían como antecedente un fenómeno trombótico y hasta un 12% la trombosis sería la manifestación inicial de la enfermedad. La localización más frecuente descrita es en el eje esplenoportal y suprahepática, describiéndose la presencia de la mutación JAK2 entre 30-45% de estos pacientes sin otros criterios de NMP. Otras localizaciones inusuales (trombosis cerebrales, MMSS, etc.) son también frecuentes, sin embargo, la presencia de JAK2 y EMP no está tan bien definida.

Objetivos: El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la determinación de la mutación del gen JAK2 en pacientes con trombosis de localización esplácnica (trombosis portal y de vena suprahepática), cerebral y otras localizaciones con trombosis mayores sin trombofilia congénita conocida y sin criterios de sospecha de NMP.

Pacientes y métodos: Durante los años 2006-2009, se estudiaron 46 pacientes con trombosis de localizaciones poco frecuentes, edades entre 20-83 años (mediana: 56), y relación hombre/mujer: 26/20. La manifestación de la trombosis se distribuyó de la siguiente manera: 16 trombosis del área esplácnica (12 portales, 4 de vena suprahepática), 18 trombosis de arteria central de la retina, 12 trombosis/embolias de localización inusual (4 trombosis de senos venosos, 1 embolia de arteria cubital, 2 arterial humeral, 1 arterial poplítea, 3 arterial temporal y 1 de carótida). Se descartaron todos aquellos pacientes con trombofilia congénita o cardiopatía conocida. En todos los pacientes se estudió antecedentes personales, riesgo cardioembólico (cardiopatía, hipertensión arterial (HTA); tabaquismo (TB), dislipemias (DLP)) y presencia de hepatopatía (HP). Se realizó hemograma básico (hemoglobina (Hb); plaquetas (PQ), leucocitos (L)) y estudio de hipercoagulabilidad (AT-III, PT20210, FV Leiden, proteína S total y libre, Proteína C, RPCa, FvW, homocisteína (Homo)). La detección de la mutación somática de JAK2 (V617F) exón 14, se realizó en ADN de sangre periférica, por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en fase líquida a tiempo real adaptada a Termociclador Lightcycler (Roche).

Resultados: Ninguno de los casos tenía criterios hematológicos de sospecha de NMP y la presencia de JAK2 en estos enfermos fue nula. Entre los factores asociados más frecuentes por localización trombótica se detectó asociación de trombosis del área esplácnica con la presencia de hepatopatía hasta en un 43% de los casos, y de trombosis de retina con la presencia de hiperhomocisteinemia. No obstante, se requiere una serie más larga para confirmar estos resultados.

Conclusiones: En esta serie preliminar, desestimamos la utilidad de la determinación de JAK2 para el diagnóstico precoz de NMP en pacientes con trombosis del área esplácnica y otras trombosis de localización inusual.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

CONTROL DEL TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE UNA UNIDAD ESPECIALIZADA Y ATENCIÓN PRIMARIA

PO-184

M. Collado, J.D. Rodríguez Gambarte, I. Lucea, M. Tenorio, S. Gómez, Á. García Avello, J.M. Cesar

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Fundamentos y objetivos: El control del tratamiento con antivitaminas K (AVK), puede realizarse en base a diferentes modelos. En nuestro país, el seguimiento en unidades especializadas de hematología (UEH) o en atención primaria (AP), son los más usuales. El objetivo de este estudio es analizar los resultados de una cohorte de pacientes derivados desde una UEH a AP.

Pacientes y métodos: Se valoraron las incidencias de un grupo piloto de 100 pacientes derivados desde una UEH a AP a partir de enero de 2007. Los datos de la UEH se tomaron 5 visitas antes de derivarse a AP. Se contactó telefónicamente con los pacientes que seguían en AP 18 a 24 meses después.

Resultados: Treinta y siete enfermos regresaron después del primer control. Hubo 9 *exitus* con una edad media de 85,5 años y 4 suspensiones de tratamiento. Cincuenta pacientes siguen controles en AP con un tiempo medio de seguimiento de 21 meses. La edad media de estos enfermos es de 76,3 años (rango 51 a 90) siendo el 51% varones. La dosis media semanal en AP (11,16 mg) es similar a la recibida en la UEH (11,67 mg). El 60,5% de los pacientes estaba en rango terapéutico, frente al 68,1% registrado en el corte durante su estancia en UEH con un INR medio de $2,47 \pm 0,7$ vs. $2,62 \pm 0,9$. Se registró un ictus (0,6% pacientes/año) frente a 7 en AEH (1,1% pacientes/año) y 1 hemorragia severa (0,6% pacientes/año) frente a 2 episodios (0,3% pacientes/año) en AEH. Respecto a la satisfacción de la prestación, el 91% de los pacientes no precisa ningún transporte con un tiempo medio de acceso de 8,2 min. Solo 7 pacientes (14,3%) están poco satisfechos o insatisfechos con la asistencia técnica y 6 (12,2%) con la atención facultativa.

Conclusiones: Este estudio piloto sugiere que los pacientes acostumbrados al seguimiento del tratamiento con AVK tienen inicialmente un alto grado de desconfianza a ser derivados a AP. Sin embargo, los enfermos que se adaptan están mayoritariamente satisfechos. Además, las dosis administradas en AP son semejantes a las que recibían en AEH, y los principales índices de calidad como pacientes en rango e incidencia de complicaciones son similares.

¿CÓMO DIAGNOSTICAR Y TRATAR LAS TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS EN NIÑOS?

PO-183

S. Izquierdo Sebastia, M.A. Dasi Carpio, B. Argiles Aparicio, M. López Leibarrá

Unidad de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La trombosis de senos venosos (TSV) es poco frecuente en niños pero con riesgo de secuelas neurológicas (22-38%) y mortalidad (8%). Un 20% son secundarias a infecciones del área otorrinolaringológica (ORL). El tratamiento anticoagulante en éstas es controvertido por el riesgo de hemorragia.

Objetivo: Estudio sobre la aproximación diagnóstica y la terapia anticoagulante en niños con TSV secundaria a infecciones localizadas en área ORL.

Metodología: Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico confirmado por imagen de TSV secundaria a proceso infeccioso local entre el año 2006-2009 en nuestro hospital.

Resultados: Se estudiaron 5 pacientes, 2 varones y 3 mujeres, de edad media 8 años (2,9-4 años) afectos de: pansinusitis y celulitis preseptal; sinusitis y celulitis orbitaria; 3 otomastoiditis. Todos ellos recibieron antibioterapia una media de 31 días (24-42 d), asociada a corticoides en 4 pacientes. Tres casos precisaron drenaje. Tras la aparición de clínica neurológica (cefalea intensa súbita; disartria, alteración en la marcha, estrabismo divergente, vómitos y convulsión tónico-clónica; diplopía y parálisis VI par; estrabismo convergente), se realiza TC craneal, TC con contraste y angio-RMN cerebral, siendo esta última la que permitió objetivar la presencia de TSV. Sólo en uno de los casos el TC con contraste ofreció el diagnóstico. Todos iniciaron tratamiento con HBPM, a los 11 días de media (6-23 d) desde la aparición de la clínica neurológica. En 2 casos la indicación quirúrgica retrasó el inicio de la anticoagulación. El tratamiento se mantuvo una media de 3,3 meses (2,7-3,7 m). El seguimiento de los pacientes se ha realizado durante 19 meses de media (3-42 m). No se ha detectado hemorragia secundaria al tratamiento. La resolución clínica-neurológica ha sido íntegra, sin secuelas en los 5 pacientes. En 2 de los casos la resolución del trombo en angio-RMN fue completa; en 3 de ellos persiste mínima imagen residual con presencia de flujo en todos ellos. El estudio de trombofilia detectó un caso de Factor V Leiden.

Discusión y conclusiones: 1. La aparición de sintomatología neurológica en un proceso infeccioso del área ORL, nos obliga a descartar TSV. 2. La angio-RMN es la técnica más sensible. Una TC negativa no descarta el diagnóstico. 3. El tratamiento con HBPM en la TSV por infección ORL, controlado de forma adecuada con anti-Xa, presenta efectos beneficiosos sobre la recuperación de los defectos neurológicos y sin riesgo hemorrágico. 4. La presencia de factor de riesgo de trombofilia congénita no supuso una diferencia en la evolución del paciente afectado.

EFFECTO DE LOS HAPLOTIPOS DEL GEN VCORK1 EN LA DOSIFICACIÓN DEL ACENOCUMAROL EN PACIENTES ANTICOAGULADOS Y SU POSIBLE IMPLICACIÓN EN EL RIESGO HEMORRÁGICO

PO-185

C. García-Ballesteros, F. López Chuliá, C. Benet Campos, E. Monzó Castellano, R. Sancho-Tello de Carranza, V. Amigó García, M.ª D. Carrera Merino, A. López Martínez, E. Herrera de Pablo, R. Lluçh García

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

El amplio número de pacientes a los que se prescribe tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K durante periodos de tiempo prolongados hace que cobre interés determinar los factores que puedan predisponer a estos individuos a experimentar complicaciones hemorrágicas severas. Las hemorragias constituyen el principal efecto adverso de los anticoagulantes orales derivados de la cumarina (antagonistas de la vitamina K, AVK). Podemos considerar que los factores que más influyen sobre el riesgo hemorrágico son las características de cada paciente, el uso concomitante de fármacos que puedan interferir con la homeostasia o con el efecto de los AVK, la duración del tratamiento y, especialmente, la intensidad del efecto anticoagulante conseguida con la dosis administrada. El hecho de que se conozca cuál es la vía principal de metabolización de los AVK y cuál es la enzima diana a la que éstos inhiben justifica que las moléculas más exploradas hasta el momento para la búsqueda de características genéticas que puedan condicionar la tasa de anticoagulación conseguida durante el tratamiento con AVK hayan sido el citocromo P450 2C9 (CYP2C9, principal metabolizador de los AVK) y la enzima VKORC1, diana a la que inhiben los anticoagulantes. Conviene además que distingamos entre efecto de las variantes genéticas sobre la dosis requerida de AVK o sobre el riesgo de sangrado: mientras sobre la primera está suficientemente demostrado el importante papel de una serie de polimorfismos, sobre el segundo los datos existentes actualmente no permiten confirmar con rotundidad que el ser portador de determinadas variantes genéticas exponga al paciente a un riesgo hemorrágico mayor. Hemos realizado un estudio retrospectivo en el que se han estudiado de forma consecutiva a 100 pacientes que acuden a la consulta de hematología para tratamiento anticoagulante oral por diversos motivos. Se genotipó a estos pacientes para los loci polimórficos VKORC1 -1639G>A, CYP2C9 430C>T (2C9*2) y CYP2C9 1075A>C (2C9*3), mediante el kit comercial PGX-ThromboS-tripAssay (ViennaLab) basado en PCR e hibridación reversa. En el análisis preliminar de los resultados, obtuvimos que la dosis media de los pacientes anticoagulados con acenocumarol fue de $14,91 \text{ mg} \pm 6,6$. La dosis media de acenocumarol de los pacientes con haplotipo VCORK1-1639A en homocigosis fue de $3,75 \text{ mg} \pm 0,25$, mientras que en los pacientes portadores del haplotipo en heterocigosis fue de $13,1 \text{ mg} \pm 4 \text{ mg}$. En la actualidad, estamos realizando el análisis estadístico para conocer si este polimorfismo puede ser un factor predictivo independiente de respuesta al tratamiento. Finalmente, el estudio comprende el análisis de los eventos hemorrágicos ocurridos en esta población de pacientes desde el inicio del tratamiento anticoagulante para valorar la posible relación de los distintos alelos polimórficos de estos loci y el aumento del riesgo hemorrágico.

EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ANTITROMBINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA CON BYPASS CARDIOPULMONAR: ASOCIACIÓN CON VARIABLES PERIOPERATORIAS Y RESISTENCIA A LA HEPARINA

V. Muedra, S. Bonanad, M. Gómez, V. Villalonga, F. Sánchez, J.E. Llopis
Hospital Universitario La Ribera. Alzira (Valencia)

PO-186

Objetivos: La cirugía cardiaca (CC) activa la coagulación debido al uso de circulación extracorpórea (CEC) en el bypass cardiopulmonar (BCP), provocando un consumo de antitrombina (AT), cuyo valor de actividad a la llegada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) decae más del 30%. En ocasiones se observa resistencia a la heparina (RH), donde hay una respuesta inadecuada a la dosis de heparina requerida para iniciar el BCP de manera segura. El objetivo de este estudio prospectivo observacional fue conocer el perfil de actividad de AT en nuestros pacientes y valorar su asociación con la evolución postoperatoria.

Métodos: La cohorte consistió en pacientes adultos programados para CC con BCP/CEC, de febrero 2009 a enero de 2010. Se definió la RH como la imposibilidad de alcanzar un tiempo de coagulación activado (TCA) >360 s tras recibir la dosis estándar de heparina (300 UI/kg). Las determinaciones de AT se realizaron en los periodos: (1) preoperatorio; (2) durante BCP; (3) al finalizar la intervención; (4), (5), (6) y (7) a las 12, 24, 36 y 48 h poscirugía, respectivamente. La evolución postoperatoria se monitorizó hasta el alta.

Resultados: Se incluyeron 149 pacientes. Un 29,5% presentó RH. Durante la intervención, un 14,8% recibió algún tipo de transfusión de sangre heteróloga, y un 28,2% en el postoperatorio. La actividad preoperatoria de AT fue normal (80-120%) en el 97,3% de los pacientes. En los intervalos (2) a (7) los valores oscilaron entre 59,7±11,8% y 80±15,1% (P<0,05 respecto al valor basal). Se encontró una relación inversa significativa entre la actividad de AT al final del BCP y la edad del paciente, así como entre el valor basal de AT y la dosis de heparina administrada. Las variables postoperatorias cuantitativas (valores mínimos de hemoglobina y hematocrito durante BCP, estancia en UCI y estancia hospitalaria total), cualitativas (necesidad de transfusión y complicaciones quirúrgicas [síndrome de bajo gasto cardiaco, infarto de miocardio, arritmias, disfunción pulmonar, fallo renal agudo, accidente cerebrovascular y readmisión]) y mortalidad a los 28 días (3,4%), no se relacionaron significativamente con los valores de AT postoperatorios.

Conclusiones: Este estudio contribuye al conocimiento de la población sometida a BCP, aunque el tamaño de muestra no permite extraer conclusiones significativas. La edad del paciente es predictiva de la caída de la actividad de la AT intraoperatoria. Los valores preoperatorios de AT también pueden considerarse pronóstico de RH. Actualmente seguimos reclutando pacientes para confirmar una relación estadística entre los niveles de AT al llegar a UCI y los parámetros postoperatorios mencionados.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS HEMORRAGIAS CEREBRALES ESPONTÁNEAS EN PACIENTES ANTICOAGULADOS/ANTIAGREGADOS

N. Argoitia, N. Uresandi, M.C. Montes, N. Caminos, M. Sirvent, A. Mendibil, M.C. Arratibel, M. Araiz, M.J. Vidal, J.R. Furundarena
Servicio de Hematología. Hospital de Donostia. San Sebastián

PO-188

Introducción y objetivo: La HCE es la complicación más grave en los pacientes en tratamiento antitrombótico. Por ello, hemos analizado la asociación de otros factores de riesgo a la HCE en pacientes en tratamiento antitrombótico.

Material y métodos: Se han recogido de forma consecutiva entre enero y diciembre de 2009, 293 pacientes con hemorragia cerebral espontánea diagnosticada mediante TAC o RMN. Se han analizado los factores de riesgo asociados al paciente, edad e hipertensión arterial (HTA) y los factores asociados a la anticoagulación/antiagregación (valor de INR: <2,0; 2,0-3,5; >3,5).

Resultados: Ver tabla adjunta.

Comentario y conclusión: Se ha comprobado que la edad avanzada (por problemas vasculares cerebrales) y la HTA mal controlada son factores de riesgo asociados a la HCE. A esto se añade la toma de medicación antitrombótica (anticoagulante o antiagregante) como factor de riesgo. Asimismo, la intensidad de la anticoagulación es un predictor de riesgo importante, ya que un INR >3,5 se asocia con importantes tasas de HCE sobre todo en ancianos. De las 293 HCE documentadas en nuestro hospital, 103 pacientes estaban tomando medicación antitrombótica. La edad media de estos pacientes era de 76,5 años (desde 44 hasta 97 años) y la HTA estaba presente en un 79,6%. Según valores de INR, un 62,5% estaban en rango terapéutico y un 12,5% en rango infraterapéutico. A pesar de que el valor elevado del INR se asocia a altas tasas de HCE en pacientes mayores, en nuestro estudio se observa que la mayoría de los pacientes se encuentran en un rango de INR terapéutico. Por lo que concluimos que la asociación de la HTA y la edad avanzada, son factores de riesgo en la HCE y por ello, la importancia de un buen control de la HTA.

| N= 293 | 103 pacientes (35,1%) con HCE en tratamiento ANTICOAGULANTE/ANTIAGREGANTE | 190 pacientes (64,9%) SIN tratamiento ANTICOAGULANTE/ANTIAGREGANTE | P |
|---|---|--|---------|
| EDAD (media): | 76,5 años | 62,3 años | <0,0005 |
| HTA: | 79,6% | 47,4% | <0,0005 |
| TIPO DE MEDICACIÓN ANTITROMBÓTICA: | <ul style="list-style-type: none"> • ACENOCUMAROL (ACEN): 50% (52 pacientes: 41 ACOPA, 3 antitrombina profiláctica, 6 otros TVP, TEP...) • ACEN + ANTIAGREGANTE: 35% (36 pacientes: 1 ACOSA, 1 valproato profiláctica, 1 otros) • ANTIAGREGANTE: 47% (48 pacientes: 2 ACOPA, 46 otros) | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <p>Comparando con pacientes que toman antitrombóticos, este grupo es más joven y con otras patologías que se asocian al sangrado como malformaciones arteriovenosas...</p> </div> | |
| RANGO (de los pacientes que toman anticoagulante) | <ul style="list-style-type: none"> • <2,0: 12,5% • 2,0-3,5: 62,5% • >3,5: 25% | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <p>No se ha podido obtener datos de 7 pacientes (de los 55 en total)</p> </div> | |

EXPERIENCIA EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA EN UN CENTRO: CORRELACION ENTRE LA SOSPECHA CLÍNICA Y EL DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO

A. Esquirol, A. Santamaría, M. Borrell, D. Llobet, C. Vallvé, V. Orantes, J. Fontcuberta
Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

PO-187

Objetivos: Evaluar la correlación entre la sospecha clínica y dos técnicas diagnósticas de detección de anticuerpos anti-pf4-heparina (anti pf4-hep). Conocer la incidencia real de TIH asociada a fenómenos trombóticos y el manejo en la práctica clínica habitual.

Métodos: Entre marzo del 2006 y noviembre del 2009 se estudiaron 64 pacientes de forma retrospectiva que presentaron sospecha clínica de TIH en nuestro centro, 38 hombres y 26 mujeres, con una edad media de 67 años (rango: 0-187) y una media de plaquetas de 48 × 10⁹/L (rango: 2-130 × 10⁹/L). El 32,8% de los casos se presentaron en servicios quirúrgicos, siendo más frecuente en pacientes sometidos a cirugía cardiaca (31,3%). El resto (67,2%) en servicios médicos, la mayoría eran pacientes cardiológicos.

Resultados: Sólo 51 fueron evaluados, de los cuales 49% llevaban dosis terapéuticas y 51% profilácticas. Las heparinas utilizadas fueron heparina sódica (70,6%) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) (29,4%). Las dos técnicas Elisa y GIA para la detección de anti-pf4-hep se realizaron en 27,5% de los casos siendo ambas positivas en 50% (7 casos) el 100% fueron diagnosticados de TIH y negativas en 50% (7 casos, de los cuales 2 se diagnosticaron por alta sospecha clínica y mejoría al cambio de tratamiento). La detección por el Elisa se realizó en 72,6% siendo positivo un 56,8% mientras que el GIA se realizó en 70,6% siendo positivo un 27,7%. El manejo clínico consistió en 35,3% de los casos, cambio de heparina sódica a fondaparinux, con 90% de recuperación plaquetar. De ellos, todos tenían algún test positivo y 33,3% los dos positivos. El 11,7% de las sospechas clínicas en tratamiento con HBPM se sustituyó por fondaparinux, con 100% de recuperación plaquetar. El 50% tenían algún test positivo y 50% los dos negativos. En 3,9% con sospecha clínica se suspendió la HBPM inicial (uno con test positivo y otro negativo) con recuperación en los dos. En 6 pacientes (5 con heparina sódica y 1 con HBPM) con sospecha de trombopenia se objetivaron procesos trombóticos: 3 TVPs, 1 AVC isquémico, 1 trombosis del filtro de la hemodiálisis (HD) y 1 TEP. Sólo 3 presentaron anti pf4 positivos (2 TVP y trombosis del filtro de HD), con mejoría pasando a fondaparinux. Solo 1 paciente con trombosis estuvo con HBPM pero con test negativo.

Conclusión: En nuestro centro, de los pacientes con sospecha clínica de TIH, un 47% presentaron un test positivo. Sólo en 4 pacientes, la alta sospecha clínica no se correlacionó con test positivo y sólo 5,8% han desarrollado fenómenos trombóticos. La sustitución por fondaparinux, mejoró en todos los casos la recuperación plaquetar y mejoría en las complicaciones trombóticas.

FRECUENCIA E INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES CYP2C9 Y VKORC1 EN UNA POBLACIÓN DE SUJETOS TRATADOS CON DOSIS BAJAS DE ANTICOAGULANTES ORALES EN NUESTRO MEDIO

P. Machado, J.M. Raya, L.M. Pérez-Hernández, P. Pecos, F. Díaz-Flores, L. Morabito, S. Lakhwani, S. Luis-Lima, L. Hernández Nieto
Servicios de Hematología y Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

PO-189

Fundamentos: La respuesta individual a los anticoagulantes orales (ACO) es a menudo impredecible. Algunos polimorfismos de los genes *CYP2C9* (implicado en la velocidad de metabolización de los dicumarínicos) y *VKORC1* (responsable del sistema de γ-carboxilación vitamina K-dependiente, y de la mayor o menor expresión de la subunidad 1 del complejo vitamina K epóxido reductasa) influyen en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los ACO, condicionando en parte los requerimientos de dosis para mantener un nivel de anticoagulación dentro de rango terapéutico. Nuestro objetivo fue analizar la frecuencia de polimorfismos de ambos genes en un grupo de pacientes controlados con dosis bajas de ACO, y compararla con la aportada en la bibliografía, así como la frecuencia de episodios hemorrágicos.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado 82 pacientes (edad 75,3 ± 9,7 años, extremos 43-92, mujeres 62%) con indicación de terapia anticoagulante oral (TAO) y necesidad de dosis bajas de ACO para mantenerse en rango terapéutico (dosis media semanal ≤8,5 mg de acenocumarol o ≤18 mg de warfarina). Las indicaciones más frecuentes eran por fibrilación auricular crónica (78%) y prótesis valvulares cardíacas (7%); un 89% de pacientes con rango diana (INR) de 2,0-3,0 y 8,5% de 2,5-3,5. Mediante PCR a tiempo real utilizando sondas y cebadores específicos, se analizaron los polimorfismos *2 y *3 de *CYP2C9* y los polimorfismos C1173T y G1639A de *VKORC1*, y de este modo determinamos el fenotipo correspondiente (metabolizadores rápidos, intermedios o lentos, respectivamente, para el *CYP2C9*, o sensibilidad a los cumarínicos normal, intermedia o alta, respectivamente, para el *VKORC1*). Finalmente, recogimos también los episodios hemorrágicos en esta población.

Resultados: La dosis media semanal para los que tomaban acenocumarol era de 5,7 ± 1,3 mg, y la de aquellos con warfarina 15,1 ± 2,6 mg. La distribución de genotipos para *CYP2C9* entre los pacientes fue: *CYP2C9**1 (*1/*1) un 63,4%; *CYP2C9**2 (*1/*2 y *2/*2) un 35,4%; y *CYP2C9**3 (*1/*3 y *3/*3) un 51,2%. Un 2,4% fueron homocigotos para *CYP2C9**2 (*2/*2) y un 10,9% homocigotos para *CYP2C9**3 (*3/*3). Por su parte, la frecuencia del polimorfismo C1173T de *VKORC1* fue de un 89% en nuestra población y la de G1639A de un 85%, siendo homocigotos para la primera mutación un 54,9% y un 53,7% para la segunda. Un total de 18 pacientes (22%) presentaron algún episodio hemorrágico, nunca considerado mayor, y en ellos fue más frecuente un fenotipo de metabolizador lento, de alta sensibilidad a los dicumarínicos, o de ambos (15/18, 83%).

Conclusiones: 1) En nuestro estudio, la frecuencia de los alelos *CYP2C9**2 y *CYP2C9**3 en pacientes que requieren dosis bajas de ACO es claramente superior a la de la población caucásica en general (12% y 8%, respectivamente, según cifras recogidas en la literatura). 2) Aunque no disponemos de datos demográficos para los polimorfismos de *VKORC1* analizados, su frecuencia impresiona de ser notablemente superior en la población estudiada. 3) Como ya apuntan algunos autores, los pacientes que metabolizan más lentamente los dicumarínicos o son más sensibles a su efecto, presentan globalmente una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas.

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO CYP2C19*2 EN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA RESIDUAL Y EN EL PRONÓSTICO EN UNA POBLACIÓN NO SELECCIONADA CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DE ST EN TRATAMIENTO CON CLOPIDOGREL

PO-190

A. Bernal-Vicente¹, E. Jover², P. Céspedes¹, M.L. Lozano¹, A. Tello², B. Sánchez-Vega¹, E.J. Pastor², M. Chávarri¹, V. Vicente¹, F. Marín², J. Rivera¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ²Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

La diferente respuesta clínico-biológica de los pacientes tratados con clopidogrel, puede deberse a la variabilidad de las enzimas implicadas en la absorción y transformación de la prodroga en su metabolito activo. Así, se ha demostrado que el alelo CYP2C19*2 (rs4244285) de la enzima CYP2C19, condiciona una menor biotransformación de clopidogrel.

Objetivos: Estudiar el papel del alelo CYP2C19*2 en la reactividad plaquetaria residual (RPR) y en la evolución clínica de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del ST (SCASEST) tratados con clopidogrel y aspirina.

Métodos: Valoramos la RPR en 42 pacientes (65±10 años) estables con doble antiagregación estándar (aspirina+clopidogrel), tras 12 meses de la implantación de un stent, mediante los ensayos: fosforilación de VASP por citometría de flujo; agregación plaquetaria (LTA) con ADP (5 y 10mM), ácido araquidónico (1,6mM), epinefrina (0,5 y 5mM), colágeno (10 mg/mL) y TRAP (25 mM); tiempo de oclusión (TO) con PFA-100 (Col-Epi y Col-ADP). Adicionalmente, extrajimos sangre de 329 pacientes consecutivos (67±13 años) ingresados por SCASEST, en tratamiento con aspirina y clopidogrel, y seguimos su evolución durante 6 meses registrando la ocurrencia de complicaciones trombóticas mayores (muerte cardiovascular, nuevo SCA, o re-vascularización urgente). Los pacientes fueron genotipados para CYP2C19*2 con un ensayo TaqMan comercial en ADN genómico y usando un equipo LC480 Real Time PCR.

Resultados: De los 42 pacientes valorados para función plaquetaria, 9(21,4%) presentaban el alelo CYP2C19*2, y su RPR era mayor que la de los no portadores en los test: LTA con ADP (5mM) (63,3±20,4% vs 48,3±14,8%; p=0,018); VASP (IRP %: 74,3±13,2 vs. 57,8±19,5; p=0,022). La LTA con otros agonistas y los TO en PFA-100 fueron similares en ambos grupos. De los 329 pacientes con SCASEST, 86 (26,1%) portaban el alelo CYP2C19*2. En el seguimiento durante 6 meses, sufrieron eventos adversos 14 pacientes portadores de CYP2C19*2 (16,3%) y 45 no portadores (52,3%). Así, el análisis univariado mostró que el alelo CYP2C19*2 no es predictor de eventos trombóticos en esta serie [HR: 1.02 (0,50-2,92) p= 0,688].

Conclusiones: El alelo CYP2C19*2 se asocia a una mayor reactividad plaquetaria residual al ADP en pacientes con doble antiagregación. Sin embargo, observamos que este alelo por sí solo no cambia el significativamente en el pronóstico clínico a corto plazo de pacientes SCASEST estables con doble antiagregación. Así, otros factores además de este alelo son responsables de la variabilidad clínica observada en estos pacientes tratados con aspirina y clopidogrel.

Grupo de investigación E037-06 financiado por la Fundación Séneca (04515/GER/06) y Recava (RD06/0014/039).

REDUCCIÓN DE DOSIS DE TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE IMPLANTE O RECAMBIO DE DISPOSITIVOS DE ESTIMULACIÓN CARDIACA

PO-192

P. Machado, L.M. Pérez-Hernández, A. Rodríguez-González, J. Ferrer, P. Pecos, T. Martín-Santos, L.M. González-del-Castillo, F. Marrero, A. Lara, F. Bosa, J.M. Raya

Servicios de Hematología y Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Fundamentos: Muchos pacientes que requieren dispositivos de estimulación cardiaca (DEC) están en tratamiento anticoagulante oral (TAO). En pacientes con riesgo moderado-alto de trombosis se propone el mantenimiento del TAO con reducción de dosis frente a otras alternativas clásicas (suspensión o terapia "puente" con heparina). Nuestro objetivo fue analizar nuestra experiencia tras iniciar un programa de reducción de dosis del TAO en pacientes que requerían implante o recambio de un DEC.

Pacientes y métodos: De forma prospectiva se procedió a analizar pacientes de Cardiología con indicación de DEC y TAO previo. Recogimos las características basales: edad, sexo, antecedentes, hemograma, bioquímica (incluidos parámetros de función renal), indicación de TAO, fármacos antiagregantes, el tipo de procedimiento (implante o recambio), duración del mismo y el tipo de DEC. Se estudió el riesgo hemorrágico-trombótico de cada paciente. Ajustamos las dosis de TAO para un INR el día de la intervención entre 1.5 y 2.0 en pacientes de bajo riesgo trombótico y aproximadamente 2.0 en caso de alto riesgo. Se analizó la tasa de complicaciones hemorrágicas y trombóticas empleando el test exacto de Fischer para las variables cualitativas y la U de Mann-Whitney para las cuantitativas.

Resultados: Analizamos un total de 31 pacientes (edad media 73 años, extremos 36-90; 24 varones, 7 mujeres) con indicación de DEC y TAO previo: 14 recambios de DEC (13 marcapasos y 1 desfibrilador, todos sin precisar ingreso) y 17 implantes (13 marcapasos, 1 desfibrilador y 3 resincronizadores). La duración media del procedimiento fue de 53 minutos (extremos 15-150). En 18 pacientes (58%) la indicación de TAO era una fibrilación auricular permanente o paroxística, y en seis (19%) una prótesis valvular mecánica. El 19% de los pacientes presentó un riesgo hemorrágico alto y el 52% un riesgo trombótico medio-alto. Un 16% de los casos eran portadores de stent coronario y seis pacientes (19%) tomaban además antiagregantes plaquetarios. El INR medio en el día de la intervención fue de 1.76 ± 0.34. Peri-procedimiento, 5 pacientes (16%) presentaron complicaciones: 4 hematomas ligeros-moderados (13%) y una complicación trombótica leve (3%). A los 45 días, todas las complicaciones se habían resuelto. Cuando analizamos las condiciones basales de los pacientes, la insuficiencia renal terminal se asoció significativamente con una tasa mayor de complicaciones (p=0.037), mientras que los portadores de prótesis valvular cardiaca mostraron una tendencia a dicha mayor frecuencia (p=0.06).

Conclusiones: El mantenimiento de la TAO con reducción de dosis en pacientes que requieren DEC es un método seguro y con menor riesgo que la suspensión de la TAO o la terapia "puente" con heparina, con la ventaja de no necesitar ingreso en muchos casos. Los pacientes con mayor riesgo de complicaciones (en ningún caso graves) son los pacientes con insuficiencia renal avanzada y los portadores de prótesis valvulares cardíacas. Son necesarios estudios con casuísticas más amplias que confirmen estos resultados preliminares.

PROFILAXIS CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR/AAS EN MUJERES CON ABORTOS DE REPETICIÓN

PO-191

I. Caparrós, A.I. Gallardo, S. de la Torre, G. Sánchez, M. Cerdá, R. García Delgado, L. Entrena, A.I. Rosell, R. García Sánchez, A. Campos, M.P. Queipo de Llano, I. Pérez, M.J. Moreno, G. Ramírez, S. del Castillo

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción y objetivos: Durante el embarazo y postparto existe un estado de hipercoagulabilidad adquirido que aumenta el riesgo trombótico y éste se puede ver agravado por la presencia de una trombofilia. En los últimos años existe un creciente interés por la asociación entre trombofilia y las complicaciones vasculares gestacionales (CVG) o complicaciones obstétricas asociadas a trombosis. Estas complicaciones comprenden pérdidas fetales, pre-eclampsia, abruptio placentae y retraso de crecimiento intrauterino. En base a estos resultados se han puesto en marcha diversos estudios que evalúan el beneficio de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con o sin aspirina, en pacientes con abortos de repetición. Analizar los resultados del empleo de HBPM/AAS en pacientes con historia de abortos de repetición.

Materiales y métodos: Se incluyeron 15 mujeres con ≥2 abortos espontáneos, que comenzaron profilaxis con HBPM +/- AAS tras conocer su estado de gestación, desde mayo de 2008 a abril de 2010. Se había realizado estudio de trombofilia que incluía estudio mutaciones (mutación G20210A del gen de la protrombina y mutación G1691A del factor V Leiden), resistencia a la proteína C activada (RPCa), antitrombina III, proteína S, proteína C, homocisteína, Ac antifosfolípidos y además, determinación de vitamina B12 y ácido fólico. Se informó del posible beneficio de la profilaxis antitrombótica y de los riesgos (con consentimiento informado).

Resultados: Se incluyeron 15 mujeres con una media de edad de 34.5 años (rango 30-40). 8 mujeres (54%) presentaron 2 abortos, 3 (20%) 3 abortos, 2 mujeres (13%) 4 abortos y 2 (13%) 5 abortos. 9 (60%) no tenían embarazos a término previos. 8 mujeres (53%) presentaban trombofilia y el resto fue normal. Del total de mujeres que recibieron profilaxis, 10 (83%) han conseguido un nacimiento vivo sano, sin complicaciones. Presentaron aborto espontáneo 2 (13%). En la actualidad, 3 mujeres están embarazadas con buena evolución.

Conclusiones: Los resultados obtenidos parecen sugerir que la profilaxis es exitosa (83%) y segura, tanto en el caso de las gestantes con trombofilia conocida, como en aquellas en las que no se puede demostrar esta condición. También observamos que la incidencia de trombofilia de laboratorio es alta (53%) aunque menor que otras series debido probablemente, a que no consideramos la mutación C677T MTHFR una trombofilia. Muchas son adquiridas por lo que requieren estudio y tratamiento específico. Sin embargo, estos datos no valoran el efecto placebo y serán necesarios ensayos ciegos randomizados para poder definir el papel de la anticoagulación en mujeres con abortos de repetición con o sin trombofilia.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON LA ASOCIACIÓN DE AAS, CLOPIDOGREL Y ACENOCUMAROL

PO-193

A.M.* González González, J. Cano Nieto, A.M.* García Bellón, B. Pérez Villardón, C. Jiménez Rubio, B. Luque Aguirre, J.L. Delgado Prieto, J.M.* Pérez Ruiz, M. de Mora Marín

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Objetivo: Análisis de la seguridad del tratamiento concomitante con Ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel y acenocumarol en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), y subsidiarios de terapia anticoagulante.

Materiales y métodos: Estudio observacional prospectivo de 46 pacientes con indicación de anticoagulación oral (ACO) e ICP, que presentaron al alta del servicio de Cardiología tratamiento con triple terapia (AAS, Clopidogrel y acenocumarol) de 2005 a 2009. Características demográficas y clínicas, morbimortalidad cardiovascular, y seguridad terapéutica-riesgo hemorrágico durante el seguimiento por parte del servicio de Cardiología (seguimiento en consulta y de forma telefónica) y de Hematología (control estricto de INR). Seguimiento hemorrágico variable mientras se mantuvo el tratamiento con los tres fármacos, de 1 a 12 meses. Límites de INR según la indicación de ACO: INR 2-3 FA, ACV y embolismos periféricos, INR 2,5-3,5 para válvulas protésicas. Riesgo hemorrágico: hemorragias menores (epistaxis, gingivorragia,...), moderadas (necesidad de ingreso o transfusiones sanguíneas) o mayores (mortales o uso de medidas especiales).

Resultados: Edad media 67,05 años, 60,5% de varones. Factores de riesgo cardiovascular: 70% Hipertensión arterial, 19% fumadores y 46% exfumadores. Diabéticos 65%, 35% obesidad, insuficiencia renal 16% y dislipemia 70%. Indicación de ACO mayoritariamente por FA (28%), ACV (28%) y valvulopatía protésica metálica (19%). 9% por embolismo periférico, 7% por tromboembolismo pulmonar, y un 9% por otras causas. Seguridad de la triple terapia: 54,3% no presentó ningún sangrado, 36,9% presentó hemorragia menor, 8,9% hemorragia moderada, y ningún paciente sufrió hemorragia mayor. No se encontraron diferencias significativas en la distribución del sexo en los diferentes niveles de seguridad hemorrágica. Mayor sangrado en pacientes > de 70 años, sin significación estadística. Análisis de la mortalidad con seguimiento a 4,37 años: mortalidad total de 10,8%. Sólo un paciente falleció en el primer año (2,1%) y 4 a partir de éste (8,6%). En ningún caso la muerte fue por causa hemorrágica.

Conclusiones: La terapia con doble antiagregación y anticoagulación se define como segura. No se describe incidencia de hemorragia mayor al año de tratamiento, ni presencia de muerte hemorrágica a los 4 años de seguimiento. Es necesario valorar la indicación de anticoagulación oral según el riesgo embólico, la vigilancia estrecha del riesgo hemorrágico mediante la determinación del INR, así como el ajuste de dosis de AAS y niveles de INR según las guías de práctica clínica.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR: AJUSTE DE LA DOSIS SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL DETERMINADA POR LA CREATININA SÉRICA VERSUS EL ACLARAMIENTO DE CREATININA EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA

PO-194

R. Jiménez Bárcenas, R. Garrido Ruiz, M. Sánchez Ramírez, M. Yera Cobo, R. López Rodríguez, C. de Cos Höhr
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Fundamentos y objetivo: En los pacientes de edad avanzada se recomienda la monitorización del efecto de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) mediante la actividad antifactor X activado (aXa), debido a que el riesgo de complicaciones hemorrágicas aumenta con la edad y con el deterioro de la función renal. Actualmente se recomienda el uso de métodos de mayor sensibilidad que la determinación de la creatinina sérica para evaluar la función renal, como el cálculo del aclaramiento de creatinina, según el cual la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica en cinco estadios evolutivos. El objetivo del trabajo es determinar el grado de deterioro renal asociado a la edad avanzada mediante un método sensible, para comprobar si el ajuste de la dosis de HBPM por el peso es suficiente para alcanzar niveles terapéuticos y seguros en pacientes mayores en tratamiento anticoagulante a largo plazo con HBPM.

Métodos: Se incluyen 27 pacientes en el estudio. Se calcula el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes mediante la fórmula de Cockcroft y Gault, resultando 5 de ellos con CCr superior a 90 ml/min (ERC estadio 1), 9 con CCr de 60 a 89 ml/min (ERC estadio 2), 10 con CCr de 30 a 59 ml/min (ERC estadio 3) y 3 con CCr de 15 a 29 ml/min (ERC estadio 4).

Resultados: Todos los pacientes incluidos en el estudio presentan un aclaramiento de creatinina inferior a 120 ml/min, aunque sólo 5 de ellos tienen una cifra de creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl (los 3 pacientes con ERC estadio 4 y 2 de los pacientes con ERC estadio 3). Estos 5 pacientes requieren menor dosis de HBPM según el ajuste por aXa que la que les correspondería por el peso. Igualmente, 5 pacientes con ERC estadio 3 y otros 8 con ERC estadio 2 requieren dosis inferiores que las estimadas a priori por el peso. Los 6 pacientes mayores de 85 años tienen un aclaramiento de creatinina correspondiente a ERC estadios 3 o 4 y todos ellos requirieron dosis de HBPM ajustadas por aXa inferiores a las ajustadas por peso.

Conclusiones: • Es necesaria la evaluación de la función renal en el paciente mayor mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina u otros métodos sensibles de cara al ajuste de la dosis de HBPM, ya que la cifra de creatinina sérica se encuentra en límites normales en muchos casos en los que existe insuficiencia renal crónica. • La enfermedad renal crónica leve o moderada es una situación habitual en los pacientes de edad avanzada, por ello, en estos pacientes es aconsejable el control del tratamiento con HBPM a largo plazo mediante la determinación de la actividad antifactor X activado para minimizar el potencial riesgo de complicaciones hemorrágicas.

VITAMINA K ORAL PARA REVERTIR LA ANTICOAGULACIÓN EXCESIVA POR ACENOCUMAROL

PO-196

M. Briz, M.J. Muruzábal; con la colaboración del personal del Servicio de Hematología del Hospital Sierrallana y de los Centros de Salud del Área 2
Hospital Sierrallana, Torrelavega (Cantabria)

Introducción: El tratamiento de pacientes anticoagulados con acenocumarol (Sintrom®) con INR elevado que no sangran o con sangrado leve no está bien establecido. El uso de vitamina K oral se ha convertido en práctica clínica rutinaria en muchos centros. Sin embargo los escasos estudios realizados concluyen que la administración de vitamina K es contraproducente al quedar la mayoría de los pacientes infraacoagulados.

Objetivos: 1. Determinar el porcentaje de casos tratados con acenocumarol y con INR>5 que alcanzan su rango óptimo de INR (o un rango seguro predefinido como INR entre 1,8 y 4,0) al día siguiente de recibir una dosis de vitamina K oral individualizada de acuerdo al INR inicial. 2. Determinar el impacto de edad, sexo, peso, talla, dosis de acenocumarol y polimorfismos de CYP2C9 y VKORC1 en el descenso del INR.

Métodos: Se incluyeron pacientes ambulatorios en tratamiento con acenocumarol que presentaban un INR venoso >5,0, bien asintomáticos o con sangrado leve. Se suspendió la dosis de acenocumarol de ese día y recibieron vitamina K oral según el siguiente esquema: no se administró vitamina K si INR <6 y rango óptimo de INR 2-3 o INR <7 y rango de INR superior a 2-3; 1 mg de vitamina K si INR 6-9,9 (7-9,9 para rangos de INR superiores a 2-3), 2 mg de vitamina K si INR 10-14,9, 3 mg de vitamina K si INR 15-19,9 y 4 mg de vitamina K si INR ≥20. Al día siguiente (día +1) se determinó el INR nuevamente en sangre venosa.

Resultados: Se incluyeron 329 episodios de INR>5 (146 hombres/183 mujeres). El INR inicial osciló entre 5,01 y 23,57 (media 7,07). En 160 casos se suspendió la dosis de acenocumarol del día pero no se administró vitamina K, mientras que 169 casos recibieron vitamina K oral (1 mg en 135 casos, 2 mg en 24, 3 mg en 7 y 4 mg en 3). El INR en el día +1 osciló entre 1,1 y 10,7 (media 2,7), con 46,8% de los casos en su rango óptimo de INR, y el 74,5% dentro de los márgenes de seguridad de INR 1,8-4,0. El 28,4% de pacientes que precisó vitamina K tuvieron un INR <1,8 en el día +1.

| INR en día +1 | EN RANGO | INR <1,8 | INR 1,8-4 | INR >4 |
|------------------------|-------------|------------|-------------|------------|
| TODOS (n=329) | 154 (46,8%) | 51 (15,5%) | 245 (74,5%) | 33 (10%) |
| Sin vitamina K (n=160) | 84 (52,5%) | 3 (1,9%) | 138 (86,2%) | 19 (11,9%) |
| Vitamina K (n=169) | 70 (41,4%) | 48 (28,4%) | 107 (63,3%) | 14 (8,3%) |

Conclusiones: La suspensión de acenocumarol y la administración de una única dosis de vitamina K es capaz de disminuir el INR a un margen seguro en la mayoría de los pacientes. No obstante es necesario mejorar el tratamiento de los pacientes cuyo INR es <1,8 en el día +1, bien disminuyendo la dosis de vitamina K y/o identificando otros factores responsables.

TRATAMIENTO CON FONDAPARINUX EN LA TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO

PO-195

A. Jaramillo, V. Pons, I. Nicolau
Unidad de Hemostasia, Servicio de Hematología, Seveis Clínic Centrals.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación grave aunque poco frecuente del tratamiento con heparina. Se debe a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (Anti-F4), que secundariamente activa las plaquetas y la coagulación y finalmente produce un aumento en la formación de trombina. El tratamiento de elección es la lepirudina aunque en algunos pacientes se ha usado con éxito el fondaparinux.

Objetivos: Evaluar la recuperación de las plaquetas después de iniciar fondaparinux y observar la aparición de trombosis o sangrado.

Pacientes y métodos: Se estudiaron cinco pacientes con TIH que recibieron fondaparinux. Se realizaron controles periódicos de cifras de plaquetas hasta su recuperación. Se utilizó el score clínico pre-test 4Ts para clasificarlos en riesgo alto, intermedio y bajo. También se registraron las complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

Resultados: Tres de los pacientes fueron hombres y 2 mujeres. La media de edad en el momento de la admisión fue de 61,4 años (extremos 24-77). Todos los pacientes procedían de la Unidad de Cardiología o Cirugía Cardíaca y habían recibido heparina de bajo peso molecular (enoxaparina). En todos ellos el descenso de la cifra de plaquetas después de iniciar la heparina se produjo en los primeros 15 días. El grado de sospecha TIH fue alto en 2 de los casos e intermedio en 3. El test IDPaGIA Heparin/PF4 antibody fue positivo en todos los pacientes. Se inició tratamiento con fondaparinux 2,5-5 mg diarios ajustándose según creatinina. Después de cuatro días de tratamiento aumentaron al menos el 50% de cifras de plaquetas en todos los pacientes. Durante el tratamiento sólo hubo una complicación hemorrágica leve y no se registraron complicaciones trombóticas.

Conclusiones: Los pacientes que presentaron el test Heparin/PF4 positivo tenían un score clínico pre-test intermedio-alto. El tratamiento con fondaparinux es una alternativa eficaz como terapia anticoagulante en los pacientes con sospecha de TIH, mejor manejo y cómoda vía de administración.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

AFECCIÓN MEDULAR EN LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE ESTIRPE B: CORRELACIÓN ENTRE LA CITOMETRÍA DE FLUJO Y LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

PO-197

K.G. Gómez, A.S. García, A. Palma, S. Ramírez, J.N. Rodríguez, J.A. Quesada, M.V. Moreno, E. Martín, A. Chacón, A. Amian, J.C. Diéguez, A. Fernández
Servicio de Hematología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Fundamentos y objetivo: Los linfomas no Hodgkin constituyen un amplio grupo de neoplasias de relativa heterogeneidad clínica. El estudio de extensión de estas patologías incluye la evaluación de médula ósea mediante biopsia (BO) cuya afectación puede conllevar un peor pronóstico. En los últimos años el empleo de técnicas, como la citometría de flujo (CF), han permitido aumentar la sensibilidad en la detección de enfermedad a ese nivel en algunos linfomas. Con el presente trabajo pretendemos valorar la concordancia entre la CF y BO en la afectación de médula ósea durante el estudio de extensión de pacientes con linfoma no Hodgkin de estirpe B (LNH-B).

Métodología: Se revisaron los estudios de médula ósea de los pacientes diagnosticados de LNH-B en nuestro servicio desde el año 2005. Se seleccionaron a los que se les había realizado durante el estudio de extensión, ya fuese al diagnóstico o en la recaída, la BO y simultáneamente la CF de una muestra obtenida en la misma punción. Todas las muestras de biopsia fueron unilaterales, obtenidas de la espina ilíaca posterosuperior siendo estudiadas en el servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital. Las muestras para citometría fueron analizadas en un citómetro Coulter Beckman FC500 con programa CXP. Se consideró la médula como patológica cuando se detectó monoclonalidad en la población de linfocitos B estudiada (ratio kappa/lambda > 3:1 ó < 1:2).

Resultados: Se evaluaron 40 estudios medulares de pacientes con LNH-B (14 LBDGC, 11 foliculares, 10 linfomas de bajo grado, 2 Linfomas de Burkitt, 3 otros linfomas). Los resultados fueron: BO normal-CF normal: 14 (35%); BO normal-CF patológico: 8 (20%); BO patológica-CF normal 2 (5%); BO patológica-CF patológica: 14 (35%); BO no concluyente 2 (una con CF normal y otra patológica). Hubo por tanto una concordancia entre ambas técnicas en 28 pacientes (70%) demostrando la CF un mayor número de estudios patológicos que la biopsia (23 vs 16).

Conclusiones: Hemos observado que existe una menor concordancia entre la CF y la BO que la realizada en otros estudios, fundamentalmente por un número elevado de biopsias negativas para enfermedad. A su vez hemos comprobado que la mitad de los pacientes del grupo con BO normal y CF patológica fueron catalogados como estadio IV en base precisamente al hallazgo del inmunofenotipo patológico, de los que el 12% presentaron progresión de la enfermedad a los 24 meses. Estos hallazgos apoyan la utilidad de la CF en el estudio de extensión de pacientes con linfoma, siendo una técnica rápida y fiable que permite detectar pequeñas poblaciones de linfocitos monoclonales.

BENDAMUSTINA®: EL RESURGIR DE UN ANTIGUO FÁRMACO. EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO

PO-198

M. Callejas¹, H. Guillén¹, J. García Suárez¹, J.J. Gil¹, E. Magro¹, M. López Rubio¹, Y. Martín¹, C. Sáez², C. Burgaleta¹

¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: La Bendamustina (B) es un citostático con propiedades similares a agentes alquilantes y antimetabolitos, sin mostrar resistencia cruzada con otros citostáticos; por lo que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de leucemia linfática crónica B (LLC) y linfoma no Hodgkin B (LNH-B), independientemente de las líneas previas.

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con Bendamustina sola o en terapia combinada en pacientes diagnosticados de LLC-B y LNH-B en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 24 pacientes tratados desde Junio de 2007 a Diciembre de 2009 (12 LLC y 12 LNH). La histología de los LNH fueron: 8 folicular, 3 tipo MALT y 2 de células del manto. La mediana de edad fue de 66 años (51-82). El estadio de Ann Arbor al inicio de tratamiento en los LNH fue: II (3/12), III (4/12), IV (5/12) y el estadio de Binet en LLC: B (5/12) y C (7/12). La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (0-8). La mayoría presentaban un ECOG 0-1 (91%). Los esquemas de tratamiento más usados por patologías fueron: LLC (3 B en monoterapia, 8 B-Rituximab y 2 R-BOP con Vincristina y Prednisona) y LNH (1 B, 4 R-B, 4 R-BOP y 3 R-B con Mitoxantrone). La mediana de ciclos recibidos fue de 4 (1-8). La dosis más usual utilizada en LLC fue de 70 mg/m² (67%) y en LNH de 90 mg/m² (75%). La mediana de uso de G-CSF entre ciclos por paciente fue de 2 (0-7).

Resultados: La tasa de respuestas en las LLC fue: 6 RP (50%), 1RC (8%), 4NR (33%) y 1 progresión (8%). El paciente que alcanzó RC recibió B-R como 1.ª línea de tratamiento. En el caso de los LNH: 3RP (25%), 2RC (16.6%), 2NR (16.6%) y 5 progresión (41.6%). Los 2 pacientes que alcanzaron RC habían recibido 1 y 4 líneas previas, manteniendo dicha respuesta hasta la actualidad (9 y 12 meses de finalizado el tratamiento). El 50% de los pacientes fallecieron (12/24); todos por progresión, salvo uno por shock séptico en el seno de neutropenia. Los efectos secundarios más frecuentemente observados fueron hematológicos. Neutropenia grado III/IV: 79% (19/24), anemia grado III/IV: 29% (7/24) y trombopenia grado III/IV: 29% (7/24). 13/110 ciclos (12%) en 5 pacientes fueron retrasados por neutropenia. 9 ciclos (8%) requirieron ingreso hospitalario por neutropenia febril.

Conclusiones: 1) El tratamiento con Bendamustina en monoterapia o combinada constituye un nuevo arma eficaz en LLC y linfomas. 2) Presenta buena tolerancia y tiene pocos efectos secundarios, que a su vez son manejables; por lo que es una opción terapéutica para pacientes de edad avanzada o con alguna comorbilidad. 3) En nuestra serie, aunque corta, se alcanza una tasa de respuestas (RC+RP) en torno al 50%; superiores cuantas menos líneas de tratamiento previas haya recibido.

CARACTERÍSTICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN NUESTRO MEDIO

PO-199

M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, M.J. Martínez Quesada, P. González Sierra, J.A. López López, A. Alcalá Muñoz

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos inmunocompetentes de pequeño tamaño, marcos y de fenotipo B. El curso clínico es variable, pero en la mayoría de los casos es incurable, a pesar de que en los últimos años se han producido importantes progresos en la biología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la LLC.

Objetivo: Describir las características presentación y respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de LLC atendidos en nuestro centro.

Materiales y métodos: Desde enero de 2000 hasta junio de 2010 se han incluido un total de 88 pacientes diagnosticados de LLC en el Servicio de Hematología del C.H. de Jaén.

Resultados: Un 52,8% de los pacientes fueron incluidos en un régimen de abstención terapéutica y vigilancia periódica. De esos 47 pacientes, a 3 se les perdió el seguimiento en consulta y 5 de ellos fallecieron como consecuencia de evolución de la enfermedad u otras comorbilidades tales como una metástasis de carcinoma epidermoide. Del resto, están todos vivos y en control periódico. Los 42 pacientes restantes del grupo estudiado iniciaron tratamiento con diversos esquemas, dependiendo del momento histórico en el cual precisaran tratamiento. De forma prácticamente universal, a los pacientes mayores de 75 años o con un ECOG elevado, se trataron con corticoides + Clorambucil (13 en total). Los pacientes con menos comorbilidades, se trataron con poliquimioterapia o con agentes en monoterapia (como la cladribina o 2CdA). 2 pacientes con criterios de tratamiento han comenzado regímenes basados en esquemas inmunomoduladores con anticuerpo monoclonal anti-CD20 asociado a Fludarabina y Ciclofosfamida (R-FC). Tal y como se puede observar en dicha tabla, la tasa de respuestas (completas y parciales) en pacientes en tratamiento fue para clorambucil 53,84% (15,38% RC), quimioterapia 69,23% (50% RC) y con los regímenes basados en análogos de las purinas un 100% de respuestas. Las principales complicaciones en estos pacientes fueron la neuropatía periférica, y cardiotoxicidad moderada debida al mitoxantrone. Dos de los pacientes desarrollaron cuadros de reactivación de VZV y uno de ellos neumonía. La media de meses de respuesta tras el primer tratamiento fue de 12,3 meses (rango 0-69 meses). No se observan diferencias estadísticamente significativas con respecto al uso de los distintos regímenes, posiblemente debido a la escasa muestra en alguno de los brazos de tratamiento (n=0-16). Dentro de nuestro grupo de pacientes, se describe una tasa de supervivencia en torno al 65,2% con un 22,5% de exítus y el resto de pacientes con pérdida de seguimiento. Las tasas más altas de supervivencia se describen con estadios más iniciales, sin afectación medular, alcanzando significación estadística. A partir de la primera recaída, los tiempos libres de tratamiento se van haciendo cada vez más cortos, siendo de la primera recaída hasta la segunda una mediana de 16,7 meses (rango 0-71), de la segunda a la tercera recaída 11,1 meses de mediana (rango 0-21) y finalmente, de la tercera a la cuarta recaída de 7 meses (rango 1-8). En los pacientes fallecidos, la causa principal de muerte es por progresión de la enfermedad y refractariedad a los tratamientos, detectándose invasión tisular, e infecciones pulmonares.

Conclusiones: 1. El tratamiento empleado adaptado a cada paciente, no reporta unos datos que se correlacionan con los descritos en la literatura, si bien lo nuevos resultados con inmunomoduladores basados en regímenes con análogos de las purinas ofrecen más tasas de respuesta. 2. Desde el punto de vista analítico y a la luz de las determinaciones realizadas al diagnóstico, los niveles basales de β_2m , LDH y ácido úrico, no son factores diferenciadores de supervivencia en nuestros pacientes, no alcanzándose significación estadística, si bien es cierto que estos valores estaban más elevados en estadios avanzados de la enfermedad. 3. La estratificación según los estadios de Rai/Binet son un factor importante y clave ya que nos delimita las opciones de supervivencia de los pacientes con LLC, siendo las diferencias entre los estadios estadísticamente significativas.

CARACTERIZACIÓN Y SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA DELECCIÓN DEL CROMOSOMA 13q14 COMO ALTERACIÓN ÚNICA DETECTADA POR HIBRIDACIÓN *IN SITU* FLUORESCENTE EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA **PO-200**

J. Grau, A. Cisneros, M. Morgades, N. Ruiz-Xivillé, I. Granada, M. Xandri, C. Villena, E. Santafé, E. Orma, M. Cabezon, L. Zamora, S. Marcé, J. Ribera, B. Xicoy, J.M. Sancho, C. Ferrá, J.T. Navarro, J. Juncá, C. Motlló, D. Esteban, M. Sagués, A. Pérez, I. Rodríguez, M. Moreno, S. Vives, M. Batlle, A. Oriol, A. Flores, E.J. Roncales, J.M. Ribera, E. Feliu, F. Millá *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, ICO, Badalona (Barcelona)*

Introducción: La del(13)(q14) es la alteración citogenética más frecuente (46-55%) detectada por FISH en pacientes con LLC y se ha asociado a un pronóstico favorable. Sin embargo, recientes estudios sugieren que los pacientes con un elevado porcentaje de núcleos delecionados tienen un comportamiento más agresivo.

Objetivo: Caracterización biológica y pronóstica de los pacientes con LLC y del(13)(q14) como alteración única, detectada por FISH, en un único centro. Pacientes y método. Entre los años 2005 y 2009 se diagnosticaron 139 pacientes de LLC (score 4-5). Se determinaron las siguientes variables: edad, sexo, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, LDH, beta-2-microglobulina, estadio de RAI, presencia de adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia y/o síntomas B, patrón de infiltración de médula ósea, % del(13)(q14), tipo de deleción (homozigota, heterozigota o mixta), cariotipo, ZAP70, tratamiento, intervalo libre de tratamiento (ILT) y supervivencia global (SG).

Resultados: Cuarenta y seis pacientes (33%) presentaron del(13)(q14), 36 (26%) como alteración única. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el ILT ni en la SG cuando se analizaron diferentes puntos de corte en el % de núcleos delecionados, ni en función del tipo de deleción que presentaban los pacientes. Siete pacientes presentaron un cariotipo alterado. Los pacientes con cariotipo anómalo presentaron una menor SG a los 4 años (100% vs 21% ± 36, p=0,014), pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el ILT.

Conclusiones: 1. La incidencia de del(13)(q14) hallada en esta serie es inferior a la referida en otras series. 2. Los pacientes se presentan en estadios iniciales y no suelen expresar marcadores de mal pronóstico. 3. El % de núcleos con del(13)(q14) no ha tenido valor pronóstico. 4. En el presente estudio los pacientes con del(13)(q14) y un cariotipo anómalo tuvieron una menor SG.

Financiado en parte con la beca P-EF-09 de la FJC y RD06/0020/1056 de RTICC.

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO. ESTUDIO DE 6 CASOS DE COMPORTAMIENTO INDOLENTE **PO-202**

B. Cidoncha Morcillo, A. Rodríguez Fernández, J. Reyes Rodríguez, E. Arbelo Granada, I. Fernández Román, R. Duro Millán, A. Figueredo Manrique

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Introducción: El linfoma del manto (LM) es una neoplasia de linfocitos B que representa del 3 al 10% de los linfomas no Hodgkin. Suele afectar más al sexo masculino y la media de edad son 60 años. Morfológicamente los linfocitos son de pequeño-mediano tamaño con núcleo en boca de pez y presentan típicamente la t(11;14)(q13;q32). La media de supervivencia oscila entre los 3 y 5 años, y se consideran factores de mal pronóstico un alto índice mitótico, la variante blastoide, la trisomía 12, cariotipo complejo, deleción de la p53 y afectación de sangre periférica.

Objetivo: Análisis de los LM de comportamiento indolente.

Materiales y métodos: Hemos revisado los casos de LM diagnosticados en nuestro centro en los últimos 4 años. Corresponden a un total de 11 casos de ellos hay 6 casos que presentan un curso indolente muy similar a la Leucemia Linfática Crónica (LLC) en estadio A de Binet.

Resultados: Centrándonos en estos 6 pacientes la distribución por edades oscila entre 62 y 84 años (media 72 años). Por sexos 4 mujeres y 2 hombres. Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presentaban comorbilidades asociadas siendo la más frecuente la HTA. Hay 2 casos que presentaron anemia hemolítica autoinmune previa al diagnóstico de LM, con buena respuesta a corticoides. Todos los pacientes presentaron linfocitosis en sangre periférica (motivo de consulta), sin anemia ni plaquetopenia, morfológicamente los linfocitos eran de tamaño pequeño, mediano, núcleo de contorno irregular, cromatina densa, sin nucléolos, un caso con células blastoides. En el inmunofenotipo las células expresaban inmunoglobulinas de superficie, 5 lambda frente 1 kappa, positivas para el CD5, FMC7 y negativas para el CD10 y el CD23. Todos tienen estudio de imagen (TAC cuello, tórax y abdomen), sólo 2 casos presentaban múltiples adenopatías supra e infrafragmática menores de 2 cms. 3 casos presentaron heptosplenomegalia moderada. En todos se realizó estudio genético (FISH en sangre periférica) confirmando la positividad para la t(11;14), sin otras anomalías. Ninguno precisó tratamiento específico por ausencia de sintomatología, con seguimiento de 2 a 7 años siendo la media de 3 años.

Conclusiones: Hay una variante de LM indolente similar a la LLC que cursa con afectación de sangre periférica sin adenopatías. La actitud a seguir en estos pacientes asintomáticos y sin adenopatías es la abstención terapéutica.

En todos se diagnosticaron tras la realización de un inmunofenotipo en sangre periférica ante el hallazgo de linfocitosis. Es importante en esta entidad estudiar factores pronósticos del tipo índice de proliferación y anomalías genéticas añadidas a la t(11,14) para tomar decisiones terapéuticas.

EPIDEMIOLOGÍA Y ANÁLISIS GENÉTICO EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LLC-B: ESTUDIO EPIGEN **PO-201**

M. Abio¹, V. León², S. Arambarri³, G. Caballero⁴, C. Cortés⁵, F. Floristán⁶, N. González⁷, R. Hernández⁸, L. López⁹, F. Sala¹⁰, M. Sancho¹¹, J.I. Olalla¹², L. Perdiguier¹³, P. Giraldo¹⁴ *¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ²Gendiag, S.L. ³Hospital de Basurto, Bilbao. ⁴Hospital San Jorge, Huesca. ⁵Hospital de Galdakao, Galdakao (Vizcaya). ⁶Hospital de Cruces, Baracaldo (Vizcaya). ⁷Hospital Obispo Polanco, Teruel. ⁸Hospital de Txagorritxu, Vitoria. ⁹Hospital Royo Villanova, Zaragoza. ¹⁰Hospital de Navarra, Pamplona. ¹¹Hospital de Alcañiz (Teruel). ¹²Hospital de Sierrealana, Torrelavega (Cantabria)*

Introducción: La LLC-B es la leucemia más frecuente en los países occidentales (30%). Incidencia en Europa: 0.9-2.4 casos/año/100.000 habitantes. El Inmunofenotipo, los marcadores genéticos y los moleculares permiten clasificarla en grupos pronósticos.

Objetivos: Conocer la incidencia de casos de LLC en una zona del norte de España de 4.686.175 habitantes en 1 año. Analizar características demográficas, marcadores clínicos, inmunofenotípicos y moleculares y relacionarlos con los perfiles de expresión génica obtenidos con un microarray de oligonucleótidos.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, descriptivo y analítico, y transversal de casos incidentes de LLC-B en Aragón, Navarra, País Vasco y Cantabria. Período: 1/09/2007-31/08/2008. Participan 13 hospitales que han recogido características clínicas al diagnóstico, muestras biológicas para ADN, el ARN y suero. Estudio aprobado por la Comisión de ensayos clínicos y de investigación de Aragón. Variables: demográficas, estadios (Rai/ Binet), recuento linfocitario, inmunofenotipo (IF) (CD38, Zap70), genética (CG), biología molecular (mutación gen Ig VH), estudio de perfiles de expresión génica mediante plataforma Hematochip (539 genes), seguimiento de la progresión, desarrollo de tumores primarios y respuesta al tratamiento.

Resultados: Total de casos: 96; analizados: 89. 49 hombres (55%), 40 mujeres (45%). Edad media: 69,7 años (extremos 41-91) siendo de 69 años en hombres y 70,5 años en mujeres. El 52,4% eran mayores de 70 años. Al diagnóstico (Binet/Rai): A0 66,3%, A1 13,5%, AII 2,2%, BI 3,4%, BII 9%, BIII 2,2%, CIII 1,1%, CIV 2,2%. El 10,8% de los casos debutaron con esplenomegalia. 29,5% no tenía afectación de los ganglios linfáticos o afectación extranodal. Resultados de IF, CG, BM: ver Tabla 1. En 87, los perfiles de expresión génica estudiados y los genes expresados diferencialmente, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: no mutado IgVH vs mutado, del13q vs cariotipo normal, trisomía 12 vs cariotipo normal, CD38 positivas vs negativos y Zap70 positivas vs negativos. Entre estos genes, CFL1 ha sido validado por RT-PCR y se encontró sobre-expresado en el grupo de pacientes con ausencia de IgVH mutado.

Conclusiones: 1) Los datos demográficos son similares a la serie de control y estudios previos con mayor tamaño de la muestra. No hemos encontrado diferencias por sexo. 2) En la mayoría el diagnóstico se realiza en etapas tempranas (A0, A1). 3) Las aberraciones genéticas más comunes fueron: del13q y trisomía 12. 4) El análisis de la expresión génica con plataforma Hematochip mostró diferencias entre los grupos analizados.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por una subvención de FEHHA y Gendiag,exe, SL.

| VARIABLE | RESULTADO |
|---------------------------------|-----------|
| Inmunofenotipo ZAP 70 | + 19,7% |
| CD38 | + 24,7% |
| Citogenética Normal | 52,8% |
| Del13 | 21,3% |
| Trisomía12 | 13,5% |
| Del11p | 4,5% |
| Del17p | 1,1% |
| BM: gen IgVH mutado | 19,1% |
| Incidencia de tumores primarios | 12,3% |

LINFOMA MALT ORBITARIO. ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS SIN EVIDENCIA DE ASOCIACIÓN A CHLAMYDIA PSITTACI EN NUESTRA ÁREA GEOGRÁFICA **PO-203**

A. Jaramillo¹, M. Navarrete¹, M.C. Ruiz-Marcellán³, J. Castellví⁸, R. Medel⁹, J. Hernández³, A. García³, M. Gironella¹, S. Ramón y Cajal¹, M. Tórtola¹, P. Abrisqueta¹, A. López¹, F. Bosch¹ *Servicios de ¹Hematología, ²Oftalmología, ³Anatomía Patológica, ⁴Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*

Introducción: Los linfomas orbitarios son un grupo heterogéneo de neoplasias que representa aproximadamente el 1-2% de los LNH y el 5-15% de los linfomas extraganglionares. Constituyen el tumor maligno más frecuente de la órbita. Análisis de las mutaciones somáticas en la región V de las cadenas pesadas IgH han sugerido el papel que juega la estimulación antigénica crónica. Una variedad de patógenos microbianos implicados en procesos inflamatorios crónicos pueden conducir a la adquisición de linfoma MALT orbitario extraganglionar (LMOE), desempeñando un papel central en la transformación maligna y la posterior expansión clonal del linfoma. Algunos estudios han relacionado la infección por Chlamydia psittaci (Cp) con el LMOE, otros no la apoyan; mostrando diferencias en la prevalencia de la infección entre diferentes áreas geográficas.

Objetivos: Analizar las características clínico-patológicas en una serie de pacientes con el diagnóstico de LMOE en un mismo centro, determinar la asociación patológica con la Cp y detectar la presencia de t(11;18) (q21; q21).

Métodos: Se analizaron las características clínicas de 28 pacientes diagnosticados de LMOE. El diagnóstico histopatológico fue examinado de forma independiente por dos observadores. Se extrajo ADN de las muestras de tejidos incluidos en parafina y se analizaron mediante PCR el reordenamiento de IgH y Cp y se analizó la t(11;18)(q21;q21) mediante FISH.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 70 años (límites 31-89 a) y el 57% eran mujeres. Se distribuyeron de la siguiente manera anatómica: órbita en 17 pacientes (60%), conjuntiva en 5 (18%), glándula lagrimal en 4 (14%), párpado en 1 (4%) y región retroconal en 1 (4%). Hubo afectación bilateral en 6 pacientes (21%). Los síntomas de presentación más frecuentes fueron: tumoración en 17 pacientes (60%) y proptosis en 8 (29%). Ningún paciente presentó síntomas B. La mayoría de los pacientes (79%) se presentaron en estadio IE. El reordenamiento de IgH se detectó en 25 de los 28 casos (89%), mientras que la t(11;18)(q21;q21) se encontró en sólo 2 pacientes (7%). La PCR para la Cp fue negativa en todos los pacientes. La supervivencia global a los 10 años fue del 88% (95% IC: 70,5%-100%) con una mediana de seguimiento de 43 meses.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con LMOE se presentan como enfermedad localizada, no siendo infrecuente la afectación bilateral, con un comportamiento indolente. La falta de evidencia de la infección por Cp en esta serie, indica que puede haber heterogeneidad geográfica en la patogénesis del LMOE. Por último, la incidencia de t(11;18)(q21;q21) fue menor (7%) que la publicada en otros estudios (13,5%-30%).

LINFOMAS

AFECTACIÓN PULMONAR POR LINFOMA: HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

PO-204

F.J. Díaz Gálvez¹, M.R. López Pedreira², L. Medina Marrero¹, M. Bourgeois García¹, I. Sánchez Lite², R. Cuello García¹, A. García de Coca¹

¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción: Las enfermedades linfoproliferativas pulmonares se caracterizan por una proliferación e infiltración de células linfoides clonales en el parénquima pulmonar. El linfoma pulmonar primario representa el 1% de las neoplasias pulmonares. Predominan los de bajo grado (BAL) se diagnostican por hallazgos casuales en pruebas de imagen (opacidad alveolar con broncograma aéreo). Dentro de los de alto grado (LNHDCCB), el hallazgo radiológico más observado suele ser la presencia de masa única o atelectasia asociada a derrame pleural en un 10% La afectación pulmonar secundaria a linfomas es más frecuente en LNH que en la EH y suelen aparecer en el transcurso de la enfermedad y en las recaídas siendo raro al diagnóstico. En inmunodeprimidos el linfoma es la segunda neoplasia más frecuente.

Objetivos: • Revisar los diferentes tipos de linfomas que afectan al pulmón. • Describir los patrones radiológicos más característicos de la afectación secundaria. • Diagnóstico diferencial.

Pacientes: • Caso 1: Varón de 46 años. LNHDCCB. Nódulos pulmonares bilaterales en suelta de globos. Estadio IV A. • Caso 2: Mujer de 70 años. LNHDCCB. Variante plasmoblástica. Masa en base pulmonar izquierda que impronta la cisura mayor produciendo disminución de volumen del lóbulo inferior. Estadio IV B. • Caso 3: Varón de 55 años. LNHDCCB. Múltiples nódulos con broncograma aéreo y vidrio deslustrado. Imágenes de condensación parcheada bilateral. Estadio IV B. • Caso 4: Mujer 70 años. LNHDCCB. Múltiples nódulos distribuidos de forma bilateral y patrón intersticial bilateral. Derrame pleural izquierdo. Estadio IVB. • Caso 5: Varón 44 años. EH esclerosis nodular. Masa en mediastino anterior y medio que infiltra el pulmón derecho. Condensaciones en lóbulo medio. Derrame pleural derecho. Estadio IVA.

Resultados: Describimos los patrones de afectación pulmonar secundaria de nuestros pacientes:

Patrón nodular: Caso 1

Patrón de consolidación o pseudomasa: Caso 2 y 3

Patrón intersticial: Caso 4

Invasión directa desde el mediastino: Caso 5

De los cinco pacientes uno éxitus y el resto en tratamiento de rescate.

Conclusiones: La afectación por linfoma más frecuente en el pulmón es la secundaria. Aunque existen manifestaciones radiológicas características dado el amplio espectro de formas de presentación incluir siempre al linfoma en el diagnóstico diferencial de cualquier alteración radiológica pulmonar.

En el diagnóstico debe tenerse en cuenta la patología infecciosa (causa más frecuente) y las alteraciones postradio o quimioterapia.

Es necesario contar con el apoyo de un servicio de Radiodiagnóstico experimentado.

Correlación clínica-histología-microbiología para llegar a un diagnóstico definitivo.

BENDAMUSTINA Y RITUXIMAB EN LINFOMAS DE BAJO GRADO

PO-205

M.A. Cánovas Fernández, J.J. Alonso Alonso
Hospital de Cruces. Osakidetza. UPV. Baracaldo (Vizcaya)

Objetivo: La bendamustina es un citostático con doble actividad (alquilante y antimetabolito) que asociado a rituximab es activo en los linfomas de bajo grado con buen perfil de toxicidad. Nuestro objetivo es presentar los resultados del tratamiento con bendamustina-rituximab (BR) en linfomas de bajo grado y linfomas del manto en recidiva o refractarios.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo observacional de los pacientes con linfoma de bajo grado en recaída o refractarios tratados con BR. Criterios de respuesta: los modificados de Cheson. Valoración de los efectos adversos: grados de toxicidad de la OMS. Dosis de bendamustina : 90mg/m² los días 1.º y 2.º de cada ciclo y de Rituximab: 375mg/m² el día 1.º. Una semana antes del primer ciclo y 28 días después del último se administra una infusión de rituximab. Los ciclos se administran cada 4 semanas y el número total previsto de 4 a 6.

Métodos estadísticos: E. descriptiva y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Resultados: Se incluyeron 11 pacientes, 4 mujeres y 7 varones. Edad media mediana 70 años (45-82). Linfoma folicular (LF) 6, linfoma del manto (LM) 2, linfoma de linfocitos pequeños difuso (LLPD) 2 y linfoma malt (piel y conjuntiva) 1. Tiempo medio desde el diagnóstico: 6,7 años (3,6-10,5) y no de pautas previas 3,3 (1-5). Cinco pacientes recibieron 6 ciclos de RB, cuatro 4 ciclos, uno 2 (se suspendió el tratamiento precozmente por reactivación de virus C) y otro solo un ciclo. Diez fueron valorables para respuesta y 11 para toxicidad. Obtuvieron RC 8 pacientes (72%), uno permaneció con enfermedad estable y uno progresó durante el tratamiento. De los 8 con RC, 2 han recaído (un LM y un LLPD) a los 19 y 20 meses respectivamente. El paciente con enfermedad estable progresó a los 9 meses y los 6 restantes permanecieron en RC. La mediana del tiempo hasta fallo ha sido de 18 meses y la supervivencia media no se ha alcanzado, con el 75% de pacientes vivos a los 2 años. Efectos adversos: toxicidad hematológica grados 3-4 en el 18% del total de los 49 ciclos administrados. Hubo un episodio de neutropenia febril y una bacteriemia por scn asociada a catéter implantado. Toxicidad no hematológica: todos los episodios, de grados 1 o 2: astenia en el primer ciclo en dos pacientes y náuseas y vómitos en 3 pacientes. Ninguno presentó alopecia.

Conclusión: La combinación BR es eficaz en nuestros pacientes con linfoma de bajo grado en recaída o refractarios con un alto porcentaje de RC en un grupo muy pre-tratado. Es de destacar la buena tolerancia en pacientes edad avanzada y la duración de las respuestas aunque se precisa mayor tiempo de observación para consolidar estos resultados.

COMPARACIÓN ENTRE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES Y LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN LA DETECCIÓN DE INFILTRACIÓN MEDULAR ÓSEA POR LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES Y LINFOMA DE HODGKIN Y SU IMPLICACIÓN EN LA SUPERVIVENCIA

PO-206

A. Soriano¹, J. Badalua¹, M. Jochi¹, M. Abadías¹, M. Encuentra¹, S. Mercadillo¹, J. Pérez de Guerezo¹, E. Domingo¹, C. Baca¹, A. Oliviera¹, F. Giménez¹, Romagosa¹, D. Moreno¹, N. García¹, V. Clapes¹, J. Sarriá¹, G. Orti¹, I. Sánchez Ortega¹, C. Boque¹, M. Arnan¹, R. Duarte¹, C. Gámez¹, E. González Barca¹, A. Fernández de Sevilla¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona; ²Servicio de Medicina Nuclear, Institut de Diagnòstic per la Imatge, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona); ³Unidad de Investigación Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona; ⁴División de Hematología Clínica, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Aladrid; ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Fundamentos: La tomografía computarizada (TC) y la BMO son las pruebas diagnósticas clásicas para el estudio de extensión inicial en el LBDCG y LH. No obstante, estas pruebas tienen sus limitaciones ya que dicha infiltración es heterogénea, focal, frecuentemente localizada fuera de la cresta iliaca y en la mayoría de las ocasiones no es detectable por la TC. Nuevas técnicas diagnósticas como la PET pueden demostrar infiltración ósea y en la médula ósea (MO) en el esqueleto completo, pero hay pocos estudios que hayan reportado su impacto en el diagnóstico y su pronóstico.

Objetivo: Comparar la infiltración de MO por LBDCG o LH demostrada por PET y BMO, y si ésta implica diferencias significativas en la supervivencia en los pacientes observados.

Pacientes y métodos: Se recogieron los datos demográficos, clínicos y biológicos de todos los casos diagnosticados de LBDCG o LH con PET y BMO realizado, entre julio de 2007 y marzo de 2010. Se revisaron los informes de BMO y un especialista de Medicina Nuclear revisó de forma independiente las imágenes de la PET, para demostrar o no, infiltración por linfoma en MO.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes con una media de edad de 48 años (18-78), de los cuales 50 (60%) fueron hombres y 41 (40%) mujeres. Se diagnosticaron 55 (60%) LBDCG y 36 (40%) LH, los cuales, 12 (13,2%) presentaron un estadio Ann Arbor I, 30 (33%) estadio II, 18 (19,8%) estadio III y 31 (34%) estadio IV. La infiltración por linfoma en MO detectada por BMO fue de 13 casos (14,3%) y por PET 29 casos (31,9%). El valor global, predictivo positivo y negativo de la PET respecto a la BMO fue de 0,79, 0,38 y 0,97 respectivamente, con una sensibilidad de 0,84, una especificidad de 0,76. La supervivencia global durante el tiempo estudiado fue 79%. La estimación media de supervivencia de los pacientes con BMO y PET infiltrado y de los de los pacientes con BMO no infiltrado y PET infiltrado por linfoma en MO fue de 14,74 meses y 24,39 meses respectivamente, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión: En nuestra serie, la PET detecta mayor infiltración por LBDCG o LH en MO que por BMO. La PET es un buen método para descartar la infiltración de MO por LBDCG o LH. Se necesitan más estudios, y que incluyan mayor número de pacientes y de tiempo de seguimiento, para valorar la utilización de la PET como única prueba diagnóstica para detectar la infiltración de MO por LBDCG o LH.

No publicado. Financiado en parte por la beca '09 de la FEHHA.

EFICACIA IN VITRO DEL INHIBIDOR DE JAK2 LESTAURTINIB (CEPO-701) EN EL LINFOMA DE HODGKIN**PO-207**T. Díaz¹, A. Navarro¹, A. Martínez², A. Gaya³, M. Monzó¹¹Laboratorio de Oncología y Embriología Molecular. Unidad de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ²Servicio de Hematología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. ³Servicio de Hematopatología. Hospital Clínic. Barcelona

Fundamentos u objetivos: La frecuente activación constitutiva de la vía JAK/STAT juega un papel importante en la proliferación y la patogénesis del linfoma de Hodgkin (LH). Se han descrito mutaciones activadoras en el gen JAK2 en la mayoría de síndromes mieloproliferativos, pero raramente se han descrito en el LH, donde su expresión constitutiva suele estar asociada a alteraciones citogenéticas o mutaciones en moléculas reguladoras como SOCS-1. En el presente estudio se pretende analizar la eficacia terapéutica de Lestaurtinib, un inhibidor tirosina quinasa que inhibe a JAK2, en líneas celulares de LH.

Métodos: Se evaluó la proliferación y apoptosis en dos líneas celulares de LH: L-428 y L-1236. Se plaquearon 100.000 células en 100 µl en placas de 96 pocillos y se cultivaron en medio con 30, 100 y 300 nM de Lestaurtinib o DMSO (control). Tras 1 y 24 horas de la adición de Lestaurtinib, se determinaron los niveles mediante western blot de las proteínas de la vía JAK/STAT: P-JAK2, JAK2, P-STAT5, STAT5, y BCL-XL. Se analizó la proliferación utilizando CellTiter 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS) y la apoptosis utilizando CaspasaGlo 3/7 a las 24, 48 y 72 horas.

Resultados: Lestaurtinib inhibió de forma dosis dependiente la fosforilación de JAK2 y de su diana posterior STAT5, tras una hora de tratamiento. También se observó una reducción en los niveles proteicos de BCL-XL, cuya transcripción es activada por P-STAT5. Tras 48 horas con dosis 100 nM, se redujo la proliferación al 30% en la línea celular L-428 y al 50% en la línea L-1236. Asimismo, la apoptosis se incrementó un 27% y 35% en L-428 y L-1236, respectivamente.

Conclusiones: Los presentes resultados sugieren que Lestaurtinib, por su utilidad como inhibidor de la vía JAK/STAT, puede ser una nueva herramienta terapéutica en el LH.

ENFERMEDAD DE HODGKIN EN ESTADIO LOCALIZADO MEDIASTÍNICO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO**PO-209**

M. Rodríguez-Aliberas, D. Moreno, E. Domingo-Domènech, S. Mercadal, N. García, J. Petit, F. Climent, V. Romagosa, E. González-Barca, A. Fernández de Sevilla

Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Duran i Reynals. Barcelona

Fundamento: En la actualidad el 75% de pacientes afectos de EH tienen una tasa de respuesta y supervivencia global muy elevada con tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia. Los principales factores pronósticos incluyen el estadio Ann Arbor, sintomatología B y la masa voluminosa (Bulky ≥ 10 cm). La mayor parte de grupos diferencian la EH en estadios iniciales (I-II) y avanzados (III-IV), algunos sin tener en cuenta los síntomas B; otros en cambio, incluyen la sintomatología B y la masa voluminosa en el estadio avanzado. Centrándonos en los estadios iniciales (I-II), varios grupos europeos han desarrollado escalas de clasificación en bajo y alto riesgo, teniendo en cuenta factores de riesgo como la edad, VSG elevada, masa mediastínica voluminosa, afectación extranodal y el número de regiones ganglionares afectas. Este estudio descriptivo se centra en EH estadio localizado mediastínico, consideradas estadio inicial (II), analizando su evolución en relación a la presencia o no de sintomatología B y masa voluminosa.

Pacientes y métodos: 59 pacientes (28V/31M; mediana edad, 28 años) diagnosticados en nuestro centro de EH de novo con afectación mediastínica localizada, en un período de 16 años (incluidos entre 1993-2010) fue la base del estudio.

Resultados: Los 59 pacientes eran estadio II al y presentaban masa mediastínica al diagnóstico. El tratamiento principalmente consistió en régimen quimioterápico (56 casos recibieron esquema ABVD). Recibieron radioterapia complementaria el 84,9% de los pacientes. La tasa de respuesta tras finalizar el tratamiento fue: 91,5% respuesta completa (RC), 3,4% respuesta parcial y 5,1% fracaso terapéutico. Cuatro pacientes recayeron. De estos, un paciente fue rescatado con quimioterapia, dos con quimioterapia y trasplante autólogo y un paciente progresó. La supervivencia global (SG) a 10 años fue de 98,3%. Con un seguimiento mediano de 5,2 años, se observó una supervivencia libre de enfermedad a los 10 años de 96,3%.

Conclusiones: La EH estadio localizado con afectación de mediastino, tiene unas características particulares, con una excelente tasa de respuesta, SG y SLE.

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA CITARABINA LIPOSÓMICA POR VÍA INTRATECAL EN LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKINIANO E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**PO-208**J.M. Sancho¹, J. Herrero², M. Morgades¹, C. Panizo³, P. Miralles⁴, B. Sánchez⁵, J.A. Márquez⁶, A. de la Fuente⁷, M.A. de la Cruz⁸, J.M. Calvo⁹, M.J. Berrueto¹⁰, A. Cladera¹¹, V. Castaño¹², J.M. Ribera¹³¹Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. ²Hospital General Universitario de Alicante. ³Clinica Universidad de Navarra. Pamplona. ⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁵Hospital del Mar. Barcelona. ⁶Hospital de Basurto. Bilbao. ⁷MD Anderson. Madrid. ⁸Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ⁹Hospital Doctor José Molina Orosa. Lanzarote. ¹⁰Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz). ¹¹Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Fundamento y objetivo: La formulación de liberación prolongada de citarabina liposómica por vía IT ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la meningitis linfomatosa. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan analizado su eficacia en la profilaxis y tratamiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con LNH e infección por el VIH.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de pacientes con LNH e infección por VIH en los que se empleó citarabina liposómica IT como profilaxis o tratamiento de la infiltración del SNC. En cada paciente se evaluaron parámetros clínico-biológicos, motivo de administración y número de dosis de citarabina liposómica, así como la tolerabilidad de dicho fármaco y la eficacia.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes, con una edad mediana de 44 años (extremos 25-59); 16 (80%) eran varones. Los tipos de LNH fueron: difuso de célula grande en 17 pacientes, Burkitt en 2 y anaplásico en el restante. Un total de 16 (80%) casos se hallaban en estadio III-IV. Quince pacientes (75%) recibieron citarabina liposómica IT como profilaxis de la infiltración del SNC, con una mediana de 3 dosis (extremos 1-4). En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de 7 meses (extremos 2-28), en ningún paciente se observó recaída en SNC. Los 5 pacientes restantes (25%) recibieron citarabina liposómica IT como tratamiento de la infiltración neuromeningea (4 con infiltración del líquido cefalorraquídeo [LCR] demostrada por citología y/o citofluorometría y el restante con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración). En 3 casos la afectación del SNC se presentó al diagnóstico del LNH y en los otros 2 fue como recaída. La mediana del número de administraciones de citarabina liposómica fue de 2 (extremos 1-8), con respuesta completa en el LCR en 3 de los 4 pacientes con infiltración (uno de ellos recayó posteriormente en SNC) y respuesta neurológica en el paciente restante. La dosis de citarabina liposómica IT administrada tanto en profilaxis como en tratamiento fue de 50 mg y todos los pacientes recibieron glucocorticoides como profilaxis de la arahnoiditis. Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea (4 pacientes), dolor en zona lumbar (n=2) y debilidad (n=2). En el momento del análisis 7 pacientes han fallecido. La mediana de SG fue de 14 meses (IC 95% 2-26).

Conclusiones: En este estudio, la citarabina liposómica por vía IT ha demostrado ser un fármaco eficaz y tolerable para la profilaxis y tratamiento de la infiltración del SNC en pacientes con LNH e infección VIH.

Financiado en parte con las becas P-EF/09 de la FJIC y RD06/0020/1056 de RTIC.

EVALUACIÓN DEL ¹⁸F-FDG-PET/TAC COMO HERRAMIENTA EN EL ESTADIAJE INICIAL DE LOS LINFOMAS MARGINALES**PO-210**C. Pegenaut¹, R. García-Muñoz², E. Panizo¹, S. Varea¹, C. Vigil Díaz², J.A. Páramo¹, J.J. Rifón¹, M.J. García-Velloso³, C. Panizo¹¹Departamento de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.²Servicio de Hematología. Hospital de San Pedro. Logroño. ³Departamento de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción y objetivos: La WHO distingue tres tipos diferentes de LNH derivados de células B de la zona marginal del folículo linfóide: linfoma marginal esplénico, linfoma MALT y linfoma de la zona marginal ganglionar (este último muy infrecuente). El ¹⁸F-FDG-PET/TAC es una técnica de imagen ampliamente utilizada para el estadiaje y seguimiento de los pacientes con linfomas, principalmente agresivos. Diversos estudios han sugerido una utilidad limitada del PET en los linfomas marginales por la baja avidéz de los linfocitos tumorales por el ¹⁸F-FDG. El objetivo del estudio consiste en evaluar la utilidad del ¹⁸F-FDG-PET/TAC en este tipo de linfomas, así como tratar de correlacionar los resultados obtenidos en el PET con las características clínicas de estos pacientes.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 23 pacientes con diagnóstico de LNH marginal a los que se les realizó PET/TAC con ¹⁸F-FDG en la estadiación inicial. La prueba se realizó 60 minutos después de la inyección intravenosa de 200.650MBq de ¹⁸F-FDG (media de 428.23MBq \pm 96.2). Se realizó valoración cualitativa y cuantificación mediante índices SUV.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes, 52% mujeres, con media de edad de 63 años (rango de 40-80). El diagnóstico anatomopatológico fue de LNH MALT en 11 pacientes, de LNH marginal esplénico en 8 pacientes y de LNH marginal nodal en un paciente. Tres pacientes fueron diagnosticados de LNH marginal sin clasificar, con expresión en sangre periférica e infiltración en médula ósea. Las localizaciones anatómicas más frecuentemente afectadas por el linfoma MALT fueron cavum (3), tracto gastrointestinal (2), cavidad oral (2 pacientes), órbita (2), pulmón (1) y glándula lagrimal (1). El 39% de los pacientes presentaban un estadio localizado (I y II) y el 56% tenían infiltración de médula ósea al diagnóstico. Se objetivaron diversas anomalías genéticas (ariotipo) en el 22% de los pacientes. Únicamente cuatro pacientes presentaban síntomas B al diagnóstico. La mayoría de los pacientes fueron clasificados como grupo de riesgo bajo o intermedio según el índice pronóstico internacional (IPI). Tres pacientes (dos con linfoma marginal esplénico y uno con MALT) asociaban infección por el VHC. Respecto a los resultados del ¹⁸F-FDG-PET/TAC, se obtuvo un resultado positivo en el 56% de casos al diagnóstico, con una captación media de 4,68 de SUV_{máx} (1,42-10,2). En cinco de los pacientes (62,5%) con LNH marginal esplénico se objetivó un PET/TAC positivo, con un SUV_{máx} medio en el bajo de 4,5. El 55% de los pacientes con LNH MALT mostraban un PET/TAC positivo al diagnóstico, con un SUV_{máx} medio de 5,35 en la región de afectación primaria. En nuestro análisis, el 67% de los pacientes con estadios I y II (la mayoría de ellos con diagnóstico de LNH MALT), mostraban un PET/TAC positivo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados del PET/TAC entre el LNH MALT y el marginal esplénico en términos de hipercaptación ($p=0.9$). Mediante el ¹⁸F-FDG-PET/TAC se detectaron un total de 34 localizaciones de afectación por linfoma (media de 1,4 localizaciones por paciente, rango 0-6). 21 de estas lesiones se correspondían con áreas ganglionares (5 de ellas subcentimétricas en la TC) y 13 con afectaciones extraganglionares. En la TC se detectaron únicamente 3 localizaciones que no captaron FDG en la PET. Respecto a la infiltración de médula ósea, únicamente en 3 de los 13 pacientes (23%) con afectación confirmada por biopsia el PET/TAC fue positivo. De los 15 pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico (en la mayoría de casos incluyendo Rituximab y Fludarabina), el 74% alcanzaron remisión completa. La mediana de seguimiento fue de 1 año (rango 0-3 años).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el ¹⁸F-FDG-PET/TAC es una técnica de imagen útil como prueba complementaria para el estadiaje en pacientes con LNH marginal tipo MALT y esplénico. La sensibilidad del PET/TAC en estos pacientes depende de la localización y del estadio al diagnóstico. El alto número de pacientes en los que el PET no detectó infiltración de médula ósea sugiere que no puede sustituir en el momento actual al aspirado y a la biopsia ósea.

EVOLUCIÓN DEL RECUENTO DE LINFOCITOS TOTALES, CD4 E INMUNOGLOBULINAS EN EL TRATAMIENTO CON BENDAMUSTINA

PO-211

J.L. Gem, F. García-Pallarols, B. Sánchez-González, E. Gimeno, A. Álvarez-Larrán, J. Tena, C. Pedro, E. Abella, C. Jiménez, C. Beses, A. Salar

Hospital del Mar. Barcelona

Introducción: Bendamustina (Benda) es un agente alquilante híbrido con propiedades de análogo de las purinas y de alquilante que ha demostrado eficacia en pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH), leucemia linfática crónica (LLC) y mieloma múltiple. Bendamustina está aprobada por la FDA, y está en fase de aprobación en los países de la UE. Recientemente, el Registro Español de Bendamustina ha descrito la actividad antitumoral observada en la práctica clínica, incluso en pacientes muy tratados previamente, y el perfil de toxicidad favorable. Desafortunadamente, en ese estudio no se pudo evaluar la cinética de los linfocitos ni de las inmunoglobulinas.

Objetivos: Evaluar retrospectivamente la evolución de los linfocitos e inmunoglobulinas en los pacientes tratados con Benda, así como las infecciones oportunistas observadas.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo realizado en un solo centro. Pacientes con cualquier tipo de síndrome linfoproliferativo que recibieran Benda, sola o en combinación, mediante la vía de uso compasivo y/o medicación extranjera. Se identificaron 15 pacientes y un total de 16 tratamientos. Para evaluar la significación se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras relacionadas.

Resultados: Edad mediana de 70 años (44-86) con un 60% de varones. Seguimiento mediano: 14 meses (3-22). Tipos de SLP: LNH indolente 44%, LNH agresivo 50% y LLC 6%. Esquemas utilizados: Benda: 7 (44%), Benda-rituximab: 4 (25%) y Benda-otras combinaciones: 5 (31%). Tras finalizar el tratamiento, el número mediano de CD4 y CD8 fue de 0,151 x10E9/L (0,063-0,214) y 0,300 x10E9/L (0,072-0,430), respectivamente. Toxicidad infecciosa: fundamentalmente por infecciones respiratorias de vías altas; 2 casos de herpes (1 simple y 1 zoster); 1 bacteriemia por *Listeria monocytogenes* (a 6 meses de finalizado el tratamiento); 1 reactivación del virus de la hepatitis B (a los 8 meses). No hubo episodios de neutropenia febril.

Conclusiones: 1. El tratamiento con Bendamustina, sola o en combinación con otros agentes citostáticos o rituximab, origina reducción significativa en el número de linfocitos e inmunoglobulinas. Al finalizar el tratamiento, todos los pacientes presentaron intensa reducción de los linfocitos CD4+. 2. Aunque la toxicidad infecciosa fue escasa, se documentaron 2 episodios de infecciones oportunistas relevantes. En pacientes con historia de infección por el virus de la hepatitis B, además de realizar profilaxis frente al VHB al iniciar el tratamiento, sería recomendable realizar monitorización de la carga viral.

IDENTIFICACIÓN DE DISTINTOS SUBGRUPOS DE LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO, ATENDIENDO AL PERFIL INMUNOFENOTÍPICO Y MOLECULAR

PO-213

M. Colorado, G. Pérez, A. Batlle, A. Insunza, S. González de Villambrosia, E. Conde, A. Bermúdez, C. Richard, A. Iriando

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IFIMAV. Santander

Introducción: A pesar de que el estudio inmunocitológico mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de las neoplasias linfoides es una herramienta imprescindible para su diagnóstico, ni la citología ni el perfil antigénico son siempre absolutamente específicos. Los estudios de citogenética molecular (FISH) permiten analizar marcadores genéticos, añadiendo información relevante e identificando nuevos subgrupos de linfomas con características clínico-patológicas específicas.

Objetivo: Descripción de los hallazgos moleculares identificados mediante FISH de muestras procedentes de la sección de CMF con un perfil antigénico sugestivo de Síndrome Linfoproliferativo (SLP) crónico B tipo Linfoma de Células del Manto (LCM).

Material y métodos: Se realizó estudio de FISH en interfase utilizando las sondas BCL-1, LSI-13q14, CEP12, LSI-ATM, LSI-p53, BCL6 y BCL-2 en 22 muestras de células linfoides en suspensión (5 sangre periférica, 3 médula ósea, 13 tejido linfóide, 1 líquido pleural) enviadas de forma consecutiva de abril-2006 a marzo-2010.

Resultados: El estudio del reordenamiento del gen BCL-1 permitió identificar 4 grupos: Grupo I: Reordenamiento de BCL-1 sin otras alteraciones moleculares (n=10). Grupo II: Reordenamiento de BCL-1 asociado a otras alteraciones moleculares (n=6). Grupo III: Amplificación de BCL-1 (n=3). Grupo IV: Ausencia de reordenamiento y amplificación de BCL-1 (n=3). El grupo I expresó un perfil antigénico de LCM típico (10/10), mientras que el grupo II expresó un inmunofenotipo atípico (5/6), planteando su diagnóstico diferencial con otros SLP (Linfoma Zona Marginal, Linfoma Folicular, y LLC atípica). En este grupo se encontraron las siguientes alteraciones moleculares asociadas al reordenamiento de BCL-1: 5 muestras mostraron amplificación del gen BCL-6, 1 muestra mostró amplificación del gen BCL-6 y delección del ATM, y otra delección de p53. Tanto en el grupo III como en el grupo IV una de las muestras reordenaba el gen BCL-6. Estas 2 muestras con reordenamiento del gen BCL-6 fueron clasificadas finalmente como Linfoma B Difuso de Célula Grande. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas desde el punto de vista clínico entre los grupos I y II.

Conclusiones: Los casos de LCM con un inmunofenotipo atípico que plantea dudas con otros SLP crónicos, se asocian con alteraciones moleculares adicionales a la t(11;14). La alteración genética adicional predominante en nuestra serie fue la amplificación del gen BCL-6. En aquellos casos en los que el marcador genético esperado es negativo se debe ampliar el estudio buscando otras alteraciones genéticas. Investigar si los grupos presentan un perfil clínico distinto solo será posible aumentando el número de casos.

FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN REFRACTARIO O EN RECAÍDA

PO-212

S. Díaz Gallardo, R. Prieto Bonilla, M. Espeso de Haro, M. Barrios García, A.I. Heiniger Mazo

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: Frecuentemente pacientes con Linfoma no Hodgkin (LNH) requieren tratamientos de rescate, no existiendo consenso en lo que se refiere a la mejor alternativa terapéutica para estos pacientes. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución de los LNH que progresan o recaen, así como detectar variables que puedan influir en dicha evolución.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 35 pacientes con LNH que habían recibido tratamiento de rescate en nuestro Centro durante los años 2007-2008. La mediana de seguimiento fue de 36 meses (rango: 7-184).

Resultados: La edad media fue de 53.7 años (22-75), con predominio de varones (66%). Los linfomas foliculares y los difusos de células grandes se distribuían de forma similar (43%), con un reducido porcentaje de otros tipos (14%). Al diagnóstico predominaban los estadios avanzados (72% estadio IV). Un 84% de pacientes presentaba afectación extranglionar, y en 2/3 de éstos estaba infiltrada la MO. Prácticamente todos los pacientes habían recibido como primera línea CHOP o similares (77% con rituximab). Hasta la finalización del análisis, la mediana de líneas de tratamiento fue de 3 (2-8). 7 pacientes recibieron también un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se utilizaron más de 10 esquemas de tratamiento diferentes, siendo los más empleados ESHAP (34%), ciclofosfamida/prednisona (12%) y MINE (10%), en la mayor parte de los casos (66%) asociados a rituximab. Los pacientes recibieron entre 2 y 4 ciclos de cada esquema de tratamiento. En el momento del análisis, 17 pacientes (49%) habían muerto, permaneciendo en remisión la mayor parte de los supervivientes (89%). La SV global de la serie fue del 47% a los 5 años, con una mediana de SV de 38.3 meses desde el momento de la recaída. La SV tras recaída no variaba según el tipo de linfoma, el estadio, la afectación extranglionar o la presencia de masa bulky. Tampoco por el IPI inicial, ni por el número de líneas de tratamiento administradas. En cambio, se observó una menor SV en los pacientes mayores de 60 años (p<0.01) y en los que mostraban un ECOG alto (p=0.04). Con ninguno de los esquemas utilizados se observaron diferencias significativas en la respuesta, en el tiempo hasta el siguiente tratamiento ni en la supervivencia.

Conclusiones: En nuestra serie, los pacientes con LNH que recaen reciben un promedio de dos líneas de tratamiento diferentes con una supervivencia posterior a la recaída de alrededor de 3 años. Los principales determinantes de la SV fueron la edad y el ECOG. Los tratamientos analizados no mostraron diferencias en cuanto al índice de respuesta ni en cuanto a SV.

IDENTIFICACIÓN DE UN SUBGRUPO DE LINFOMAS FOLICULARES CON t(14;18)(q32;q21) Y ALTERACIONES GENÉTICAS DEL BCL6 (3q27) CON UN COMPORTAMIENTO CLÍNICO-PATOLÓGICO MÁS AGRESIVO

PO-214

A. Batlle, G. González de Villambrosia, I. Olalla, A. Insunza, M. Colorado, E. del Cerro, A. Bermúdez, I. Romón, B. González-Mesones, E. Conde, R. Espiga, A. Iriando

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: La t(14;18)(q32;q21) y aquellas que afectan a la región cromosómica 3q27 (BCL6) son comunes en el linfoma folicular (LF). En la literatura se han descrito distintos subgrupos de LF dependiendo de las alteraciones citogenéticas. Recientemente, se ha identificado un subgrupo de pacientes con LF con la t(14;18) negativa y anomalías en el gen BCL6, con un comportamiento clínico similar al linfoma B difuso de célula grande.

Objetivos: Dado que se desconoce la implicación de las alteraciones en el gen BCL6 (amplificación/translocación) en pacientes con LF con t(14;18) típica, hemos investigado el comportamiento clínico de los pacientes con LF y anomalías adicionales en el gen BCL6.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 65 pacientes con LF diagnosticados entre enero-2005 y mayo-2010, de los cuales se seleccionan 24 pacientes con reordenamiento del BCL6/IgH analizado por FISH y en los que se disponía del estudio del gen BCL6.

Resultados: Se identificaron 2 subgrupos de pacientes en función de la presencia de la amplificación o del reordenamiento del BCL6 analizado por FISH: Grupo I: presencia de alteraciones en BCL6: amplificado (11 pacientes) ó reordenado (2 pacientes); Grupo II: BCL6 indemne (13 pacientes). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con relación a la presencia de amplificación del gen BCL2 [81% (9/11) versus 0%; p<0.002], pero no se encontraron diferencias en el perfil inmunofenotípico. La mediana de edad en ambos grupos fue de 59 años. En el grupo I, la amplificación del BCL6 se objetivó en el momento del diagnóstico (81% de pacientes), mientras que el reordenamiento sólo se objetivó en pacientes en recaída (19% de los pacientes). Comparando ambos grupos, en el grupo I se detectaba un mayor número de pacientes con histología grado 3 de la OMS (25% vs 0%) y mayor incidencia de masas Bulky (18% vs 7%). No hubo diferencias entre ambos grupos considerando las cifras de β_2 -microglobulina, FLIPI alto (40% vs 38%) o estadios III-IV (72% vs 76%). La tasa de respuesta completa (RC) a la quimioterapia fue inferior en el Grupo I (53% vs 80%) pero no se observaron diferencias en el tiempo hasta la progresión.

Conclusiones: Hemos identificado dos subgrupos de LF con t(14;18) típica, de acuerdo con la presencia o no de alteraciones genéticas en el gen BCL6. La alteración predominante del gen BCL6 fue la amplificación. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, observamos que los LF con alteraciones del gen BCL6 tienden a presentar con mayor frecuencia una amplificación de BCL2, características histológicas y clínicas de peor pronóstico y una inferior tasa de respuestas completas.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (R-IPI): NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO PARA PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN LA ERA RITUXIMAB**PO-215**

E. Gimeno¹, F. García-Palleros¹, S. Saumell¹, A. Angona¹, A. Álvarez-Larrán¹, B. Sánchez-González¹, T. Giménez¹, C. Pedro¹, E. Abella¹, M. García², S. Serrano², C. Besses¹, A. Salar¹
 Servicios de ¹Hematología y ²Patología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

Introducción: La introducción de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) ha aumentado notablemente la supervivencia global de estos pacientes. El índice pronóstico internacional (IPI) es el índice pronóstico más utilizado en el LDCGB para predecir supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Sin embargo, este índice fue diseñado antes de la introducción de Rituximab (R) al esquema de tratamiento estándar. Por este motivo, recientemente se ha descrito un nuevo índice pronóstico (R-IPI) adaptado a los pacientes que han recibido tratamiento con Rituximab.

Objetivos: Comparar dos índices pronósticos IPI y R-IPI en una cohorte de pacientes con LDCGB tratados con esquemas de quimioterapia con Rituximab en un único centro.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva 100 pacientes (H51/M49) con LDCGB CD20+ (mediana de edad [rango] 62 años [19-89]) en el Hospital del Mar, Barcelona. Mediana seguimiento: 35 meses (rango 1-87). Tratamiento de primera línea: R- monoterapia (n= 4), R-CHOP (n= 59), R-CMyOP (n= 20), R-EPOCH (n= 8), R-otros esquemas de quimioterapia (n=9). SG y SLP de toda la serie a los 4 años: 70% y 67,5%, respectivamente. Mediana SG y SLP: 61 meses (IC 95%, 53-69) y 62 meses (IC 95%, 54-70), respectivamente.

Resultados: Distribución de pacientes según IPI y R-IPI, SG y SLP a los 48 meses.

Conclusiones:

1. IPI y R-IPI son capaces de identificar pacientes con diferente riesgo, tanto en términos de SG y SLP.
2. IPI estándar identifica mejor a los pacientes con LDCGB de alto riesgo, mientras que R-IPI identifica con más precisión a los de bajo riesgo.

LINFOMA DE HODGKIN. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN UN SOLO CENTRO**PO-217**

E. Rámila¹, S. Piernas¹, G. Navarro², J.A. Soler¹, M. Gómez¹, Roig¹
 Servicios de ¹Hematología y ²Epidemiología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Introducción: El Linfoma de Hodgkin (LH) es un Síndrome linfoproliferativo B que afecta fundamentalmente a pacientes (pts) jóvenes. Si bien el pronóstico en estadios localizados es bueno, en los de edad y estadios avanzados el tratamiento no es aún óptimo.

Objetivos, pacientes y métodos: Análisis retrospectivo de las características clínicas, tratamiento y toxicidad del tratamiento de los pts con LH tratados en nuestro centro en 10 años con el fin de conocer su evolución.

Resultados: Desde enero-1999 hasta octubre-2009, se diagnosticaron 71 pacientes (pts), 45 (63%) varones, 26 (37%) mujeres, con edad media de 42 años (extremos 17-89). La histología fue: 41 pts (58%) esclerosis nodular, 14 (20%) LH no especificado, 7 (10%) predominio linfocítico, 6 (8%) celularidad mixta y 3 (4%) rico en linfocitos. 39 pts (55%) se hallaban en estadios iniciales y 32 (45%) en avanzados. Siete (7%) pts tenían masa Bulky y 33 (46%) síntomas B. El 89% tenía ECOG 0-1. De los 39 pts en estadios iniciales 38 (97%) recibió tratamiento (27 (69%) combinado con AVBD + Radioterapia, 10 (26%) con AVBD y 1 (2.5%) con Radioterapia). La tasa de respuestas en ellos fue: 35 pts (92%) respuestas completas, 1 (3%) respuesta parcial y 2 (5%) progresiones. De los 32 pts en estadios avanzados, 30 recibieron quimioterapia (28 AVBD, 1 BEACOPP y 1 DHAP); cuatro pts recibieron Radioterapia posterior. De ellos, 29 (87%) pts alcanzaron respuesta completa, 2 (6.5%) respuesta parcial y 2 fueron no evaluables. Respecto a la toxicidad, se observó neutropenia grado 3-4 en 19 (28%) pts e infecciones grado 3-4 en 6 (9%): 4 neutropenia febril, 1 neumonía fúngica y 1 reactivación de hepatitis B. Respecto a toxicidad tardía: 6 pts (9%) desarrollaron toxicidad pulmonar (grado 3-5 en 4 pts), 3 pts toxicidad cardíaca y 1 pt una segunda neoplasia. Nueve pts progresaron; de ellos, 5 se hallaban en estadio avanzado y 4 en estadios iniciales (todos presentaban algún factor de riesgo desfavorable según los descritos por la EORTC). Ninguno de los pts en estadios iniciales sin factores de riesgo recayó. Once (15%) pts fallecieron siendo las causas: 6 (8.5%) progresión, 3 (4%) toxicidad (1 neumonía y 2 toxicidad pulmonar; todos ellos eran > 70 años) y 2 pts fallecieron por otras causas. Con una media de seguimiento de 41.5 meses (1-123) la supervivencia global fue del 100% en estadios iniciales de buen pronóstico, 80% en estadios iniciales con algún factor desfavorable y 78% en los estadios avanzados.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con LH la tasa de respuestas y la supervivencia global es acorde con la descrita en la literatura. Los pacientes de edad avanzada presentan la mayor toxicidad.

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS EN UNA SERIE DE 47 PACIENTES**PO-216**

D. Velasco, J. López-Jiménez, M. Calbacho, A. Royuelo, M. Jiménez, J.D. Rodríguez-Gambarte, S. Lozano, M. Tenorio, J. Odriozola
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El linfoma no Hodgkin (LNH) de células del manto se caracteriza por un comportamiento agresivo con un patrón de continuas recaídas. La supervivencia media es de unos 5 años aunque con amplia variabilidad. Estadios avanzados, scores MIPI (edad, ECOG, leucocitos, LDH) e IPI, uso de Rituximab e índice proliferativo (ki-67) tienen impacto pronóstico.

Objetivos: Estudiar retrospectivamente factores pronósticos de supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) en una serie de 47 pacientes consecutivos diagnosticados de LNH del manto y tratados en un único centro entre 1995 y 2009.

Pacientes y métodos: Edad mediana 66 años (33-84). Sexo (V/M): 33/14. ECOG 0: 87,2%. Síntomas B: 31,9%. La gran mayoría debutó con enfermedad avanzada (80,8% estadios III-IV), con afectación de médula ósea y expresión periférica (66% y 51,1% respectivamente), afectación gastrointestinal (27,7%), ORL (12,8%) y SNC (6,4%). Beta-2 microglobulina elevada en 80%. Se calculó el MIPI (Geisler et al, Blood 2010), que dividió a los pacientes en bajo (27,9%), intermedio (37,2%) y alto riesgo (34,9%). El IPI estratifica a la muestra en 4 subgrupos: bajo riesgo (18,6%), riesgo intermedio-bajo (27,9%), intermedio-alto (39,5%) y alto riesgo (14%). El 46,8% fue tratado con esquemas que incluían antraciclinas (27,6% hiperCVAD/MTX-AraC) y 46,8% con anti-CD20. El 12,8% recibió TPH autólogo en 1.ª remisión completa (RC), el 4,3% en 2.ª RC y el 2,1% se trató con TPH alogénico.

Resultados: Con mediana de seguimiento de 29,5 meses (1-137) la SG fue del 50% (a 3 años 60,8% y a 5 años 29,9%) y la SLP a 3 años del 33,4%. Los tratados con hiperCVAD/MTX-AraC mostraron mayor tasa de respuestas globales (RG) (100% vs 87,5%), sin diferencias en cuanto a tasa de RC. Se observó ventaja del tratamiento con Rituximab (SG a 3 años 79,5% vs 45%; SLR a 3 años 52,4% vs 20%). No hubo diferencias significativas en SLP o SG según el score MIPI o IPI, si bien los pacientes de alto riesgo presentaron peor supervivencia. La duración de la primera respuesta influyó en la SG: a menor tiempo hasta recaída se vio menor supervivencia (p=0,007; OR=5,043).

Conclusiones: En nuestra serie se observa mayor tasa de RG en pacientes tratados con hiperCVAD/MTX-AraC, mientras que el uso de Rituximab en inducción parece asociarse a mejor supervivencia. A pesar de que MIPI como IPI elevados se asocian a peor supervivencia, los resultados no alcanzan significación estadística. Ambos índices pronósticos no estratifican claramente los grupos pronósticos, aunque la heterogeneidad de tratamientos de inducción empleados puede haber enmascarado los resultados. El tiempo hasta recaída se relaciona con impacto en la supervivencia.

LINFOMA DE HODGKIN: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 51 PACIENTES TRATADOS EN UN ÚNICO CENTRO**PO-218**

R. Vallansot, M. Cervera, C. Talam, L. Escoda, A. Ugarriza, R. Aguinaco, M.T. Giménez, J. Do Nascimento, A. Vicent, A. Llorente
 Servicio de Hematología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Objetivo: Evaluar retrospectivamente las características clínico-biológicas de 51 pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) tratados uniformemente en nuestro hospital.

Métodos: Se analizaron 51 pacientes (26 mujeres y 25 hombres) diagnosticados de LH en nuestro centro entre los años 1995 y 2010, con una mediana de seguimiento de 62 meses, en los cuales se disponía de información clínica detallada y necesaria para el análisis.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 35 años (extremos 8-78). Los subtipos histológicos fueron: esclerosis nodular (80%), celularidad mixta (14%) y predominio linfocítico (4%). En cuanto a la forma de presentación la distribución fue la siguiente: Estadio localizado I/II 49% (10%/39%), estadios avanzados III/IV 51% (29%/22%), síntomas B en un 35% de los pacientes y masa bulky en 10%. El 96% de los pacientes recibieron como tratamiento régimen de quimioterapia tipo ABVD y un 15% adicionalmente radioterapia. La tasa de respuestas completas (RC) fue de 82%, con una respuesta global del 84%, siendo 16% primariamente refractarios (12% de los estadios localizados y un 23% de los avanzados). La supervivencia global (SG) fue de 84% a los 5 años. Los pacientes con una edad menor a 45 años al diagnóstico mostraron una mejor SG (p=0.006) al igual que los que alcanzaron una RC (p=0.04). Desde el punto de vista de la supervivencia libre de progresión, la presencia de sintomatología B se mostró como un factor pronóstico adverso para la misma (p=0.009). En cuanto a los pacientes recaídos o refractarios (n=16/31%), el tratamiento de segunda línea fue ESHAP en 13/16, obteniendo un 76% de RC, un 12% de RP y 12% de progresión. Un total de 14 pacientes recibieron un autotransplante de progenitores hemopoéticos (TASP) acondicionado con BEAM, alcanzando 12 de ellos una RC (4 recayeron posteriormente) y 2 fueron refractarios. Se practicó Alo-TPH en 2 pacientes que fueron éxitos, uno por progresión y otro por mortalidad relacionada con el procedimiento. De los 6 pacientes recaídos/refractarios al TASP, todos excepto uno (actualmente bajo tratamiento) fueron éxitos. Finalmente 4 pacientes sufrieron una segunda neoplasia (tumor sólido), y dos enfermedad oncohematológica (LNH y SMD).

Conclusión: El LH es una patología con una elevada tasa de supervivencia, aún en los pacientes recaídos. La edad (menor a 45 años) y la quimiosensibilidad son dos factores de buen pronóstico en nuestra serie, siendo la sintomatología B un factor adverso para la recaída. Los pacientes recaídos o refractarios al TASP tienen muy mal pronóstico, siendo candidatos a Alo-TPH y a ensayos clínicos con nuevas fármacos.

LINFOMA DEL MANTO CICLINA D1 NEGATIVO: ¿TIENE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENTES? PO-219

D. Velasco, J. López-Jiménez, M. Calbacho, A. Royuelo, J.M Alonso, R. Fernández, M. Collado, I. Lucea, J. Odriozola
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El linfoma de células del manto, caracterizado por su comportamiento agresivo, tiene una gran variedad de características histológicas. Algunos estudios sugieren que los casos ciclina D1 negativos podrían tener un curso clínico más indolente que los positivos (Yatabe, Blood 2000), aunque esto no se ha confirmado en otras series (Kai Fu, Blood 2005).

Objetivos: Estudiar de forma retrospectiva las características clínicas e histológicas de los casos de linfoma del manto ciclina D1 negativos ocurridos en un mismo centro entre los años 1995 y 2009.

Pacientes y métodos: En una serie de 47 pacientes consecutivos diagnosticados de linfoma del manto y tratados en nuestro centro se identificaron 4 casos (8,5%) con t(11;14) positiva y ciclina D1 negativos. Hubo otros dos casos ciclina D1 negativos sin t(11;14) y que no fueron incluidos en el análisis.

Edad mediana 60 años (52-83). Sexo (V/M): 3/1. Todos presentaban inmunofenotipo característico de linfoma del manto y ninguno tenía mutación de p53. Variante histológica: difuso 25%/nodular 75%. Ninguno presentó variante blástica. Todos eran estadio IV al diagnóstico, con afectación de médula ósea y expresión periférica del 75%. Ninguno de los 4 tuvo afectación gastrointestinal, ORL ni SNC. Sólo uno de ellos presentaba síntomas B. Beta-2 microglobulina elevada y esplenomegalia en los 4 casos. MIPi: 25% bajo riesgo, 25% intermedio y 50% alto riesgo. Los tratamientos de inducción empleados fueron R-hiper-CVAD/MTX-AraC en 2 pacientes, R-CVP y FCM. Uno de ellos fue consolidado con TPH autólogo en 1.ª remisión.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, la supervivencia global (SG) es del 75%. La tasa de respuestas globales al tratamiento fue del 100% (50% completas; 50% parciales). Sólo un paciente falleció, debido a una neumonía por virus H1N1 cuando recibía el último ciclo de inducción. Ninguno de los 4 pacientes ha presentado progresión de la enfermedad hasta el momento.

Conclusiones: En nuestra serie los pacientes con linfoma del manto ciclina D1 negativos parecen tener un comportamiento menos agresivo, aunque el poco tiempo de seguimiento obliga a interpretar con cautela estos datos. Llama la atención que ninguno de los 4 casos presentaba afectación extranodal al diagnóstico. Ese dato, junto a la no expresión de p53 en ninguno de ellos, son las únicas diferencias significativas en cuanto a las características al diagnóstico que hemos encontrado.

MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA PO-221

M.ª A. Cánovas Fernández, J.G. Barreiro García, J.J. Alonso
Hospital de Cruces. Osakidetza. UPV. Baracaldo (Vizcaya)

Objetivo: El mantenimiento con rituximab ha demostrado efectividad en el linfoma folicular (LF) en recaída o refractario. Presentamos nuestra experiencia con mantenimiento de rituximab en LF en primera o posterior recaída y la comparamos con la evolución de los pacientes tratados sin mantenimiento.

Material y métodos: Estudio retrospectivo comparativo entre los pacientes con LF, en recaída o progresión, tratados con mantenimiento de rituximab (grupo A) y los tratados sin mantenimiento (grupo B). Se comparan en ambos grupos el tiempo hasta fallo del tratamiento (TF) y la supervivencia (SV), así como los efectos adversos (neutropenias e infecciones). Métodos estadísticos: descriptivos, t de student, tablas de Kaplan-Meier, LRT y análisis multivariante (RRP de Cox).

Resultados: Se incluyen 36 pacientes, 18 en el grupo A y 18 en el grupo B (1990-2010); 19 varones; edad mediana de 66,6 años (30-80) (medias: 57 años en A y 66,8 en B; p:0.048). FLIPI abreviado: 0-I: 12; II-IV: 22. Tipo de rescate: quimioterapia con rituximab en el grupo A, y sin rituximab en el grupo B, excepto 2. Mantenimiento de rituximab: una infusión de 374 mg/m² cada 3 meses durante 2 años en 9 pacientes y 4 infusiones semanales a los 3 y 9 meses en los 9 restantes. Se registra fallo después del tratamiento de rescate en 50% (18 pacientes) y han fallecido 14 (39%). Un 33% ha presentado infecciones y un 36% neutropenia grados 3-4. La probabilidad de fallo del tratamiento de rescate fue menor en el grupo A (mediana del tiempo hasta fallo: 4,5 años en el grupo A y 1,5 años en el grupo B (p: 0,069), y en pacientes con FLIPI favorable (1-2 frente 3-4) (p:0,01). En el análisis multivariante, solo fue significativo el FLIPI (p:0,008).

Limitando la comparación al mantenimiento con rituximab en primera recaída frente a los que no tienen mantenimiento o lo reciben en posteriores recaídas, se observa menor frecuencia de recaída en el primer grupo (p:0,01). En el análisis multivariante, FLIPI abreviado y mantenimiento con rituximab en primera recaída resultan significativos (p:0,0013). La mediana de SV en el grupo B ha sido de 4 años y en el grupo A no se ha alcanzado, con mediana de observación de pacientes vivos de 3,85 años (grupo A) y de 5,16 (grupo B) (p:0,03). Neutropenia: más frecuente en grupo B (p:0,015) pero sin diferencia significativa en el número de infecciones (33% en cada grupo).

Conclusión: Observamos un incremento del TF y de la SV en el grupo tratado con mantenimiento de rituximab respecto a los no tratados. La neutropenia ha sido más frecuente en el grupo sin rituximab, pero el número de pacientes infectados, similar. Asimismo un FLIPI favorable se asocia a menor probabilidad de fallo del tratamiento.

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE, NODAL, ESTADIOS LOCALIZADOS I-II: ERA PRE Y POST-RITUXIMAB PO-220

S. Mercadal¹, N. García¹, E. Domingo-Domènech¹, F. Climent², A. Oliveira¹, V. Romagosa², A. Fernández de Sevilla¹, E. González-Barca¹
Departamentos de ¹Hematología y ²Patología. Hospital Duran i Reynals (ICO). Hospital Universitario de Bellvíng. Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Fundamento: El LDCG se presenta en estadios localizados en un 30% de los casos, siendo además primariamente ganglionar en un 50-60% de estos. La tasa de respuesta y supervivencia global en este subgrupo de pacientes, independientemente del tratamiento, es muy elevada.

Pacientes y métodos: Se analizaron la tasa de respuesta y supervivencia en noventa y tres pacientes diagnosticados en nuestro centro de un LDCG de novo con afectación nodal y estadio localizado (I-II), en un periodo de 17 años.

Resultados: Cincuenta y un pacientes fueron tratados con poliquimioterapia sin rituximab (LDCG-QTNR) y 42 pacientes con poliquimioterapia con rituximab (LDCG-QTR). Para el grupo LDCG-QTNR la tasa de respuesta completa (RC) fue de 80% y la supervivencia global (SG) a 5 años fue de 68% (IC 95: 56-80%) y para el grupo LDCG-QTR fue: 83% RC y SG a 5 años de 71% (IC 95: 61-81%).

El seguimiento mediano fue de 11,4 años en el grupo LDCG-QTNR. Once de los 41 pacientes en RC recayeron, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 67% (IC 95%: 55-79). Veintiún pacientes fallecieron (progresión 19, sepsis 1 y accidente vascular cerebral 1). La mediana de seguimiento mediano no se alcanzó en el grupo LDCG-QTR. Cuatro de los 35 pacientes en RC recayeron, con una SLE a 5 años de 72% (IC 95%: 58-76). Diez pacientes fallecieron (progresión 8 y sepsis).

Conclusiones: El LDCG nodal localizado tiene una serie de características clínicas particulares, una tasa de respuesta elevada y una supervivencia prolongada. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de tasa de RC, SG y SLE.

| | LDCG-QTNR (N=51) | LDCG-QTR (N=42) | P |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|----|
| Mediana de edad (rango) | 61 (18-82) años | 59 (18-87) años | NS |
| Sexo (V/M) | 26/25 | 26/16 | NS |
| Síntomas B (%) | 9 | 23 | NS |
| Bulky (%) | 33 | 47 | NS |
| Estadio II (%) | 80 | 35 | NS |
| LDH > 3.4 IU/L (%) | 75 | 73 | NS |
| β2-microglobulina > 2.3 mg/L (%) | 48 | 47 | NS |
| IPI riesgo bajo/intermedio bajo (%) | 84 | 90 | NS |
| RT complementaria (%) | 80 | 84 | NS |
| RC (%) | 80 | 83 | NS |
| SG a los 5a (%) | 68 | 71 | NS |
| SLE a los 5a (%) | 67 | 72 | NS |

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE T REGULADORA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA MALT GÁSTRICO PO-222

M. García, B. Bellosillo, B. Sánchez-González, L. Martínez, A. Ferrer, E. Gimeno, A. Seoane, F. Solé, C. Besses, S. Serrano, A. Salar
Consorci Parc de Salut. Hospital del Mar. Barcelona

Antecedentes: En los últimos años ha habido un interés creciente por el papel del microambiente en el desarrollo y mantenimiento de las neoplasias. Una parte de este microambiente lo constituyen las células T reguladoras (FOXP3+), componentes básicos del sistema de tolerancia inmune caracterizados por la expresión de FOXP3. La implicación de estas células no ha sido estudiada en el linfoma MALT gástrico (gMALT).

Objetivo: Estudiar la presencia de células FOXP3+ en el diagnóstico y seguimiento del gMALT, y determinar su posible impacto evolutivo.

Material y métodos: Se incluyeron 32 pacientes con gMALT según criterios OMS y 19 controles: 12 gastritis crónicas (GC) y 7 LDCBG de estómago. Se realizó estudio inmunohistoquímico que incluyó: CD20, CD3, FOXP3 y Ki67. El número de células CD20+ y de células FOXP3+ fue cuantificado a un aumento de 400x.

Resultados: La edad media de los pacientes fue 63 años (rango 32-83), la mitad de ellos varones. Estadío Lugano I-II: 90%; síntomas B: 6%. La translocación t(11;18) se detectó en 9/32 casos de gMALT (28%). Al diagnóstico, se observaron diferencias entre la media (± SD) de células tumorales CD20+ en pacientes con gMALT (674±234 cél/cm²) y DLBCL (499±221; p=0.078) o GC (304±197; p<0.0001), mientras que sólo se observaron diferencias entre la media (± SD) de células FOXP3+ intratumorales en casos de gMALT (30±30 céls/cm²) y DLBCL (12±8; p=0.008). En total, el número de tratamientos analizados fue de 35: terapia erradicadora (10); quimioterapia única o en combinación sin rituximab (R) (5); R sólo o CHOP-like+R (4); fludarabina (F) (8); F o bendamustina(B)+R (8). La primera evaluación fue a los 2-3 meses post-tratamiento, con una tasa de respuesta clínica global del 82% (CR 77%). El número de células CD20+ o FOXP3+ presentes en el momento del diagnóstico no influyó en la respuesta clínica, histológica ni molecular. Globalmente, la media (±SD) de células tumorales CD20+ y de FOXP3+ intratumorales disminuyó de forma significativa después del tratamiento (729±210 vs 290±352; p<0.0001; 32±41 vs 18±36; p=0.016, respectivamente). El tratamiento con F o B+/- R indujo una mayor depleción en el número de células CD20+ en comparación con otros tratamientos y moderada de células FOXP3+. El patrón de depleción de CD20+ y FOXP3+ varió en función del tratamiento realizado.

Conclusión: Las células tumorales CD20+ y células FOXP3+ disminuyen en los pacientes con gMALT respondedores al tratamiento. La rapidez e intensidad en la depleción en las células CD20+ y las células FOXP3+ varía significativamente en función del tratamiento realizado, siendo de mayor intensidad tras fludarabina o bendamustina.

Proyecto financiado por FIS/FEDER PI07/0586.

OPTIMIZANDO EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE FRÁGIL CON LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO **PO-223**

A. de la Fuente, S. Solórzano, R. Oña, M. Estévez, R. Iglesias, C. Moreno, A. Martínez, J. Fernández de Velasco, J.F. Tomás
Hospital MD Anderson International. Madrid

Introducción: El tratamiento de elección en condiciones óptimas para los pacientes (pctes) con Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) es el esquema CHOP-R. Los pctes frágiles suelen tratarse con esquemas menos agresivos, pero también de comprobada menor efectividad. La Doxorubicina Liposomal (DL) no pegilada (Myocet®) ha demostrado menos cardiotoxicidad que la Doxorubicina convencional. Pegfilgrastim (Neulasta®) es un factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) recombinante y polietilenglicado. **Objetivo:** Evaluar efectividad y toxicidad del esquema COMP-R (donde la M es de Myocet) y soporte con Pegfilgrastim en los pctes frágiles con LNH-B agresivo. Como variable principal de eficacia se evaluó la tasa de respuestas globales (RG) y respuestas completas (RC), según The Revised International Workshop Response Criteria.

Métodos: Revisamos la historia clínica de los pctes con LNH-B agresivo mayores de 70 años tratados en nuestro centro con esquema COMP-R/21, entre nov'06 y abr'10. Dosis de DL 50 mg/m², ciclofosfamida, vincristina y prednisona a las dosis habituales y Pegfilgrastim 6 mg día +2. Se analizó toxicidad según escala CTCAE v3.0 del NCI.

Resultados: Un total de 30 pctes con edad media de 76,8 años (70-89) y con diagnóstico de LNH-B alto grado de novo o en recaída, iniciaron tratamiento según esquema descrito en el periodo de estudio. Sexo V/F 16/14. Subtipo histológico: 23 LBDCG y 7 LNH-B folicular alto grado. Estadio IV: 17 pctes (56,6%). Tratamiento antihipertensivo 17 pctes, antecedentes de cardiopatía 11, tratamiento previo con antraciclinas 4. Respuestas: 27 pctes han completado tratamiento documentando 25 RC, 1 RP y 1 progresión. De los 3 pctes restantes: 2 están en tratamiento y 1 fue exitus antes de ser evaluado. 11 pctes han recibido consolidación, 8 con radioterapia y 3 con Zevalin®. Seguimiento: Con un seguimiento medio de 15,9 meses (3-36) 27 pctes están vivos: 23 en RC, 2 pendientes de reevaluar y 2 pctes en progresión. Hubo 3 exitus: 1 por sepsis durante la inducción, otro por progresión sistémica refractaria a 2.ª línea, y otro por enteropatía causa no filiada. Toxicidad: 8 casos de neutropenia febril y 1 exitus por sepsis. Se han transfundido un total de 111 CH, media 3,7 (0-19), 13 pctes no han precisado hemoterapia, el mayor consumo se da en el contexto de fallos de respuesta al tratamiento y exitus. 2 pctes precisaron implantación de marcapasos por alteraciones de la conducción cardíaca y 1 ingresó por insuficiencia cardíaca congestiva.

Conclusión: En nuestra experiencia el esquema COMP-R con Pegfilgrastim en el pcte frágil es un régimen efectivo con una tasa de RG de 86% y RC 83% y una toxicidad aceptable.

PROFILAXIS DE CEFALEA TRAS ADMINISTRACIÓN DE DEPOCYTE® INTRATECAL: EN BUSCA DE LA MEJOR PAUTA **PO-225**

M. Estévez, A. de la Fuente, R. Oña, R. Iglesias, S. Solórzano, C. Moreno, A. Martínez, J. Fernández de Velasco, J.F. Tomás
Hospital MD Anderson International. Madrid

Introducción: El tratamiento de inducción de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin B agresivo (LNHB agresivo) y factores de riesgo para meningitis linfomatosa (ML) incluye la realización de profilaxis del sistema nervioso central (SNC). Citarabina liposomal (CL) ha demostrado mayor efectividad frente a citarabina convencional en el tratamiento de ML, con buena tolerancia. Estudios retrospectivos han comunicado la eficacia y seguridad de CL en profilaxis de ML. La cefalea es el efecto adverso más frecuente tras la administración de CL intratecal. La co-administración de esteroides, ya sea intratecal, sistémica o ambas, reduce la incidencia y la severidad de cefalea.

Objetivos: Evaluar retrospectivamente en nuestro centro la incidencia de cefalea tras administración profiláctica de CL en pacientes diagnosticados de LNHB agresivo con factores de riesgo para ML, comparando distintos esquemas de profilaxis de cefalea.

Métodos: Revisamos la historia clínica recogiendo datos demográficos, diagnóstico histológico, tratamiento sistémico, pauta de corticoide para prevenir aracnoiditis química e incidencia de cefalea en los pacientes con LNHB agresivo que iniciaron tratamiento poliquimioterápico sistémico y profilaxis de ML con CL en nuestro centro entre enero 2008 y mayo 2010.

Resultados: En este periodo, 20 pacientes que cumplían los criterios descritos recibieron profilaxis intratecal con CL 50 mg por dosis. Varones 11, mujeres 9. Diagnóstico histológico: LNHBDCG 14 pacientes, LNHB Folicular (grado 3) 3 pacientes; LNH del manto, 3 pacientes. Tratamiento quimioterápico: CHOP-R 17 pacientes, R-HyperCVAD 3 pacientes. Mediana de punciones lumbares 3. Profilaxis de aracnoiditis química: 20 pacientes recibieron en total 50 dosis de CL, con las siguientes pautas de corticoides: Hidrocortisona intratecal (HC IT) 20 mg; 1; HC IT 20 mg y Dexametasona oral (DXM vo) 4 mg x 2 dosis; 2; HC IT 20 mg y 4 mg DXM vo x 5 dosis; 25; DXM IT 4 mg y DXM 4mg oral; 18; DXM IT 4 mg y DXM 20 mg intravenosa; 4. Comunicamos 5 casos de cefalea en 5 pacientes distintos, grado 4 en un paciente y en todos los casos reversible.

Conclusiones: Aunque el esquema de poliquimioterapia CHOP-R incluye 60 mg/m² de Prednisona oral durante 5 días, esta pauta parece no ser efectiva como prevención de la meningitis química. En nuestra experiencia, la DXM IT (4 mg) junto a DXM sistémica resultó ser la opción más efectiva para evitar la cefalea tras la administración de CL.

PATRONES DE INFILTRACIÓN MEDULAR EN LOS LINFOMAS MARGINALES: CORRELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICO-BIOLÓGICAS **PO-224**

M.ªD. Vilarinho López, M.ªD. Aliste, C. González Pérez, M.S. Bello López, J.L. Forteza Vilas, J. Forteza
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue valorar la correlación existente entre los distintos tipos de linfomas marginal, el patrón histológico de infiltración medular y sus características clínico-biológicas.

Métodos: Se revisaron de forma retrospectiva 50 casos de linfomas de la zona marginal diagnosticados en nuestro hospital entre enero del 1998 y diciembre del 2008, todos ellos con infiltración de médula ósea al diagnóstico. La distribución por subtipos histológicos fue la siguiente: 37 linfomas marginales esplénicos (LZME); 7 linfomas marginales nodales (LZMN) y 6 linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Al analizar el patrón de infiltración medular consideramos 4 patrones: nodular, intersticial, difuso y paratrabecular. Como variables clínico-biológicas se analizaron: edad, sexo, ECOG, β2-microglobulina, número de áreas ganglionares y extraganglionares afectadas, IPI, la cifra de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, el cariotipo y la existencia o no de transformación a linfoma de alto grado.

Resultados: Un 48% de las muestras analizadas presentaron un patrón nodular, seguido de un 38% de casos que presentaron un patrón intersticial; siendo mucho menos frecuentes los patrones difuso (10%) y paratrabecular (4%). Al correlacionar con los subtipos histológicos los resultados obtenidos fueron los siguientes: el patrón de infiltración medular mayoritario en los LZME y los linfomas MALT fue el nodular (45,95% y 83,33 % respectivamente), seguido por el intersticial (43,33% de los LZME y 16,67% de los MALT) mientras que en los LZMN fue el intersticial (71% de los LZMN presentaron dicho patrón), pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p=0,28).

Al correlacionar el patrón medular con las variables clínico-analíticas observamos valores de β2-microglobulina más elevados en los linfomas con infiltración no nodular (p=0,046).

Conclusiones:

1. Los LZM presentan una amplia variedad de patrones infiltrativos en la biopsia ósea.
2. No podemos demostrar que exista un patrón de infiltración en la biopsia ósea que se relacione específicamente con un tipo de linfoma marginal, con la excepción tal vez del patrón difuso que parece asociarse con el LZME.
3. El patrón de infiltración nodular posiblemente refleja una carga tumoral baja, y los patrones difusos una carga tumoral alta.

SOBREEXPRESIÓN DE BCL2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN QUE HAN REQUERIDO TRATAMIENTO DE INTENSIFICACIÓN CON TRASPLANTE **PO-226**

G. Rodríguez-Macias¹, L. Bento¹, I. González Gascon-Marín¹, J. Menárguez², P. Balsalobre¹, J. Gayoso¹, C. Muñoz-Martínez¹, P. Font¹, C. Encinas¹, S. Osorio¹, M. Kwon¹, D. Serrano¹, A. Escudero¹, J. Anguita¹, J.L. Díez-Martín¹
¹Servicios de Hematología y ²Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: A pesar del alto porcentaje de curación del Linfoma de Hodgkin clásico (EHC), existe un grupo de pacientes que progresa o recae tras primera línea de quimioterapia y requiere tratamiento de intensificación con trasplante. Identificar las características clínico-biológicas de estos pacientes al diagnóstico con el fin de utilizar tratamiento dirigido y/o más intenso, sigue siendo un reto. La sobreexpresión de Bcl2 en EHC parece ser un marcador independiente, asociado a mal pronóstico. Confirmar su valor, podría ser útil como un factor más a incluir junto con parámetros clínicos y biológicos en los índices pronósticos para una mejor estratificación del riesgo al diagnóstico.

Objetivo: Analizar de forma retrospectiva la sobreexpresión de Bcl2 en las muestras de pacientes con EHC, que por su evolución y respuesta al tratamiento, han requerido tratamiento intensivo en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Revisamos las muestras de pacientes con EHC que han requerido tratamiento de intensificación con Autotrasplante o Trasplante Alogénico por respuesta parcial (RP) recaída o progresión. Todos los pacientes habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento previas a la intensificación con autólogo y/o alogénico (3/7 alogénicos (42%), habían recibido autotrasplante previo). Analizamos la sobreexpresión de Bcl2 en función de la histología: Esclerosis nodular (EN), Celularidad Mixta (CM), Predominio Linfocítico (PL) y Deplección Linfocítica (DL) y la disponibilidad de muestra para su evaluación.

Resultados: Desde Septiembre 1997 hasta Mayo-2010, 39 pacientes con EHC han requerido tratamiento de intensificación con Trasplante en nuestro centro: 32 Autólogos y 7 Alogénicos, por refractariedad, RP, recaída o progresión. Edad mediana 32 (rango: 18-64), varones: 25 /mujeres: 14. Las características de los pacientes, situación al trasplante y tipo de trasplante se describen en la tabla 1. Revisamos por disponibilidad las muestras (al diagnóstico) de 31 pacientes (80%) de los 39 totales: 20/23 EN, 5/8CM, 6/7PL. Encontramos sobreexpresión de Bcl2 en 24/31 pacientes (78%): 17 de los 20 pacientes con EN (85%), 5 de los 5 pacientes con CM (100%) y 2 de los 6 PL (33%).

Conclusiones: Nuestros resultados confirman que la sobreexpresión de Bcl2 es frecuente en los pacientes con EHC que han requerido tratamiento de intensificación por mala respuesta y en especial en EHC con EN y CM. Comparar esta población con pacientes con EHC con las mismas características con buena evolución, es el siguiente paso para poder confirmar su valor.

t(8;22)(q24;q11) EN UN CONTEXTO DE CARIOTIPO COMPLEJO EN DOS PACIENTES CON LINFOMA B CON CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS ENTRE LINFOMA DE BURKITT Y LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B

PO-227

M. Ortega¹, L. López Andreoni¹, A. Jaramillo¹, M. Aznar¹, C. Sánchez², F. Bosch³, T. Vallespí⁴
¹Unidad de Citogenética Hematológica; ²Unidad de Citología Hematológica; ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: En algunos casos, es difícil discernir entre el diagnóstico de un Linfoma de Burkitt (LB) y un Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCG-B) con reordenamiento del gen MYC. La clasificación de la OMS distingue tres entidades clínicas: LB, LB/LDCGB y LDCG-B en función de la morfología, inmunofenotipo y las características genéticas de las células malignas. En el LB el gen MYC suele reordenarse con el gen que codifica las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32) y, menos frecuentemente, con el gen que codifica las cadenas ligeras kappa (2p12) o lambda (22q11).

Objetivo: Describir las características clínico-biológicas de dos casos de linfoma con la variante t(8;22)(q24;q11) dentro de un cariotipo complejo diagnosticados de LB/LDCG-B según la clasificación de la OMS.

Métodos y pacientes: El estudio citogenético se hizo en la médula ósea (aspirado o biopsia) tras cultivo de 24h. Por técnicas de FISH se estudiaron los reordenamientos de C-MYC, BCL-2, BCL-6 e IGH. Los resultados se expresaron según el ISCN de 2009.

Caso 1: Varón de 46 años que ingresa con clínica de compresión medular con fiebre y pérdida de peso. Durante el ingreso se detectaron anticuerpos anti-VIH. En la biopsia se observaron células grandes con núcleos irregulares, con hendidas y algunos multilobulados. Inmunohistoquímica: CD10+, CD20+, CD79+, bcl2+ y bcl6+. El Ki67/MIB1 era del 95%. El estudio citogenético del cilindro óseo mostró un cariotipo complejo 49,XY,+1,del(1)(p22),der(2),der(3),+7,t(8;22)(q24;q11),+10,del(10)(q24q26)x2[3]. El estudio por FISH demostró el reordenamiento de c-MYC con ausencia de reordenamiento de BCL2 y BCL6.

Caso 2: Varón de 67 años que ingresa por epigastralgia, náuseas, vómitos y pérdida de peso. En el aspirado las células eran de tamaño mediano y grande, con núcleos de contorno irregular, algunos hendidos y otros polilobulados con nucleolos prominentes. Por inmunohistoquímica se detectó positividad para: CD10, CD20, CD79 y BCL6. Presentó un Ki67/MIB1 del 90%. El estudio citogenético de la médula mostró un cariotipo complejo: 49,XY,t(1;11)(q21;p13),+7,t(7;13)(q32;q12),t(8;22)(q24;q11),+12,+19[40]. El estudio por FISH demostró el reordenamiento de c-MYC con ausencia de reordenamiento de BCL2 y BCL6.

Conclusiones: Ambos casos son representativos de la entidad clínica LB/LDCGB recientemente reconocida por la OMS: células anisocitóticas con núcleo de contorno irregular o polilobulado, con Ki67/MIB1 <90% y C-MYC reordenado con cariotipo complejo. En ambos casos se observó la t(8;22)(q24;q11) variante poco frecuente del LB además de la trisomía 7, que se asocia al LDCG-B.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA NO HODGKIN B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE DE ALTO RIESGO DE RECAÍDA

PO-229

E. Pérez-Ceballos, J.J. Sánchez-Blanco, M.L. Amigo, C. Castilla, I. Heras, F. de Arriba, J. Nieto, V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: El TPH es una posible opción terapéutica curativa en los LN-HBDCG.

Objetivos: Evaluar el papel del TPH como tratamiento de consolidación en pacientes con LNHBDCG de alto riesgo.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente 43 pacientes con LNHBDCG sometidos a TPH en nuestro centro entre enero/93 y marzo/09.

Resultados: Veintidós pacientes (51%) eran hombres y 21 (49%) mujeres, con una mediana de edad de 45 años (rango, 14-71). Al diagnóstico 35 (81%) presentaban estadio III-IV, 22 (51%) tenían síntomas B, 20 (46%) masa bulky y 25 (58%) afectación extranodal. La LDH fue valorable en 41 y estaba elevada en el 88% de estos. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) pudo ser calculado en 41 y en 22 (54%) era ≥ 3 . La mediana de líneas de quimioterapia (QT) previa al trasplante fue 2 (rango, 1-3). Cuatro pacientes (9%) habían recibido radioterapia (RT) antes del TPH. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el TPH fue de 8 meses (rango, 5-36 meses). Diecinueve casos (44%) fueron sometidos a TPH en primera remisión completa (RC), 19 (44%) en respuesta parcial y 5 (12%) en segunda o >2.ª RC. Catorce de los 19 pacientes en 1.ª RC habían recibido una única línea de QT y el TPH se realizó como consolidación por presentar un IPI ≥ 3 . La mayoría de los pacientes (41/43) recibieron BEAM como acondicionamiento. En 15 pacientes con masa bulky al diagnóstico se administró RT en campo afecto tras el TPH. La mortalidad precoz relacionada con el procedimiento fue de 2.3% (1/43 pacientes). Como única complicación relevante se observó cardiotoxicidad grado 3 en un caso. En el día +100, 35 pacientes (84%) estaban en RC, 2 en recaída y 5 en progresión. Con una mediana de seguimiento de 30 meses (rango, 1-158), la supervivencia global y supervivencia libre de evento a los 5 años fue de 64% y 62% respectivamente. Aquellos pacientes sometidos a TPH como consolidación en 1.ª RC por IPI ≥ 3 (n=14) tuvieron una supervivencia a 5 años del 75% frente al 55% de los casos transplantados por enfermedad resistente o en recaída (p=0,04). Veintinueve pacientes mantienen RC sin tratamiento posterior. Los 13 casos en recaída o resistentes tras el TPH han recibido QT de rescate y 12 de ellos han fallecido por su linfoma. No se ha detectado ningún caso de neoplasia secundaria.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones de un estudio retrospectivo, nuestros datos sugieren que el TPH es una estrategia eficaz en pacientes con LNHBDCG de alto riesgo de recaída, con aceptable morbilidad. Los resultados del TPH en consolidación en pacientes con IPI ≥ 3 en 1.ª RC son prometedores y deben ser confirmados en estudios prospectivos randomizados.

CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MENINGOSIS LINFOMATOSA Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TRAS EL TRATAMIENTO CON CITARABINA LIPOSOMAL INTRATECAL

PO-228

E. González-Barca¹, I. de la Fuente Graciani², M.ª J. Peñarubia³, E. Navas⁴, J.M. Sancho⁵, B. Sánchez⁶, C. Heras⁷, M. Olave⁸, M.ª C. Viguria⁹, A. Orfao¹⁰
¹ICO. Hospital Duran i Reynals. Barcelona. ²Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ³Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. ⁴Hospital Punta Europa. Algeciras (Cádiz). ⁵Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ⁶Hospital del Mar. Barcelona. ⁷Hospital Infanta Leonor. Madrid. ⁸Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ⁹Hospital de Navarra. Pamplona

Fundamentos y objetivos: La citofluorometría (CFM) ha demostrado mayor sensibilidad en la detección de la meningitis linfomatosa oculta en el líquido cefalorraquídeo (LCR) respecto a la citología convencional. Se presenta el primer estudio que evalúa la respuesta al tratamiento intratecal de la meningitis linfomatosa utilizando la CFM.

Métodos: Análisis prospectivo multicéntrico de pacientes diagnosticados de meningitis linfomatosa. El diagnóstico se realiza por CFM del LCR, centralizado en el Servicio de Citometría del H. Clínico U. de Salamanca. Los pacientes con afectación de LCR reciben tratamiento con 4 dosis de citarabina liposomal con periodicidad quincenal y si hay respuesta, 4 dosis de mantenimiento con periodicidad mensual. La negativización del LCR se define como la conversión de un LCR positivo analizado por CFM a negativo.

Resultados: Se han identificado 37 pacientes con meningitis linfomatosa detectada por CFM en LCR (mediana 3,8% células patológicas, límites: 0,2%-99%). Los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron: linfoma B difuso de célula grande 19 (51,3%), linfoma de Burkitt 3 (8,1%), linfoma del manto 4 (10,8%), LNHT-3 (8,1%). La mediana de edad fue de 61 años (20-76), 19 (51%) pacientes eran varones. Las características del linfoma al diagnóstico fueron: estadio III-IV 30 (81,8%), síntomas B 20 (54%), masa voluminosa 13 (35,1%), ECOG 3/4: 10 (27%), afectación extranodal diferente a SNC 29 (78,3%), LDH elevada 27 (72,9%), $\beta 2$ -microglobulina elevada en 14 (37,8%), IPI 3/5: 23 (62,1%). Doce pacientes no tenían el LCR infiltrado por CFM en el momento de iniciarse el tratamiento con citarabina liposomal, por haber recibido previamente TIT (triple terapia intratecal). Diez pacientes no tienen aún datos de CFM recogidos. Se identificaron 15 pacientes evaluables por CFM tratados con citarabina liposomal (mediana de 4 administraciones; rango 1-8). 10 pacientes (66,6%) negativizaron el LCR tras la primera administración y 4 (26,6%) tras la 2.ª. Un paciente (6,66%) no negativizó por CMF tras 4 administraciones, aunque sí por citología. Nueve pacientes presentaban algún síntoma neurológico al diagnóstico. Todos ellos tuvieron respuesta neurológica (71% completa, 29% parcial) tras el tratamiento con citarabina liposomal. 6 pacientes presentaron efectos secundarios: 4 cefaleas, 1 alteración troncocefálica, 1 aracnoiditis y déficit neurológico.

Conclusiones: La citarabina liposomal es eficaz para eliminar la infiltración linfomatosa en LCR evaluada mediante CFM. En este grupo de pacientes, la citarabina liposomal intratecal es bien tolerada, los efectos secundarios son poco frecuentes y generalmente leves.

UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON 18-FLUORODEOSIGLUCOSA (18-FDG-PET-TAC) PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD ÓSEA ASINTOMÁTICA EN LINFOMAS

PO-230

J. Pérez de Oteyza, D. García Belmonte, E. Panizo, A. Iglesias del Barrio, A. Arruga, L. García Cañamaque
 Servicio de Hematología y Medicina Nuclear. Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Universidad CEU San Pablo. Madrid

El estudio de extensión de los linfomas se ha realizado clásicamente mediante TAC corporal y biopsia de médula ósea. Sin embargo, la incorporación de la PET-TAC está modificando los patrones de actuación. La detección de enfermedad ósea en linfomas se podía llevar a cabo únicamente las pruebas de radiología convencional o RMN de lesiones sintomáticas, y mediante la biopsia medular. Nuestra hipótesis de trabajo sostiene que la PET-TAC podría detectar afectación ósea asintomática en pacientes sin lesiones radiológicas.

Objetivos: Estudiar mediante PET-TAC los patrones de afectación ósea en pacientes con linfoma y correlacionarlos con los datos de infiltración medular detectada por biopsia.

Pacientes y métodos: Se valoraron un total de 142 pacientes con linfoma atendidos en nuestro centro desde Abril de 2007 a Abril de 2010. De ellos en 92 casos se realizó el estudio de extensión inicial con PET-TAC y biopsia de médula ósea. El resto eran pacientes referidos de otros centros con estudios parciales o bien casos previamente tratados. Las biopsias de médula ósea realizadas en cresta iliaca se analizaron mediante citología, citometría, citogenética e histología con inmunohistoquímica.

Resultados: La PET/TAC mostró lesiones óseas con captación patológica del radiotrazador en 28 casos, lo que supone el 30% de los pacientes. La biopsia de médula ósea mostró infiltración en 17 pacientes (18%). De los 28 pacientes con PET ósea positiva, solamente 12 (43%) mostraron infiltración en la biopsia medular. Por el contrario, en 5 pacientes con infiltración medular constatada por biopsia, la PET, no mostró lesiones focales ni difusas. Los hallazgos de la PET ósea, motivaron un cambio de estadio en 16 (17%) de los pacientes estudiados, que pasaron a estadio IV.

Conclusiones: El empleo sistemático de PET-TAC en el estudio de extensión inicial en pacientes con linfoma, permite detectar enfermedad ósea asintomática que pasaría desapercibida con los estudios convencionales y que supone un cambio de estadio con posibles implicaciones pronósticas y/o terapéuticas. Nuestros resultados sugieren que la afectación ósea focal en linfomas es más frecuente que lo referido en las series clásicas, por lo que antes del empleo sistemático de la PET, su incidencia podría haber estado infravalorada.

VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CD44 EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN**PO-231**A. Ferrero¹, T. García-Cerecedo¹, A. Esquerda², X. Gómez-Arbores¹, V. Marco¹, A. Luaña¹, A. García¹, J. Sánchez², J. Maciá¹*Servicios de Hematología y Laboratorio Clínico, Universidad de Lleida. Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida*

Fundamento: El estudio de factores pronóstico en los linfomas no Hodgkin es importante para predecir la evolución de la enfermedad. Nuestro grupo ha podido demostrar previamente que una alta expresión de CD44 en las células linfomatosas se asocia a una menor remisión completa tras el tratamiento y menor supervivencia.

Método: En el año 2009 se diagnosticaron en nuestro Servicio 64 nuevos casos de linfoma no Hodgkin (51% difusos de célula grande B y 21% foliculares). De todos los pacientes se disponía de información clínico-biológica con demostrado valor pronóstico en los linfomas no Hodgkin.

En 56 pacientes, al diagnóstico se analizaron los valores séricos de CD44 soluble estándar humano por una técnica ELISA, realizando una detección cuantitativa (ng/ml). De ellos, 36 completaron el tratamiento y fueron evaluables en relación a la respuesta obtenida.

Resultados: En los 56 pacientes estudiados se observó una correlación entre los niveles séricos de CD44 elevados y la presencia de LDH y beta 2 microglobulina elevadas ($p=0,030$ y $p=0,001$ respectivamente). El valor medio de CD44 en los 39 pacientes con LDH normal fue de 403,77 y de 1118,29 en los 17 con LDH elevada. El valor medio de CD44 fue de 284,33 en los 18 pacientes con beta 2 microglobulina normal y de 785,27 en los 37 con beta 2 microglobulina elevada. Los pacientes que debutaron en un estadio avanzado de Ann Arbor (III-IV) o con un índice pronóstico internacional de alto riesgo (IPI intermedio-alto y alto), mostraron un valor medio de CD44 soluble en suero significativamente mayor ($p=0,019$ y $p=0,026$ respectivamente). El valor medio de CD44 en los 24 pacientes en estadio precoz fue de 380,13; y de 801,09 en los 32 en estadio avanzado. El valor medio de CD44 fue de 403,58 en los 40 pacientes con un IPI de bajo e intermedio-bajo riesgo y de 1163,44 en los 16 con un IPI de intermedio-alto y alto riesgo. Se pudo constatar que de los 36 pacientes que completaron el tratamiento, los que alcanzaron una remisión completa mostraron un valor medio de CD44 sérico significativamente menor que los que no la consiguieron ($p=0,002$). El valor medio de CD44 en los 27 pacientes que la alcanzaron fue de 454,11, y de 1007 en los 12 que no la alcanzaron.

Conclusión: En nuestro estudio hemos constatado que los niveles séricos elevados de CD44 al diagnóstico se correlacionan con datos clínicos y biológicos de mal pronóstico. También observamos que el valor sérico de CD44 soluble al diagnóstico es predictor de respuesta al tratamiento; los pacientes con unos niveles séricos de CD44 elevados presentan una probabilidad significativamente menor de alcanzar la remisión completa de la enfermedad tras el tratamiento.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA BIOPSIA MEDULAR EN EL DIAGNÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE? EXPERIENCIA EN NUESTRA INSTITUCIÓN DURANTE NUEVE AÑOS**PO-232**J.M. Raya, L. Morabito, S. Lakhwani, L.M. González del Castillo, T. Martín Santos, H. Álvarez Argüelles, M.L. Brito, L. Hernández Nieto
Servicios de Hematología y de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna (Tenerife)

Fundamentos: La citología estándar representa aún la herramienta más rápida en el diagnóstico de mieloma múltiple (MM), a pesar de la existencia de una variabilidad entre observadores. La biopsia de médula ósea (BMO) no tiene una indicación constante en el MM, pero tampoco son excepcionales las situaciones en las que es conveniente realizarla. Aquellos autores que defienden la realización inicial sistemática de BMO se basan en que ésta puede mostrar un grado de infiltración más extenso que el aspirado medular (AMO), y en que además es útil para diagnosticar MM fibróticos, "a priori" con peor pronóstico. Presentamos la experiencia en nuestro servicio en la realización de BMO en pacientes con sospecha de MM.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado retrospectivamente todos nuestros casos de gammapatía monoclonal con sospecha de MM entre Abril 2001 y Marzo 2010, y en cuántos fue necesaria la realización de BMO para establecer un diagnóstico. Recogimos en éstos últimos las principales características clínicas y analíticas: edad, sexo, motivo de consulta, datos del hemograma y del AMO iniciales, función renal y LDH, VSG, indicación de BMO, comparación del recuento de células plasmáticas (CP) en AMO y BMO, tipo morfológico de CP, patrón de afectación, existencia o no de fibrosis medular o amiloide, y rendimiento diagnóstico del procedimiento.

Resultados: De un total de 166 pacientes con sospecha de MM, el AMO fue concluyente en 143 (86%, edad $70,9 \pm 9,0$ años, relación varón/mujer de 1,2:1), mientras que en 23 casos (14%, edad $65,2 \pm 12,5$ años, VM 1,3:1) fue necesaria la realización de una BMO. Las indicaciones para BMO fueron: aspirado "blanco" (22%), aspirado valorable pero no concluyente (56%) y diagnóstico diferencial entre plasmocitoma solitario y MM (22%). El porcentaje de CP en el AMO inicial previo a la BMO fue en promedio de $9,2\% \pm 4,2\%$; en un 77% de pacientes con AMO valorable pero no concluyente, la plasmocitosis detectada por biopsia fue superior a la cuantificada en el AMO. De los 23 pacientes biopsiados, en 14 se estableció el diagnóstico definitivo de MM sintomático (61%), en cinco quedó el de plasmocitoma solitario (22%, es decir, todos los que tenían esta indicación para realizar BMO), tres mieloma quiescente o asintomático (13%) y uno GMSI (4%). En los pacientes con MM sintomático, un 36% mostró morfología plasmoblástica, un 21% patrón de afectación difuso, un 36% fibrosis medular significativa (aunque esta fibrosis coincidió con un AMO "blanco" sólo en tres pacientes, 14% de casos) y un solo paciente (7%) depósitos de amiloide. En todos aquellos pacientes con LDH sérica elevada (4/23, 17%) el diagnóstico apoyado por la BMO fue de MM sintomático.

Conclusiones: La BMO no es necesaria en el estudio diagnóstico del MM siempre que el AMO sea productivo; en caso contrario resulta imprescindible. En la presente serie, la BMO documentó el MM en más de la mitad de tales casos. Aproximadamente en un tercio de los pacientes biopsiados se detecta fibrosis significativa, si bien no siempre esta fibrosis fue causa de AMO "blanco". Finalmente, en un caso se detectaron depósitos de amiloide, supliendo a otras técnicas invasivas de detección de amiloidosis.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO EN EL AÑO 2009**PO-233**L. Albelo², A. Martínez¹, A. Marín¹, C. Panadero¹, M.D. Martínez¹, M. Martínez¹, Ll. García¹, A.M. García¹, R.M. Sirvent¹, V. Puertas², G.M. Varo², M.J. Valdés², M.A. Morales², J.C. Gómez¹*Servicios de Hematología y Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete*

El mieloma múltiple (MM) representa el 10% de las neoplasias hematológicas y su frecuencia parece estar aumentando en la población general. Esta patología se ve precedida en muchos casos por una entidad previa denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). El riesgo de progresión de una GMSI a un MM es de un 10% al año los primeros 5 años, un 3% al año en los 5 años siguientes y de 1% al año en los siguientes 10 años. Se ha podido identificar ciertas alteraciones citogenéticas que aumentan el riesgo de esta progresión, así como, de la agresividad y respuesta al tratamiento en el MM. Entre ellas destacan las que confieren un mal pronóstico como del 17p, del 13q, los reordenamientos del gen de la Ig H: t(4;14) y t(14;16) y cariotipos complejos. Los objetivos de nuestro estudio son: conocer la incidencias de estas alteraciones citogenéticas en los pacientes diagnosticados de una gammapatía monoclonal, ya sea una GMSI o un MM, e intentar establecer una relación entre la presencia de estas alteraciones y el estadio de la enfermedad.

Material y/o pacientes: Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de gammapatía monoclonal durante el año 2009, obteniendo los resultados del cariotipo y presencia de: del 17p, del 13q, t(4;14) y t(4;16) mediante la técnica de FISH, procedentes de muestra obtenida de aspirado de médula ósea. Se recogieron los datos pertenecientes a 38 pacientes, 19 MM, 18 GMSI y 1 plasmocitoma.

Resultados y conclusiones: Del total de pacientes, 10 (26.3%) mostraron alteraciones citogenéticas. Con MM 6 (31.6%) presentaron: 1 con t(4;14); 1 el cariotipo 46 XY, t(17;17); 1 el cariotipo 46 XY, del(6)(q22); 1 del 13q asociada al cariotipo 46 XX, del (6)(q21 q25), add(12 q24.3) y 3 cariotipos complejos:

- 55 XX, del 1, add(4q32),+5,+7,-6,+9,+15,+18,+19,+mar1,+mar2.
- 83 XXXX, i(1)(q10)x2, t(1;8)(p13;q24.3)x2, -3,-4,-10,-13,-14,-16,-18,-20,+21,+mar x2.
- 50XX, del(1)(p32),-3,-4,+5,add(6)(q24), add(8)(q24.3),+9, add(14)(q3),+15,+19, add(19)(q13).

Con GMSI 2 (11.1%) presentaron: 1 el cariotipo 46 XY, t(10;22)(q24;q13) y el otro el cariotipo 47 XY+8.

El paciente con plasmocitoma presentó el cariotipo: 46, X, t(X;1)(q21;q31). Los cariotipos complejos son las alteraciones citogenéticas que con más frecuencia presentaron nuestros pacientes.

Las alteraciones citogenéticas son más frecuentes en estadios avanzados (31.6% de los MM) que en estadios previos (11.1% de las GMSI).

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

AMILOIDOSIS AL: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

J.J. Alonso Alonso, J.G. Barreiro García, M.ª A. Cánovas Fernández
Hospital de Cruces. Osakidetza. UPV. Baracaldo (Vizcaya)

PO-234

Fundamento y objetivo: La afectación orgánica por amiloidosis AL es muy variable y la comorbilidad existente puede modificar los resultados del tratamiento según la población de extracción de los pacientes. Nos proponemos conocer la presentación clínica y respuesta al tratamiento en un servicio de Medicina Interna de la amiloidosis AL primaria (ALP) o asociada a neoplasias linfoides B (NLB).

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en nuestro servicio (1988-2008) de ALP o asociada a NLB. Criterios diagnósticos: demostración de amiloide, clonalidad B y exclusión de otras etiologías. Se compara afectación orgánica, respuesta al tratamiento y supervivencia entre los dos subtipos. Métodos estadísticos: chi2, t de Student, tablas de supervivencia de Kaplan-Meier y log-rank test.

Resultados: Se incluyen 52 pacientes (31 hombres, 21 mujeres); edad mediana: 67 años (31-82); 36 ALP y 16 asociadas a NLB (14 mieloma múltiple; 2 leucemia linfocítica crónica). La mediana del tiempo de observación ha sido 4.3 años en los vivos y 1.1 en los fallecidos. No presentaron clínica relevante durante el tiempo de observación nueve pacientes (17%); cuatro (8%) se diagnosticaron en situación terminal. Afectación sintomática de órganos en los pacientes: renal en 32 (63%), cardíaca en 58%, digestiva en 42%, neurológica en 42%; dos o más órganos afectados en 36 pacientes (69%). Biopsias positivas para amiloide (% de pacientes): grasa abdominal (54), riñón (21), recto (17), corazón (6), médula ósea (6), otras localizaciones(23). Clonalidad kappa en 33% y lambda en 67%. 34 pacientes fueron valorables para respuesta: melfalan-prednisona fue el primer tratamiento más frecuente (59%); en cinco pacientes se utilizó autotrasplante de precursores hemopoyéticos (doble en uno). Se obtuvo respuesta hematológica completa (con alguno de los tratamientos aplicados a cada paciente) en 6 (20%) y parcial en 7(23%). La respuesta de órganos fue parcial en 23% y estabilización en 21%. En ALP fue superior la media de órganos afectados (2.4 por paciente frente a 1.8; p:0.058) y menor la de pautas de tratamiento aplicadas(1.7 versus 2.6; p:0.08). La mediana de supervivencia global fue de 2.1 años. No se han encontrado diferencias significativas entre los dos subtipos de AL en relación con grado de respuesta hematológica u orgánica ni en la supervivencia.

Conclusión: La presentación clínica y evolución de la amiloidosis AL es heterogénea respecto a severidad, con amplia variación en la supervivencia. La respuesta a los tratamientos disponibles ha sido baja, sin encontrar diferencias entre los dos subtipos de amiloidosis (ALP o asociada a NLB).

ANÁLISIS DEL NÚMERO DE CICLOS DE VMP ADMINISTRADOS COMO TRATAMIENTO DE INICIO DE UNA POBLACIÓN CON MIELOMA MÚLTIPLE DE EDAD AVANZADA

E. Gutiérrez Gamarra, D. de Miguel, A.B. Santos, C. Calle, A. Ibáñez, M.C. Jarilla, M.J. Bustos Medina, L.F. Casado
Grupo Clínico de la Sociedad de Casilla-La Mancha de Hematología y Hemoterapia (SCMHH)

PO-236

Introducción: El estudio internacional VISTA demostró la superioridad de la combinación bortezomib, melfalan y prednisona (VMP) a la de melfalan prednisona en pacientes con MM no candidatos a trasplante de médula ósea (dosis de bortezomib previstas 52). Posteriormente el grupo PETHEMA optimizó los resultados al mantener las mismas tasas de respuesta en este grupo de pacientes mediante la administración del bortezomib de forma semanal (dosis de bortezomib previstas 28). Intentamos estudiar la aplicabilidad de ambos esquemas en la práctica diaria, fuera de los ensayos clínicos, en un grupo de pacientes de edad avanzada con MM en primera línea tratados en los hospitales de la SCMHH. Estudiamos las tasas de respuesta, las dosis y ciclos administradas y la eficacia.

Pacientes y métodos: Analizamos los resultados obtenidos en 29 pacientes diagnosticados de MM y que iniciaron tratamiento con VMP durante el año 2009-2010. Analizamos las características clínicas, los ciclos y dosis recibidas y las tasas de respuesta. Se consideraron ciclos bisemanales (2 dosis de bortezomib semanales durante 2 semanas consecutivas) y semanales (4 dosis de bortezomib semanalmente).

Resultados: Todos los pacientes recibieron VMP como primera línea. Todos los pacientes recibieron melfalan 9mg/m² y prednisona 60 mg/m² (días 1-4) (cuatro pacientes recibieron dexametasona 40 mg/día). La mediana de edad al iniciar el tratamiento fue de 76 años(rango 59-88). En el momento del diagnóstico los pacientes presentaban las siguientes características ISS (I=24%, II=21%, III=55%), estadios D-S (I-AB=13%, II-A=34%, II-B=3%, III-A=38%, III-B=14%). Las dosis totales de bortezomib administradas fueron: mediana de 25 dosis (con una mediana de 2 ciclos bisemanales y 1 ciclo semanal). La dosis media tolerada fue de 1mg/m² en 8 pacientes (27%) y de 1,3 mg/m² en 21 (63%). Únicamente dos pacientes discontinuaron de forma prematura por toxicidad (neuropatía periférica severa). La tasa de respuesta objetiva fue del 79% (2 RC, 7 MBRP, 14 RP). La mediana hasta alcanzar la mejor respuesta fue de 3,5 meses. No encontramos diferencias en las respuestas entre los pacientes menores y mayores de 75 años (11/13 vs. 12/16, p=0,5). Las dosis de bortezomib recibidas y las respuestas fueron: • Menos de 12 dosis 8 p. Res. Obj. 5/8 (63%) • Entre 12-23 6 p. Res. Obj. 3/6 (50%) • Entre 24-40 12 p. Res. Obj. 100% • Más de 40 3 p. Res. Obj. 100%. Encontramos diferencias significativas en la tasa de Res. Obj. entre los pacientes que no recibieron al menos 24 dosis de bortezomib y los que recibieron más (8/14 vs. 15/15 p=0,004). Durante el seguimiento 4 pacientes progresaron con una mediana de 9 meses y 4 pacientes fallecieron de forma temprana.

Conclusiones: 1. VMP es un esquema que se puede emplear sin grandes dificultades en una población de edad muy avanzada. 2. La mayoría de los pacientes recibieron la dosis de 1,3 mg/m² aunque el número total de ciclos administrados fue inferior al previsto. 3. Las tasas de respuesta alcanzadas fueron similares a las obtenidas en los ensayos clínicos (VISTA O PETHEMA). 4. Los pacientes que recibieron menos de 24 dosis de bortezomib, obtuvieron menores tasas de respuesta.

ANÁLISIS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE BORTEZOMIB-MELFALÁN-PREDNISONA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

R. García-Sánchez², L. Entrena¹, A. Sánchez-Crespo², A. Hernández², M. Casanova², M. Anguita², A. Pascual², M.C. Galán², A. Bailén², M. Almagro², S. Durán², S. del Castillo²

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria. ²Málaga. ³Hospital de Torrecárdenas. ⁴Alicante. ⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ⁶Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). ⁷Hospital de Jaén. ⁸Hospital de Úbeda (Jaén). ⁹Hospital de Antequera (Málaga). ¹⁰Hospital Regional Carlos Haya (Málaga)

PO-235

Fundamentos: Clásicamente el tratamiento estándar del mieloma múltiple (MM) en los pacientes no candidatos a trasplante ha sido Melfalan-Prednisona. En los últimos años han aparecido nuevos agentes que han demostrado superioridad en cuanto al índice de respuestas y a la supervivencia, con buena tolerancia y con posibilidad de combinación con la quimioterapia convencional. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del esquema Bortezomib-Melfalan-Prednisona (VMP) como tratamiento de primera línea en pacientes con MM no subsidiarios de terapias agresivas.

Pacientes y método: Analizamos 51 pacientes procedentes de 8 centros de Andalucía Oriental, desde Julio de 2007 a Mayo de 2010, tratados con 9 ciclos de 6 semanas de VMP: Bortezomib (1,3 mg/m² días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32, ciclos 1-4 y días 1, 8, 22 y 29, ciclos 5-9), asociado a Melfalan (9mg/m²) y Prednisona (60mg/m²) días 1-4, ciclos 1-9, durante un total de 49 semanas. La mediana de edad fue de 71 años (59-90) siendo 20 varones (39%). Las características de la enfermedad al diagnóstico se muestran en la tabla 1. La respuesta al tratamiento fue evaluada de acuerdo con los criterios del European Group for Blood and Marrow (EBMT) y los efectos adversos según la escala del National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Event, versión 3.0.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 8 meses (1-19), la respuesta fue valorada en 34 pacientes tras haber recibido una mediana de 3 ciclos (rango 1-9). La tasa global de respuestas fue del 91% (29% RC, 62% RP) con 6% EE y 3% progresión. Actualmente 27 pacientes continúan el tratamiento. El perfil de toxicidad se evaluó en todos los pacientes. Los efectos adversos grado 3-4 observados fueron: neutropenia (10%), anemia (4%), trombocitopenia (6%), síntomas gastrointestinales (10%). La neuropatía periférica sensorial se observó en un 39%, incluyendo un 10% grado 1, 19% grado 2 y 10% grado 3. Un 10% presentó infección por VVZ. El 41% precisó ajuste de dosis de Bortezomib, 25% de Melfalan y 4% de Prednisona. Catorce pacientes discontinuaron el tratamiento (3 por abandono voluntario, 9 por toxicidad, 1 por problemas de accesibilidad y 1 por progresión). La supervivencia global fue del 90%. La mediana de supervivencia y el tiempo hasta la progresión no se ha alcanzado.

Conclusiones: El esquema VMP puede ser considerado como una buena opción terapéutica en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a tratamientos agresivos, dada su eficacia y buena tolerancia. Nuestros resultados son similares a lo descrito en estudios previos, necesitando un mayor seguimiento para su confirmación.

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico

| | |
|--|----|
| Edad (%) | |
| <75 años | 68 |
| 75 o >75 años | 32 |
| Sexo (%) | |
| Femenino | 61 |
| Masculino | 39 |
| Tipos de MM (%) | |
| IgG | 69 |
| IgA | 25 |
| Cadenas ligeras | 6 |
| International Staging System stage (%) | |
| I | 31 |
| II | 45 |
| III | 24 |
| ECOG (%) | |
| 0 | 31 |
| 1 | 41 |
| 2 | 14 |
| 3 | 12 |
| 4 | 2 |
| Mediana de plasmáticas en médula (%) | 21 |
| Alteraciones genéticas (%) | |
| Citogenética Convencional | 10 |
| FISH | 16 |
| Plasmocitomas (%) | 20 |
| Lesiones óseas (%) | 67 |
| Creatinina (%) | |
| <2 | 86 |
| 2 o >2 | 14 |

ANÁLISIS DEL POTENCIAL SINÉRGICO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE DOS AGENTES INMUNOMODULADORES (LENALIDOMIDA Y POMALIDOMIDA) EN COMBINACIÓN CON DEXAMETASONA

D. Fernández Lázaro¹, E.M. Ocio^{1,2}, N. Gutiérrez², M. Garayoa¹, J.L.García¹, L. González¹, J.L. García¹, A. Pandiella¹, J.F. San Miguel^{1,2}

¹Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC-CSIC. Universidad de Salamanca. ²Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

PO-237

Introducción: Hemos comparado dos combinaciones basadas en dos IMiDs diferentes (lenalidomida y pomalidomida) con dexametasona en términos de mecanismo de acción y potencial sinergismo con otros agentes antimieloma.

Material y métodos: En la línea celular MM1S se realizaron técnicas de MTT, análisis ciclo celular y estudio de apoptosis por citometría de flujo, pérdida de potencial de membrana mitocondrial mediante DIOC6. Asimismo se realizaron experimentos de co-cultivo con células de estroma de la médula ósea, experimentos de Western-Blot, estudios de análisis genético mediante arrays de expresión y de metilación. Por último se estudio la eficacia ex vivo en muestras de pacientes con MM. La cuantificación del sinergismo se usó software Calcsyn.

Resultados: Ambas combinaciones, lenalidomida+dexametasona (LD) y pomalidomida+dexametasona (PD), mostraron índices de combinación inferiores a 0,1, que indican un sinergismo muy elevado. Estos resultados se reprodujeron también ex vivo en células procedentes de 10 pacientes con MM, con una eficacia superior para las combinaciones con pomalidomida. Además, ambas combinación vencieron la resistencia conferida por micromedioambiente en células MM1S co-cultivadas con células estromales. Respecto al mecanismo de acción, ambos fármacos indujeron una parada en la fase G0/G1 del ciclo celular y disminución de la fase de G2M, más acentuada a partir de los 3 días de tratamiento. Este efecto se asoció a un incremento de los niveles de p21 y p16 analizados mediante WB, que fue más evidente en la combinación con pomalidomida. También se observó un sinergismo en la inducción. Este efecto sinérgico puede ser debido a la activación simultánea de las dos cascadas apoptóticas, ya que dexametasona indujo el procesamiento de caspasa 9 (vía intrínseca) mientras que los IMiDs activaron fundamentalmente la caspasa 8 (vía extrínseca). Sin embargo, en las combinaciones, LD y PD, ambas vías estaban activadas. Tanto LD como PD provocaron una pérdida de potencia de membrana del doble que los tratamientos simples a 5 días de tratamiento, lo que apoya la activación de la vía intrínseca de la apoptosis. Las triples combinaciones in vitro con bedamustina, mafosfamida, melfalan, bortezomib y doxorubicina mostraron potenciación en todas ellas y siendo mayor la potenciación en las combinaciones de pomalidomida. Actualmente se están analizando los resultados de los cambios en el perfil de expresión génica y en el patrón de metilación.

Conclusiones: Existe un claro sinergismo biológico de dexametasona con los dos IMiDs analizados, lo que soporta su uso en combinación en el tratamiento con MM, al menos en las fases de tratamiento en que es necesaria una actividad citotóxica importante.

APORTACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CUERPO ENTERO Y CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS EN LA SERIE ÓSEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. RESULTADOS DE LOS 10 ÚLTIMOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO **PO-238**

E. Prieto, E. Fontoira, J.L. López Lorenzo, C. Soto, E. Vizcarra, R. Mata, M.A. Pérez Sáez, S. Sánchez Fernández, C. Miranda, C.L. Gorcea, P. Llamas
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: El estudio de la afectación ósea en pacientes con MiELOMA múltiple (MM) es necesario para el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. Hasta ahora disponemos de la serie ósea Rx que nos informa de las lesiones osteolíticas y/o osteoporosis. Ahora disponemos de la Resonancia Magnética (RM), de cuerpo entero ó centrada en columna que nos aporta mas sensibilidad y detecta lesiones mas tempranas; muy útil en algunas localizaciones con posibles complicaciones neurológicas graves. Tanto el grado de afectación como el patrón de la misma (focal, mixto ó difuso) tienen importancia pronóstica. Un aspecto novedoso es que nos permite evaluar la respuesta al tratamiento, algo hasta ahora imposible con la Rx convencional. Inconvenientes de esta técnica son la menor disponibilidad, su alto coste y la menor experiencia, en general, de los médicos no radiólogos en la interpretación de sus hallazgos.

Pacientes: Se han evaluado los últimos 10 casos de mieloma múltiple diagnosticados en nuestro centro. A todos se les ha realizado además del estudio analítico convencional, médula ósea, citogenética, citometría y estudios de imagen con una RM de cuerpo entero y una serie Rx ósea.

Resultados: Edad media: 66 años, 7 mujeres y 3 varones. Tipo inmunológico: 8 IgG, 1 IgA, 1 Bence Jones. La mayoría son estadios avanzados (Durie: 8/10 estadios III, ISS 4/10 estadio III). La RM mostró alteraciones en 9/10 casos a diferencia de la serie ósea que fue normal en 3/10. La RM mostró mayor afectación que la serie ósea en todos los casos, destacando además el hallazgo de lesiones importantes en forma de grandes tumores (plasmocitomas) en localizaciones potencialmente graves por el compromiso neurológico afectando a cuerpos vertebrales o pedículos de los mismos, y subsidiarias por tanto de tratamiento local con radioterapia. El patrón predominante ha sido el multifocal (4/10). Otros 2/10 casos presentaban patrón difuso y otros 2/10 patrón mixto. Es de destacar que los 2 casos con patrón difuso y afectación severa de la médula ósea según el patrón de la RM no mostraban tampoco lesiones en la serie ósea.

Hemos tenido ocasión de comprobar como en los casos con buena respuesta al tratamiento, incluyendo un caso de respuesta completa se normaliza la RM.

Conclusión: A la vista de los resultados creemos necesario evaluar a estos enfermos con RM ósea al diagnóstico, aunque quizá con el complemento de una serie ósea que es de rápida realización, y bajo coste. Especialmente útil para localizaciones sobre todo en columna con posibles complicaciones neurológicas que requieren de una actuación urgente. Muy útil también en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

COMPARATIVA DE LA EFICACIA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB ASOCIADO A DEXAMETASONA FRENTE A LOS CICLOS VBCMP/VBAD EN PACIENTES CON MIELOMA MENORES DE 70 AÑOS **PO-240**

M.E. González¹, A.P. González¹, M. Carbajales², C. Fernández¹, V. Robles¹, J. Contesti¹, C. Palicio¹, E. Erija¹, C. Calzón²
Servicios de ¹Hematología y ²Farmacia. Hospital de Cabuñes. Gijón (Asturias)

Fundamentos y objetivos: Pretendemos evaluar la eficacia y toxicidad del tratamiento de bortezomib-dexametasona (BD) y de los ciclos de VCMP/VBAD en pacientes candidatos al trasplante (TASPE) durante un periodo de seis años.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes diagnosticados en nuestro centro de MM, que han recibido al menos un ciclo BD ó VCMP/VBAD durante el periodo marzo 2004-marzo 2010. Total de 43 pacientes (21H/22M), edad media de 58 años (35-72). La distribución por grupos de tratamiento queda reflejada en la tabla:

Resultados: La respuesta se evaluó según los criterios del Grupo Internacional MM (IMWG). El ciclo de máxima respuesta fue BD 5 (1-8) y VCMP/VBAD 4 (2-7). La mediana de ciclos recibidos fue: BD 6 (5-9) y VCMP/VBAD 6 (1-8) y las respuestas obtenidas en cada grupo fueron: 1) BD: RC1; VGPR9; RP4; SD0; PD2; 2) VCMP/VBAD: RC1; VGPR7; RP11; SD1; PD6 y abandono de tratamiento 1 por toxicidad digestiva. Reducción de dosis: BD 8 casos (5 neuropatía; 3gastrointestinal). Las dosis se redujeron a 1mg/m² en 4 pacientes, a 0,7mg/m² en otros 3 y el tratamiento fue suspendido temporalmente en uno por un ileo paralítico; VCMP/VBAD 3 (2 neurotoxicidad; 1 gastrointestinal suspendiéndose el tratamiento). La toxicidad evaluable en los diferentes casos fue: a) hematológica ≥ grado 2 BD 6,25% (1 paciente) y VCMP/VBAD 48,14% (13 pacientes); b) neurotoxicidad ≥ grado 2 BD 50% y VCMP/VBAD 31,25%; c) Gastrointestinal ≥ grado 2 BD 43,75% y VCMP/VBAD 30,76%. Se describieron 10 casos de infecciones en cada grupo, pudiendo documentarse en el brazo BD 4 casos: 1-Gram-negativa anaerobia (E. coli); 2-Virus Herpes (no profilaxis con aciclovir); 1-micosis-cándida; VCMP/VBAD 9 casos: 6 Gram-negativos anaerobios (E. coli, Klebsiella, Pseudomona); 2-Gram-positivo aerobio (neumococo); 1-Gram-positivo anaerobio (clostridium). Profilaxis BD con aciclovir 68,75% y VCMP/VBAD recibieron FSC-G 78% y EPO 45%. Los que recibieron TASPE fueron BD 6 casos, 2 pendientes y VCMP/VBAD 12 casos. Tiempo (meses) hasta nuevo tratamiento BD 8 (2-17) y VCMP/VBAD 12 (1-40).

Conclusiones: Los resultados de la comparativa de nuestra serie de BD frente a VCMP/VBAD ofrecen una eficacia y seguridad similar (tipo de respuesta, duración, infecciones asociadas), observando una tendencia a obtener mejores respuestas el tratamiento del brazo que recibe BD. Destaca la neurotoxicidad en el grupo de BD, siendo la causa fundamental de reducción de dosis sin haberse suspendido nunca definitivamente, frente a la toxicidad hematológica descrita en el brazo VCMP/VBAD, necesitando en un alto número de casos tratamiento de soporte (EPO/FSC-G).

| | Bortezomib/dexa (BD) | VCMP/VBAD |
|----------------------------------|---------------------------------------|--|
| Edad media (años) | 59 | 57 |
| Sexo | 8H/8M | 13H/14M |
| Total de casos | 16 | 27 |
| Subtipos (casos) | IgGK8; B1L3; IgGL2; IgAL2; IgAK1 | IgGK15; B1L4; IgGL4; IgAK2; No secretor 2 |
| ISS (estadios) | E1: 4 E2: 7 E3: 5 | E1: 9 E2: 11 E3: 7 |
| ECOG (escala) | E0: 2 E1: 10 E2: 4 E3 yE4: 0 | E0: 10 E1: 9 E2: 7 E3: 1 E4: 0 |
| CM (componente monoclonal gr/dl) | 40 | 49 |
| Tratamientos previos | 7 casos | 2 casos |

BANDAS OLIGOCLONALES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RESPUESTA COMPLETA TRAS TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN: ASOCIACIÓN CON USO DE NUEVOS AGENTES **PO-239**

C. Fernández de Larrea, N. Tovar, M.T. Cibeira, J.I. Aróstegui, L. Rosiñol, M. Elena, X. Filella, Jordi Yagüe, Joan Bladé
Servicios de Hematología, Inmunología y Bioquímica. Hospital Clínic. Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona

Fundamentos: La aparición de bandas oligoclonales es un evento bien establecido en pacientes con mieloma múltiple (MM) tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Estos patrones de inmunofijación atípica están asociados a buen pronóstico, probablemente debido a una respuesta inmune más intensa. Las bandas oligoclonales pueden aparecer con el uso de nuevos fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida, pero su prevalencia con otros tratamientos de inducción no ha sido estudiado.

Objetivos: Determinar la prevalencia de bandas oligoclonales en suero y/o orina de pacientes con MM en respuesta completa tras tratamiento de primera línea con agentes citotóxicos o esquemas de inducción incorporando nuevos fármacos.

Métodos y pacientes: Se estudiaron 33 pacientes (15M/18F; edad mediana al diagnóstico de 59 años; rango 25 a 89) con MM en respuesta completa tras diferentes regímenes de inducción. Se recogieron los datos iniciales clínicos y de laboratorio, tratamiento y seguimiento. Se definió una banda oligoclonal como la presencia de una banda monoclonal en suero u orina de isotipo de cadena ligera o pesada diferente con respecto a la banda original al diagnóstico del MM.

Resultados: Los datos iniciales de clínica y laboratorio según los esquemas de inducción se muestran en la Tabla 1. Dieciocho pacientes (54,5%) recibieron tratamiento con terapia convencional y 15 con nuevos agentes (45,5%). En el último grupo, el esquema de tratamiento se basó en combinaciones con glucocorticoides y lenalidomida (26,7%), talidomida (26,7%), bortezomib (33,3%) o bortezomib más talidomida (13,3%). En la serie global, 11 de los 33 pacientes (33,3%) presentaron una banda oligoclonal. En el grupo tratado con fármacos citotóxicos, la prevalencia de bandas oligoclonales fue de 11,1% (2 pacientes); ambos habían sido tratados con ciclofosfamida y dexametasona. En contraste, 9 de los 15 pacientes (60%) tratados con nuevos fármacos presentaron bandas oligoclonales en suero y/o orina (p=0,003).

Conclusiones: Este estudio constituye la primera observación de que existe una frecuencia significativamente diferente de bandas oligoclonales en pacientes con MM en RC tras tratamiento convencional en comparación con esquemas de inducción que incorporan nuevos agentes. Esta diferencia probablemente se debe a la reconstitución inmune más intensa debido al efecto de los nuevos fármacos. Sin embargo, el impacto pronóstico de la presencia de dichas bandas tras el tratamiento de inducción es todavía desconocido.

| Variable | Grupo total (n=33) | Grupo fármacos citotóxicos (n=18) | Grupo de nuevos fármacos (n=15) |
|------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Edad mediana [años (rango)] | 59 (25-89) | 58 (25-89) | 61 (47-79) |
| Hombre/Mujer | 15/18 | 8/10 | 7/8 |
| Isotipo de cadena pesada (%) | | | |
| IgG | 27,3 | 16,7 | 40 |
| IgA | 27,3 | 27,8 | 26,7 |
| Sólo cadena ligera | 30,3 | 33,9 | 20 |
| IgD | 12,1 | 16,7 | 6,7 |
| IgM | 3 | 0 | 6,7 |
| Isotipo de cadena ligera (%) | | | |
| κ | 48,5 | 50 | 66,7 |
| λ | 51,5 | 50 | 33,3 |

DESARROLLO DE PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES EN AUSENCIA DE PROGRESIÓN SISTÉMICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON LENALIDOMIDA **PO-241**

M. Malo, L. Palomera, S. Valle, V. Dourdil, I. Izquierdo, M. Paricio, C. González, E. Bonafonte, M.T. Olave, G. Azaceta, M. Gutiérrez
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: Las recaídas extramedulares en la evolución del mieloma múltiple (MM) son infrecuentes. Sin embargo últimamente se observa un aumento de su incidencia en pacientes tratados con los nuevos agentes (Talidomida, Bortezomib). Suelen ser recaídas muy agresivas y en localizaciones atípicas, con mala respuesta a tratamientos de rescate. Con Lenalidomida hay menos experiencia. Presentamos 4 casos en tratamiento con Lenalidomida.

Pacientes: C1: Varón 59 años MM IgA λ , IIIA, ISS:III (Hb:8,4 g/dL, CM 5,9 g/dL) (9/10/2005). 3 VAD+Bortezomib con VGPR. Autotrasplante con RC. Mantenimiento con Interferón. 1ª recaída (15/11/07) plasmocitoma orbitario con reparación del CM, tratado con Bortezomib+Dexa. 2ª recaída con CM de 2,5 g/dL e IR (acl. Cr 32 mL/min) (10/7/08). Inicia Lenalidomida 10 mg+Dexa, con RC al 5º ciclo. Tras 10º reparación del CM, con m. ósea normal, ictericia y dolor abdominal. Plasmocitoma preauricular. TAC: masa abdominal, pleural y pulmonar. PAAF: compatible con afectación plasmablastica. Tratamiento con Bortezomib/Caelyx/MP sin respuesta. C2: Varón 74 años MM IgA λ , IIIB, ISS: III (Hb: 7,7 g/dL, creatinina: 2,9 mg/dL, CM: 3,2 g/dL con eliminación urinaria de 14g/24h). Inicia MPV (10/6/08), presentando tras 2º ciclo RP (CM 0,8 g/dL) con ileo paralítico. Al 7º ciclo Lenalidomida 10 mg+Dexa. Al iniciar 9º pérdida RC y aparición de plasmocitomas pleurales y derrame. Se trata con VAMP/TaCydex, con excelente respuesta tras 1º ciclo. Al comenzar 5º ciclo reaparición plasmocitomas, derrame pleural y exitus. C3: mujer 55 años MM IgA λ oligosecretor (Hb: 9,9 g/dL, CM: 0,06 g/dL, ratio κ/λ: 0,02, 28% plasmáticas, afectación ósea). Se trata con Bortezomib+Dexa y Zoledrónicox8 con RP (IF-, plasmáticas 5%, ratio κ/λ: 0,01). Inicia Lenalidomida 25+Dexa. Tras 2 ciclos progresa con plasmocitomas (masa glútea sobre superficie de músculo iliaco y pared dorsal). Se trató con VAMP y Bendamustina con evolución desfavorable. C4: Mujer 78 años MM IgA λ , IIIB, ISS:III, tratada con VTD. Resultado RP. Después MP con RC tras 6 ciclos. 1ª recaída tratada con MPx6 con RP. 2ª recaída tratada con Lenalidomida 25+Dexa, con nRC (IF+) tras 2 ciclos. Tras 8º ciclo, y en nRC, presenta plasmocitoma en calota. Se trata con radioterapia. Sigue con Lenalidomida 10 mg.

Conclusiones: Se comprueba una alta tasa de recaídas muy atípicas y de alta agresividad en pacientes tratados con nuevos agentes. La causa es incierta, pero este patrón sugiere presencia de clones de células plasmáticas extramedulares que escapan del efecto sistémico en el microambiente medular típico de estos fármacos. Se aconseja estrecho seguimiento con técnicas de imagen en estos pacientes que alcanzan RC.

EFICACIA DE LA PREGABALINA COMO PROFILAXIS DE LA NEUROPATÍA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON BORTEZOMIB

PO-242

G. Ferrer¹, Y. González¹, N. Quer², S. Guerra², L. Eliceigui¹, R. Coll¹, S. Gardella¹, J.M. Roncero¹, D. Gallardo¹
¹Servicio de Hematología Clínica. ICO. ²Unidad de Farmacia Oncológica. ICO. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona

Introducción: La NP con frecuencia es dosis limitante con Btz. No disponemos de agentes neuroprofilácticos que permitan prevenirla y asegurar dosis antitumorales eficaces. Diversos estudios han demostrado una reducción de la analgesia postoperatoria utilizando la pregabalina antes de la intervención quirúrgica. La pregabalina es una opción en el tratamiento sintomático de la NP causada por Btz, pero se desconoce su papel cuando se utiliza en la profilaxis de la NP.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la pregabalina utilizada profilácticamente para prevenir o reducir la intensidad de la NP causada por Btz.

Material y métodos: Entre septiembre/2006 y enero/2010 se realizó un estudio retrospectivo de 17 pacientes que habían recibido tratamiento con Btz y profilaxis de la NP con pregabalina (75 mg/12 horas). Edad media de 67 años (56-76). Un 53% eran mujeres y un 47% hombres. En el 70,6% se trató de un MM tipo IgG, 11,8% IgA, 5,8% IgM y 11,8% fue Bence-Jones. Recibieron Btz en 1ª línea 6 casos (35,3%), en 1ª recaída en 10 (58,8%), y uno como tercera línea (5,9%). Un 53% (9/17) habían recibido previamente tratamientos neurotóxicos (8 vincristina, 1 talidomida). El 70,6% (12/17) presentaban comorbilidades (DM, HTA, Insuficiencia Renal).

Resultados: Globalmente, 5 pacientes (29,4%) desarrollaron NP. Ésta apareció al cabo de una media de 4 ciclos (1-10) de Btz. La media de inicio de la NP fue de 83 días (14-157). En el 80% de los casos (4/5) la NP fue de grado 1-2 y tan solo hubo 1 caso de grado 3. No se observó NP grado 4. En el 80% de los casos se redujo la dosis de Btz y en un 20% fue necesario discontinuarlo (1 paciente con NP grado 3). El 100% de las NP grado 1-2 se resolvieron. La respuesta del MM al tratamiento fue: 2 (11,8%) remisión completa (RC), 3 (17,6%) RCn, 5 (29,4%) respuesta parcial, 1 (5,9%) no respuesta, 6 (35,3%) progresión. La tasa global de respuesta fue del 58,8%.

Conclusión: La incidencia global de NP fue del 29,4% y de estos casos un 20% fue de grado 3, frecuencia inferior a la referida en la literatura (del 35%). No hubo NP grado 4. Este estudio sugiere que la pregabalina profiláctica podría prevenir o reducir la NP por Btz. Serían necesarios estudios prospectivos con un número mayor de pacientes para confirmar estos resultados.

ELEVADA INCIDENCIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN EL ENTORNO DE INSTALACIONES INDUSTRIALES EN EL NOROESTE DE ESPAÑA

PO-244

J.A. Rodríguez-García¹, M.A. Rodríguez-García¹, J. Galende², V. Martínez¹, L. Villalobos¹, F. Ramos¹
¹Servicio de Hematología. Hospital de León. León.
²Servicio de Hematología. Hospital El Bierzo. Ponferrada (León)

La etiología del mieloma múltiple (MM) es aún incierta: Junto a la predisposición familiar y la estimulación crónica inmune (trastornos autoinmunes, procesos crónicos e infecciones víricas o bacterianas), se ha relacionado con la exposición crónica a radiaciones ionizantes, amianto, hidrocarburos aromáticos, fertilizantes, pesticidas, benceno y pinturas. También con el consumo de tabaco, atribuyéndose al alcohol cierto efecto protector. El Bierzo (León), con una población de 146.872 habitantes, es una de las zonas más industrializadas del noroeste de España: minería de carbón, dos centrales térmicas (entre ellas la segunda mayor del país), industria siderometalúrgica y una fábrica de cementos). Tiene además uno de los mayores conglomerados de líneas de alta tensión eléctrica (>400 Kv) del territorio nacional y altos índices de radiación natural gamma. Ante la impresión de que la incidencia de algunas neoplasias hematopoyéticas era elevada, diseñamos un estudio observacional durante 6 años con los siguientes objetivos: i) Conocer su incidencia real y compararla con otros estudios, ii) efectuar un análisis de asociación cruzada buscando posibles factores etiológicos (Rho Spearman y U de Mann-Whitney). Se diagnosticaron 57 casos de mieloma múltiple. Los porcentajes de fumadores (28,07%), exposición a tóxicos profesionales (8,77%), antecedentes personales de neoplasia (12,28%) y antecedentes familiares de neoplasia hematológica (15,8%) fueron similares en todos los casos a la población de referencia y a otros estudios. La incidencia global ajustada por edad a la población mundial se situó en 3,06 casos/100.000 habitantes-año (3,67 en varones y 2,47 en mujeres); similares a las medias española y de los países de nuestro entorno, aunque muy superiores a la media mundial, especialmente en el sexo femenino. En el análisis de asociación cruzada, detectamos una correlación negativa entre la incidencia de MM con la distancia aérea a la central térmica (CT) más próxima (p=0,09). Ésta es superior en los municipios a <7,5 Km. de CT (7,12 vs 2,76; p=0,010) y a menos de 5 Km. del centro del conglomerado de líneas de alta tensión eléctrica (10,42 vs 2,93; p=0,027), comprobándose un fenómeno de interacción entre ambas al ser más alta en las poblaciones próximas de forma simultánea a ambos puntos (X²=10,830; p=0,004).

Conclusiones: 1.- Aunque la incidencia global de MM en El Bierzo es similar a la media de nuestro entorno, no es homogénea dentro de la comarca. 2.- Ni los antecedentes de neoplasia, ni la exposición individual a tóxicos son suficientes para justificarlo. El elevado nivel de contaminación del aire y los altos índices de radiación electromagnética y natural parecen factores contribuyentes. 3.- Residir a menos de 7,5 Km. de una central térmica o en el entorno de la red de alta tensión eléctrica parece suponer un mayor riesgo de desarrollar un MM; teniendo la proximidad simultánea a ambas un efecto sinérgico. 4.- Consideramos que el origen está en la emisión de a-benzopireno, un hidrocarburo aromático derivado de la combustión a altas temperaturas con alto potencial carcinógeno, junto a la emisión de radiaciones ionizantes.

EL TRATAMIENTO HIPOMETILANTE CON AZACITIDINA INDUCE RESPUESTA CLÍNICA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

PO-243

L. García, M. Berenguer Piqueras, V. Cabañas Périeres, F. Labbadia
 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Fundamentos: Azacitidina (AZA), fármaco hipometilante aprobado en Europa (diciembre 2008) para tratar síndromes mielodisplásicos (SMD), ha demostrado eficacia in vitro para el mieloma múltiple (MM). Presentamos los datos clínicos de un paciente tratado con azacitidina para SMD que también mostró respuesta para MM.

Métodos: Varón de 56 años diagnosticado con MM, estadio IIIB, en diciembre 2003, con IgA lambda (orina) 4.380mg/24h, enfermedad ósea grave y masa vertebral con plasmocitomas, 40% de infiltración en médula ósea, proteína de Bence-Jones 500mg/dl, Hb 9,3g/dl, plaquetas 19.500/ul, leucocitos 9.000cels/ml, calcio 8,9mg/100ml, betaM 5.625U; creatinina 2,8g. Inicialmente se administró VAD (4 ciclos), seguido de hiper-CVAD (3 ciclos) más radioterapia, melfalán-prednisona (5 ciclos), dexametasona más melfalán (1 ciclo) y dexametasona (5 ciclos, 40mg x4d). También recibió deferroxamina durante 1 año (abril'06-07) por niveles de ferritina de 3.000mg/ml, e interferón-α (IFN) (mayo'07-abril'09) por hepatitis C diagnosticada en marzo'07. Entre mayo-septiembre'09 se transfundieron 12 unidades de eritrocitos por Hb de 7g/dl. El diagnóstico de SDM (anemia refractaria con sideroblastos en anillo-ARSA-) se confirmó en junio'09 (displasia trilineal de médula ósea, múltiples alteraciones citogenéticas, 1% de blastos, 3% de células plasmáticas, 40% de sideroblastos en anillo), iniciándose AZA 75 mg/m² x 5 días ciclos de 28 días en agosto'09.

Resultados: El paciente mostró resistencia a VAD e hiper-VAD más radioterapia. Posteriormente melfalán-prednisona, melfalán-dexametasona y dexametasona (debido a toxicidad del melfalán) lograron buena respuesta. En noviembre'05, los niveles de IgA lambda eran de 1.090mg/24h. Los niveles de ferritina bajaron a 400ng/ml después del tratamiento con deferroxamina. IFN negativizó el ADN-VHC, continuándose por beneficio en MM: la IgA descendió hasta 300mg/dl (0,19 cociente kappa/lambda) y la proteína de Bence-Jones hasta 100mg/24h. En abril'09 se suspende IFN por plaquetopenia y anemia. La dosis inicial de AZA se reduce al 50% en el 2º ciclo por toxicidad. En septiembre'09 la banda monoclonal (IgA λ) seguía detectable. Los resultados obtenidos con AZA se muestran en la tabla 1. El aumento de los niveles de Hb, neutrófilos y plaquetas indicaban respuesta. En el 6º ciclo no se detectó banda monoclonal, lo cual indicaba una respuesta del MM.

Conclusiones: AZA logra respuesta clínica en SMD (ARSA), mejorando la respuesta del MM concomitante tratado previamente. En nuestro conocimiento, se trata de la primera evidencia clínica de la eficacia de azacitidina en el MM.

| Ciclo | Resultados clínicos (Agosto 2009 - Mayo 2010) | | | | | |
|-------------|---|----------------|------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Hb (g/dl) | Plaquetas (ul) | Neutrófilos (mil/mm ³) | B2M (mg/dl) | Leucocitos (mil/mm ³) | Ferritina (ng/ml) |
| Inicio | 11,5 | 20000 | 800 | 2000 | 2000 | 3000 |
| Fin ciclo 1 | 11,5 | 20000 | 800 | 2000 | 2000 | 3000 |
| Fin ciclo 2 | 11,5 | 20000 | 800 | 2000 | 2000 | 3000 |
| Fin ciclo 3 | 11,5 | 20000 | 800 | 2000 | 2000 | 3000 |
| Fin ciclo 4 | 11,5 | 20000 | 800 | 2000 | 2000 | 3000 |
| Fin ciclo 5 | 11,5 | 20000 | 800 | 2000 | 2000 | 3000 |
| Fin ciclo 6 | 14,3 | 20000 | 1900 | 2000 | 2000 | 700 |

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA GMSI TIPO IGM

PO-245

G.M. Varo Sánchez¹, L. Albelo Manuel¹, V. Puertas Echevarría¹, A. Martínez Calvo², A. Marín Sánchez², J.C. Gómez García²
¹Servicios de 'Análisis Clínicos y 'Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Fundamentos y objetivos: En los últimos años, numerosas enfermedades se han asociado con las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI), pero en su mayoría se han considerado como un hallazgo casual. Sin embargo, en estudios recientemente publicados, se describen asociaciones significativas de GMSI y múltiples patologías, como: hipercolesterolemia, trasplante hepático o renal, infección respiratoria, osteoporosis, enfermedad autoinmune. Los objetivos son: clasificar las gammopatías monoclonales IgM según diagnóstico hematológico, y estudiar las enfermedades asociadas a GMSI-IgM con el fin de conocer los desórdenes más relacionados.

Métodos y pacientes: Estudio transversal de los pacientes con componente monoclonal de paraproteína M en suero durante el periodo de mayo 2008 a marzo 2010. Para la electroforesis sérica de proteínas, se empleó el analizador Microgel de Menarini. La determinación de inmunoglobulinas y proteínas totales se realizaron en Modular Hitachi Roche. Las inmunofijaciones automáticas en suero (IFS) se realizaron en el equipo Hydragel Sebia Hispania.

Resultados y conclusiones: La población consta de 104 pacientes con IFS positiva para componente monoclonal IgM; 65 (62,5%) son hombres y 38 (36,5%) mujeres, con una edad media de 71±15 años (19-96). Las proteínas totales son 6,9±0,8 g/dL; con un pico monoclonal y de 18,3±5,4 g/dL (7-32). Respecto al diagnóstico hematológico: 84 (80,8%) GMSI, 10 (9,6%) Waldenström, 2 (1,9%) SMD, 2 (1,9%) linfoma, 2 (1,9%) plasmocitoma, 2 (1,9%) síndrome linfoproliferativo crónico, 1 (1%) MM y 1 (1%) LMC. Respecto a las enfermedades asociadas a GMSI (n=84): • 30% Neoplasias, de las que un 26% presentaban enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) con hipertensión arterial (HTA), un 26% insuficiencia renal (IR) y un 21% diabetes mellitus tipo 2 (DM2). • 16% Insuficiencia renal crónica (IRC), de las que un 40% eran DM2 y un 20% HTA. • 11% EPOC, de los que un 43% presentaban fibrilación auricular (FA) y un 29% DM2. • 10% Insuficiencia cardíaca crónica (ICC), con un 50% de casos de FA y un 33% de insuficiencia renal (IR). • 8% Cardiopatía isquémica, de los que el 60% padecían DM2 y el 40% dislipemia. • 6% Hiperplasia benigna de próstata, con un 50% de HTA y un 25% de IRC+EPOC. • 5% IRC+ICC. • 14% Otros: lupus, hernia, vasculitis, hepatitis, pancreatitis, pólipos angiomatosos, síndrome de Raynaud.

Conclusión: Existen una gran variedad de patologías asociadas a la GMSI-IgM, siendo más frecuentes los procesos malignos, así como IRC, ICC y EPOC. Para poder obtener resultados más concluyentes es necesario aumentar la población de estudio y continuar realizando un screening de GMSI a los pacientes, con el fin de detectar precozmente y evitar una posible evolución a malignidad.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES EN LA ISLA DE EL HIERRO. ESTUDIO RESTROSPECTIVO DE UNA SERIE DE 9 AÑOS

PO-246

J. Espinosa Pineda¹, M. Moreno Moreno², M. Barrios Suvelza¹, M. Garcés Santos³, L. González García³, A. Román Barbero¹, I. Flores Fernández^{1,2}, J. Espinosa Padrón^{1,2}, Y. Pérez Almeida^{1,2}, M. Abreu González^{1,2}

Servicios de ¹Hematología y ²Hemoterapia, ³Análisis Clínicos y ⁴Urgencias. Hospital Nuestra Señora de los Reyes. Santa Cruz de Tenerife

Introducción: Estudiamos la incidencia, clasificación y distribución del isotipo de las gammapatías monoclonales detectadas entre 2001 y 2010 inclusive, en el Hospital "Nuestra Señora de los Reyes" en la isla de El Hierro, con una población promedio de 9500 habitantes.

Métodos: Inicialmente procedimos a una revisión de todos los proteínogramas (PTGR) registrados en la base de datos OMEGA entre 2001 y 2010 inclusive, identificación de las muestras patológicas, y posterior revisión individualizada de cada una de las historias clínicas para su clasificación isotópica y registro secuencial. La tasa de prevalencia para una edad específica se calculó dividiendo el número de pacientes con una gammapatía monoclonal en cada estrato de edad por el número de PTGR en ese estrato. Las incidencias ajustadas a la edad se estandarizaron con respecto a la WHO World Standard Population Distribution, basada en el promedio de la población mundial entre 2000 y 2005. El diagnóstico final se obtuvo de la historia clínica de cada paciente.

Resultados: En este periodo se registraron un total de 2449 PTGR en la base OMEGA. De los 609 PTGR en mayores de 18 años, un componente monoclonal fue detectado en 29 pacientes, todos ellos diagnosticados en este periodo de tiempo, representando una prevalencia en nuestra población del 4,76% entre los pacientes mayores de 18 años. La media de la incidencia ajustada a la edad de la gammapatía monoclonal fue de 7,56 por 100,000 habitantes/año, con un rango de 2,31/100,000 en 2001 a 9,25/100,000 en 2009. La mediana de la edad al diagnóstico fue de 68 años (rango 27-91 años); mujeres 59% de todos los casos de gammapatía monoclonal. 76% de los pacientes están diagnosticados como gammapatía monoclonal de significado incierto, y 24% como mieloma múltiple. El isotipo más común fue IgG (66%), IgA (17%), IgM (7%), y Cadenas ligeras BJ (10%).

Conclusión: Muchos de los pacientes de nuestros hospitales tiene una media de edad superior a los 50 años, presentándose con síntomas inespecíficos potencialmente relacionados con enfermedades asociadas a gammapatías monoclonales, requiriendo una evaluación detallada y minuciosa por parte del hematólogo. Este es el primer análisis de esta patología realizado en la isla de El Hierro, con unos datos estadísticos discretamente superiores a los reportados en la literatura médica, constituyendo el inicio del primer registro prospectivo de esta patología en Canarias.

INTERFERÓN ALFA-2b CONJUGADO CON POLIETILENGLICOL (PEGINTRON®) s.c. EN DOSIS ÚNICA SEMANAL COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO POST-TASPE EN MIELOMA MÚLTIPLE: RESULTADOS INTERMEDIOS ACTUALIZADOS DEL ESTUDIO PI-MM01

PO-248

B. Aguado¹, F. Lara¹, A. Velasco¹, R. Vidal¹, M. Roig¹, S. Martínez¹, N. García-León¹, J. García-Laraña¹, J.F. San Miguel¹, A. Alegre²

Servicio de Hematología. ¹Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Hospital Clínico Universitario de Salamanca (Estudio PI-MM-01, GEM-PETHEMA)

Introducción: Los resultados favorables observados con Lenalidomida en mantenimiento posTASPE en MM han reabierto el debate. El IFN a bajas dosis ha mostrado eficacia siendo uno de sus inconvenientes los AE y la administración continua de varias dosis semanales. Para intentar obviarlos y mejorar resultados se viene 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. Todos recibieron Pegintron® (Schering Plough-MSD, USA) 1 vez/semana vía sc como tto de mantenimiento tras respuesta favorable post TASPE. La dosis inicial fue 15 mcg/sem. x 2 semanas, siendo aumentada a 25 mcg/sem. y 35 mcg/sem. también por 2 semanas. La dosis final fue adaptada según la tolerancia clínica y hematológica. El tratamiento de mantenimiento es hasta 5 años después del tpo o hasta toxicidad, recidiva o progresión.

Resultados: La mediana de tiempo desde el tpo al tto fue de 4 m (1-12). La mediana de dosis de Pegintron® fue de 15 mcg/sem. 9 casos han finalizado (5 años) con respuesta, y 18 pacientes (52%) suspendieron el tratamiento 13 (38%) por progresión, 3 (7%) por toxicidad y 2 (5%) por abandono o pérdida. Mediana de SLP posTASPE 38 m (24-72). En el momento del análisis sólo 1 paciente había fallecido por progresión. 7 pacientes (20%) continúan el tratamiento manteniendo respuesta clínica. Toxicidad: sólo se objetivó un SAE (TVP en subclavia). Los AEs 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: El tto con una dosis semanal de Pegintron® sc es bien tolerado tras TASPE en MM. No se observaron AEs mayores y no hubo impacto negativo en el injerto. El Pegintron® sc puede ser una alternativa al interferón estándar con la ventaja de una única dosis semanal. Se precisa mayor casuística y seguimiento para evaluar su efecto como mantenimiento posTASPE en MM así como comparación con otros agentes como son los esteroides, la talidomida, el bortezomib o la lenalidomida. Referencias: Alegre, Aguado B et al. A Weekly Dose of Pegylated Interferon alpha2b as Maintenance Treatment after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (PBSCT) in Multiple Myeloma (MM): Preliminary Experience, Blood Supl 1 Nov, 2005.

INMUNOFENOTIPOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS REALIZADOS EN MÉDULAS ÓSEAS DE PACIENTES CON GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. ESTUDIO DESCRIPTIVO

PO-247

P. Amantegui Ibarzabal¹, A. Reis Monteiro¹, A.M.² Macedo², C. Faria¹

¹Serviço Patologia Clínica. Centro Hospitalar Cova da Beira.

²Faculdade Ciências da Saúde. UBI. Beira Baixa (Portugal)

Introducción: El inmunofenotipo de las células plasmáticas (CP) ha demostrado ser útil en los pacientes con gammapatías monoclonales, tanto para identificar y contar CP, como para detectar fenotipos aberrantes de las mismas.

Objetivo: Analizar los inmunofenotipos realizados en nuestro laboratorio a partir de la introducción del análisis de clonalidad de las CP mediante el estudio de cadenas ligeras intracitoplasmáticas.

Material y métodos: Efectuamos un análisis retrospectivo, desde septiembre de 2009 hasta junio de 2010, de 21 médulas óseas (MO) enviadas a nuestro laboratorio para estudio de proteína monoclonal.

Realizamos el siguiente panel de anticuerpos monoclonales: CD38-FITC/CD56-PE/CD19-PerCP-Cy5/CD45-APC; CD20-FITC/CD138-PE/CD38-PerCP-Cy5/CD45-APC y λ -FITC/ κ -PE/CD19-PerCP-Cy5/CD38-APC ic.

Resultados: De las 21 MO estudiadas 8 correspondían a mujeres y 13 a varones, la edad media de los pacientes fue de 71 años con una mínima de 48 y máxima de 90 años. Los pacientes provenían en su mayoría de los servicios de hematología y medicina interna.

Las proteínas monoclonales estudiadas fueron 9 IgG- λ , 9 IgG- κ , 1 IgM- κ y 2 IgA- κ , por tanto 12 eran κ y 9 λ .

La media de CP fue de 7,25 con un intervalo entre 0,5 y 60, dos de las muestras tuvieron un conteo superior a 30%.

En todas las MO estudiadas encontramos CP con fenotipos patológicos en diferentes porcentajes, desde 20 hasta 100% de las CP; consideramos fenotipo patológico CD56+ y/o CD19- y/o CD45- y/o CD 38 débil. En 5 muestras detectamos > 95% de células patológicas dentro del compartimento de CP.

Conseguimos demostrar fácilmente la clonalidad de las CP en 14 de las muestras, en 3 no detectamos clonalidad, en 2 MO a pesar de encontrar un aumento de células con expresión de una de las cadenas ligeras no conseguimos identificar las células patológicas, los otros dos estudios no se consideraron por número bajo de CP. En los 9 casos de cadena ligera λ se demostró la clonalidad.

Conclusiones: Pensamos que es necesario introducir el marcador aberrante en el tubo λ / κ ic para poder separar mejor las CP patológicas y poder demostrar su clonalidad.

El estudio de clonalidad de las CP en los pacientes con gammapatías monoclonales complementa la información que nos da la expresión de los antígenos citados y nos ayuda a identificar mejor las CP patológicas.

INVESTIGACIÓN IN VIVO DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A IMiDs EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

PO-249

D. Fernández-Lázaro¹, E.M. Ocio^{1,2}, L. San Segundo¹, B. Paiva², J.L. García³,

A. Pandiella¹, J.F. San Miguel^{1,2}

¹Centro de Investigación del Cáncer. IBMCC-CSIC. Universidad de Salamanca.

²Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad incurable. Debido, entre otras razones, a que las células tumorales desarrollan resistencias a los fármacos usados. El conocimiento de los mecanismos utilizados por la célula plasmática mielomatosa para vencer la actividad de estos fármacos ayudaría a conseguir superar estas resistencias mediante el uso de combinaciones o terapias secuenciales adecuadas.

Material y métodos: Se utilizó un modelo de plasmocitoma subcutáneo humano con células MM1S en ratón inmunodeprimido. Cuando los tumores comenzaron a crecer los ratones recibieron Lenalidomida 20mg/kg + Dexametasona 1mg/kg (LD); Pomalidomida 7mg/kg + Dexametasona 1mg/kg (PD); el vehículo sin ningún tratamiento; o ambos tratamientos alternados semanalmente (LD-PD). Todos los tratamientos fueron administrados intraperitonealmente 5 días a la semana. Cuando los tumores se hicieron resistentes, estos se extrajeron para analizar las características asociadas a resistencia, mediante MTT, análisis ciclo celular y estudio de apoptosis, caracterización inmunofenotípica por citometría de flujo, así como estudios de análisis genico por medio de arrays de expresión.

Resultados: En primer lugar se observó que ambas combinaciones, así como el tratamiento alternante LD-PD, retrasaron de forma significativa el crecimiento del tumor con respecto al grupo no tratado, mostrando ligeramente mayor actividad la combinación PD. A pesar de esto, todos los tumores tratados desarrollan finalmente resistencias a las combinaciones administradas. Sin embargo, cuando los ratones que habían desarrollado resistencia a LD (n=3) o a PD (n=4) fueron tratados con la combinación alternativa, en todos los casos, el segundo tratamiento consiguió disminuir nuevamente el volumen tumoral. Además, 2 casos (uno inicialmente tratado con LD y otro con PD), tras un periodo de tratamiento con la combinación alternativa fueron nuevamente tratados con la combinación original que, sorprendentemente, volvió a ser eficaz. Estos datos sugieren que los agentes inmunomoduladores (Lenalidomida y pomalidomida) en combinación con dexametasona tienen, al menos en parte, diferentes mecanismos de acción, que no presentan resistencia farmacológica cruzada entre ellos y la resistencia entre dichos fármacos parece ser reversible. En la actualidad se están analizando los mecanismos a través de los cuales se producen las resistencias a estos agentes y dichos resultados serán presentados en el congreso.

Conclusión: Los agentes inmunomoduladores parecen no presentar resistencia cruzada entre ellos, lo que apoyaría su potencial utilidad incluso en pacientes que habían sido previamente refractarios a otros fármacos del mismo grupo.

LENALIDOMIDA COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, F. González Sierra, M.J. Martínez Quesada, J.A. López López, J.M. Ramírez Huerta, S. Durán Nieto, A. Alcalá Muñoz
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

PO-250

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad en la que se están produciendo avances significativos en el tratamiento. En este sentido el papel del mantenimiento, es en la actualidad un tema controvertido. La finalidad del tratamiento de mantenimiento es cronificar la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento en pacientes con MM que han sido sometidos a trasplante autólogo.

Material y Métodos: Se han evaluado un total de 8 pacientes trasplantados en los últimos 2 años, que recibieron lenalidomida como tratamiento de mantenimiento, solicitado mediante uso compasivo a la farmacia hospitalaria. Los pacientes recibieron tratamiento de inducción con VAD (25%), VAD/BD 37,5% y el otro 37,5% VBCMP/VBAD. El esquema de acondicionamiento empleado fue MEL200. El esquema fue lenalidomida 10mg/día durante 21 días ó lenalidomida dosis 25 mg/día durante 21 días dos ciclos, si la respuesta postrasplante no fue RC.

Resultados: De éstos el 62,5% son mujeres y el 37,5% hombres. La edad media al diagnóstico fue de 56 años (rango 47-66). La mediana de plasmáticas al diagnóstico fue de 37,5% (23-92). Todos los pacientes recibieron inducción con quimioterapia y en algunos casos se asoció Bortezomib-dexametasona: (VAD 25%, VAD/BD 37,5% y el otro 37,5% VBCMP/VBAD). Siete pacientes fueron trasplantados en situación de remisión parcial y uno con inmunofijación negativa. En la evaluación post-trasplante, 4 pacientes obtuvieron remisión completa, 3 de ellos MBRP y el último mantuvo su situación de remisión parcial. Tras iniciar tratamiento con lenalidomida-dexametasona, todos los pacientes conservaron su respuesta y 3 de ellos la optimizaron. Al finalizar el análisis y tras una mediana de seguimiento de 20,2 meses (11-27), el 87,5% ha recibido al menos 6 ciclos de tratamiento, el 12,5% restante (1 paciente) sólo tres ciclos. 6 pacientes (75%) se encuentran en remisión completa (mejorando su respuesta inicial y conservandola), 1 en MBRP y otro mantiene su situación de respuesta parcial con un CM discreto (0,78 g/dl). Todos los pacientes han presentado neutropenias grado 1-2, y una paciente trombopenia grado 1. Ningún caso de neurotoxicidad ni evento tromboembólico. No se ha descrito ningún caso de proceso infeccioso intercurrente. Tampoco han existido eventos letales.

Conclusiones: 1.- El tratamiento de mantenimiento en MM puede no sólo mantener la respuesta alcanzada postrasplante, sino que puede incluso mejorarla. 2.- En nuestra experiencia lenalidomida puede ser un fármaco a considerar como terapia de mantenimiento dada su cómoda administración, ausencia de complicaciones neurológicas y mínima toxicidad hematológica.

MOVILIZACIÓN Y POSTERIOR AUTOTRASPLANTE EN SÍNDROME DE POEMS TRAS EL TRATAMIENTO CONTINUADO CON LENALIDOMIDA

G. Sánchez, L. Entrena, A. Campos, G. Ramírez, S. del Castillo
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

PO-252

Introducción: El Síndrome de POEMS es un desorden paraneoplásico asociado a una discrasia de células plasmáticas. Existe una elevación de citoquinas proangiogénicas y proinflamatorias, siendo el VEGF la citoquina dominante. Las nuevas drogas inmunomoduladoras (IMiDs) son potentes frente a neoplasias de células plasmáticas, reduciendo además la producción de citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas. La repercusión del uso de Lenalidomida sobre movilización de precursores hematopoyéticos aún no está definida. Existen estudios que relacionan su uso con un aumento del fallo en la movilización pero a su vez nuevas drogas movilizadoras, como el plerixafo, podrían contribuir a la afección a haber mostrado un incremento en el número de precursores hematopoyéticos en combinación con la terapia estándar.

Objetivos: Descripción de un caso de Síndrome de POEMS que recibió tratamiento con Lenalidomida-Dexametasona y posterior autotrasplante.

Paciente y método: Varón de 54 años diagnosticado en 2005 de SMPC y GMSI IgA. En 2006 se diagnosticó de polineuropatía sensitivo motora distal en seguimiento por neurología y sin respuesta al tratamiento. En Marzo 2008 se diagnosticó de Síndrome de POEMS en base a criterios diagnósticos: Polineuropatía sensitivo motora, aumento monoclonal de IgA Lambda, lesión ósea esclerótica en mapa óseo, aumento VEGF, linfadenopatías compatibles con enfermedad de Castleman, edemas, hipotiroidismo, descenso de testosterona, acrocianosis, trombocitosis y poliglobulia e insuficiencia respiratoria con patrón restrictivo severo con difusión normal. Dadas las características se decidió tratamiento con Lenalidomida (25mg/24h)-Dexametasona(40/24h semanal)x21 días/28 días, seguido de autotrasplante. Los datos más destacados se presentan en la tabla adjunta.

Resultados: Tras 11 ciclos de Lenalidomida-Dexametasona se realizó movilización con G-CSF a dosis estándar y posterior recolección de CD34, obteniéndose un total de 2,4x10⁶/kg. Se realizó autotrasplante tras 18 ciclos. Actualmente el paciente está en abstinencia terapéutica y sólo presenta molestias osteoarticulares y neuropatía en calcetín.

Conclusiones: No existen estudios controlados sobre el tratamiento del Síndrome de POEMS y son escasos los estudios sobre movilización de precursores hematopoyéticos tras tratamiento prolongado con Lenalidomida. Las nuevas drogas inmunomoduladoras, abren un nuevo camino al tratamiento, en nuestro caso permitiendo además una buena recolección y posterior autoTPH. Nuevos estudios son necesarios para confirmar la eficacia del tratamiento con Lenalidomida en el Síndrome de POEMS, su efecto en la recolección de precursores hematopoyéticos y la movilización con nuevos agentes.

MEJORA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE MENOS DE 70 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE EN LA ÚLTIMA DÉCADA. ESTUDIO RETROSPECTIVO Y UNICÉNTRICO DE DOS COHORTES

A. Oriol, I. Llombart, C. Motlló, Y. González, M. Batlle, S. Vives, J.M. Sancho, Ch. Ferrá, B. Xicoy, J.M.ª Ribera
Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

PO-251

Fundamento y objetivos: El tratamiento del mieloma múltiple se ha transformado con la incorporación de bortezomib e IMiD al tratamiento. En pacientes candidatos a TPH, la incorporación de estos agentes a la primera línea de tratamiento ha proporcionado una mayor tasa y calidad de las respuestas y una prolongación del tiempo libre de progresión. Sin embargo no se ha observado un beneficio en la supervivencia global en ensayos aleatorizados. Posibles causas de esta falta de diferencias podrían ser: que el trasplante igualase la distinta eficacia de los tratamientos previos, que el rescate con bortezomib o IMiD fuese tan eficaz como su uso en primera línea, o bien un seguimiento insuficiente de los ensayos aleatorizados.

Pacientes y métodos: Se analizaron de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de mieloma y menores de 70 años en un solo centro en dos periodos de tiempo. La primera cohorte (C1: 1999-2005) recibió tratamiento de inducción convencional y disponía de bortezomib y/o IMiD como tratamiento asistencial de segunda línea. Los pacientes de la segunda cohorte (C2: 2005-2009) fueron tratados con IMiDs y/o bortezomib en primera línea en el seno de diversos ensayos clínicos.

Resultados: En los dos periodos descritos se diagnosticaron 141 pacientes (N=67 en C1 y N=54 en C2) entre 32 y 70 años (mediana 59). Se excluyeron de análisis 10 pacientes (15% de C1 y 8 pacientes (14%) de C2. En las características basales de los 123 pacientes evaluables de ambas cohortes (sexo, edad estadio de DS, ISS y tipo de mieloma) no hubo diferencias significativas. La tasa de respuestas globales al tratamiento de primera línea fue del 80% en C1 y 94% en C2 (p=0'015), la calidad de la respuesta también fue mejor en C2 (52% frente a 26%, p=0'003). La mortalidad excluyendo progresión durante el primer año fue del 15% en C1 y 3'5% en C2 (0'03). La mediana de tiempo a la progresión o muerte fue 1'9 años (IC95% 1'2-2'6) para C1 y 3 años (IC95% 1'7-4'4) para C2 (p=0'033) y la mediana de tiempo hasta el inicio de la segunda línea de tratamiento o muerte de 2 años (IC95% 1'7-2'4) para C1 y 3'1 años (IC95% 2'1-4'1) para C2 (p=0'011). Tras una mediana de seguimiento de 6 y 2'7 años para C1 y C2 respectivamente, la mediana de supervivencia global fue superior para C2 (3 años, IC95% 1'4-4'6 en C1 frente a mediana no alcanzada en C2, p<0'001).

Conclusión: En este estudio retrospectivo de cohortes, se apreció un beneficio en términos de supervivencia en pacientes de menos de 70 años con mieloma múltiple tratados en primera línea con IMiDs y/o bortezomib. Este beneficio se debió principalmente a la mortalidad precoz y relacionada con el tratamiento en C1.

PERFIL DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS RELACIONADO CON LA PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

J. Gervás-Arruga^{1,3}, M. Pocovi^{1,2}, P. Giraldo^{1,3}

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

²Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). ³Laboratorio de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

PO-253

La patogénesis de las lesiones óseas en el Mieloma Múltiple (MM), no está totalmente explicada por la infiltración plasmocelular, se conocen algunas proteínas proinflamatorias que influyen en el metabolismo óseo y contribuyen al desarrollo de las mismas.

Objetivos: Analizar un perfil de citoquinas en muestras de suero de pacientes MM de acuerdo con los criterios del Internacional Myeloma Working Group 2003, comparar los resultados entre pacientes con y sin enfermedad ósea y estudiar la evolución del perfil frente a la respuesta a la terapia.

Pacientes y métodos: 40 pacientes (46,0% mujeres) diagnosticados de MM en el Departamento de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet entre junio del 2008 y junio del 2009, edad media: 70,2 (66-74). Subtipos: Cadenas Ligeras: 6 (15,0%) IgG: 21 (52,5%); IgA 11 (27,5%), doble CM 2 (5,0%), ISS (1: 9, 22,5%, 2: 21 52,5%, 3: 10 25,0%). Se establecieron cuatro grados de enfermedad ósea: normal 17 (48,58%); 6 osteopenia (17,14%), 1 osteoporosis (2,86%), 5 lesiones líticas (14,28%), 6 fracturas (17,14%). El análisis de citoquinas se realizó en muestras de suero almacenadas a -80 °C en el momento del diagnóstico y al final del tratamiento, mediante la plataforma Luminex® 100 utilizando el Kit de citoquinas humanas Milliplex de Millipore® configurado por: IL-4, IL6, IL-7, IL-10, IL-13, MIP-1α, MIP-1β, TNFα. Previamente el panel de citoquinas fue comparado con un grupo de controles sanos (n=36) y GMSI (n=36) estratificados por edad y sexo. Los resultados del panel fueron comparados entre grupos control/GMSI/MM, enfermedad ósea, subtipos inmunotípicos, estadio ISS, hemoglobina, β2 microglobulina, ratio de cadenas ligeras libres en el grupo MM. Análisis estadístico: STATA SE v.10 y SPSS 15.0 test no paramétricos y análisis descriptivos. Resultados: Se observaron diferencias significativas para IL-4 (p=0.02), IL-13 (p=0.001), MIP-1α (p=0.03), MIP-1β (p=0.001) y TNFα (p=0.003) entre el grupo control/MGUS/MM. Considerando solo el grupo MM el análisis comparativo de acuerdo con la clasificación del ISS mostró diferencias significativas para MIP-1α (p=0.04), IL-13 (p=0.02) y β2microglobulina frente TNFα (p=0.002). No se observaron diferencias significativas para los subtipos inmunotípicos, ratio de cadenas libres κ/λ y hemoglobina.

Conclusiones: En nuestra experiencia la tecnología Luminex® 100 es una técnica sensible para determinar perfiles de citoquinas en suero. El perfil de citoquinas analizado evidencia diferencias significativas entre control/GMSI/MM y en el grupo MM: β2microglobulina e ISS.

PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES INUSUALES EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CONTINUADO CON LENALIDOMIDA: ¿MUCHO MÁS QUE UNA OBSERVACIÓN CLÍNICA CASUAL?**PO-254**

J.J. Gil Fernández, H. Guillén, M. Fernández-Pacheco, J. García-Suárez, Y. Martín, M. Callejas, T. Pascual, E. Magro, M.A. Calero, M. López Rubio, C. Burgaleta
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Fundamentos: La eficacia y seguridad de la combinación de Lenalidomida y Dexametasona (LD) en mieloma múltiple (MM) refractario o en recaída se ha investigado en dos Ensayos Fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (MM-009 y MM-010). LD mostró una Tasa Global de Respuestas del 58-61%, una tasa de Remisiones Completas del 14-26% y una mediana de tiempo hasta la progresión de 13-15 meses. Publicaciones recientes han comunicado un aumento del riesgo de recaídas en forma de plasmocitomas extramedulares en pacientes con MM previamente tratados con regímenes que contenían la talidomida.

Objetivos: Analizar la eficacia de la combinación de LD en pacientes con MM refractario o en recaída y describir las recaídas después de LD o progresiones durante el tratamiento con LD.

Pacientes y métodos: Todos los pacientes con MM tratados en nuestro servicio con Lenalidomida entre Junio 2007 y Febrero 2010 fueron analizados. Se obtuvieron datos de eficacia y seguridad mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes y los datos sobre la dispensación se obtuvieron mediante el software Landtools®.

Resultados: Se identificaron 19 pacientes con MM tratados consecutivamente con LD (12 varones y 7 mujeres), edad media al tratamiento de 60 (22-82) años, que recibieron una media de 5 (1-21) ciclos de LD. La mediana de dosis diaria de lenalidomida fue de 15 (5-25) miligramos. Fueron evaluables para respuesta 15 pacientes; 12 de 15 lograron una respuesta objetiva (80%). Hubo 7 de 12 pacientes respondedores que no habían presentado progresión: 1 sometido a trasplante autólogo, 3 sometidos a trasplante alogénico, 3 tratados en recaída después de un trasplante autólogo. Otros 5 pacientes respondedores a lenalidomida progresaron mostrando todos ellos plasmocitomas extramedulares sin enfermedad medular: 4 pacientes exhibieron enfermedad extramedular (plasmocitoma intrapélvico gigante de 9x5 cms, plasmocitoma hueso iliaco derecho, infiltración plasmocelular neuro-meningea y plasmocitoma mandibular derecho), ocurriendo estas progresiones tras 12, 11, 3 y 9 ciclos respectivamente; el paciente restante presentó una masa en el hemisferio cerebeloso derecho 14 meses después de recibir tratamiento con 6 ciclos de LD, cuya biopsia reveló una neoplasia extramedular de células plasmoblástica y alto índice proliferativo.

Conclusiones: Observamos una incidencia inesperadamente alta (41%) de enfermedad extramedular entre los pacientes con MM sensibles al tratamiento con Lenalidomida. A pesar del buen control de la enfermedad de las combinaciones de Lenalidomida, hemos de vigilar las posibles recaídas extramedulares (Fenómeno de Escape).

TOXICIDAD Y TRATAMIENTO DE SOPORTE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE TRATADOS CON BORTEZOMIB-MELFALÁN-PREDNISONA**PO-256**

R. García-Sánchez¹, L. Entrena¹, A. Sánchez-Crespo², A. Hernández³, M. Casanova⁴, M. Anguita⁵, A. Pascual⁶, M.C. Galán⁷, A. Bailén⁸, M. Almagro⁹, S. Durán⁹, S. del Castillo¹
¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ²Hospital de Torrecárdenas, Almería. ³Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ⁴Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga). ⁵Hospital de Jaén. ⁶Hospital de Úbeda (Jaén). ⁷Hospital de Antequera (Málaga). ⁸Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga)

Introducción: El mieloma múltiple es una discrasia de células plasmáticas con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años. La edad avanzada junto con la comorbilidad asociada resulta uno de los factores limitantes de cara al tratamiento con regímenes agresivos. En los últimos 40 años el tratamiento de referencia en pacientes no candidatos a trasplante ha sido Melfalan-Prednisona. Con la adición de Bortezomib a la terapia estándar se ha conseguido una mayor tasa de respuestas y un aumento de la supervivencia libre de enfermedad con un perfil de toxicidad aceptable.

Pacientes y método: Desde Julio de 2007 a Mayo de 2010, hemos tratado a 51 pacientes procedentes de 8 centros de Andalucía Oriental con 9 ciclos de 6 semanas de VMP: Bortezomib (1,3mg/m² días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32, ciclos 1-4 y días 1, 8, 22 y 29, ciclos 5-9), asociado a Melfalan (9mg/m²) y Prednisona (60mg/m²) días 1-4, ciclos 1-9, durante un total de 49 semanas. Las características de los pacientes se indican en la tabla 1. La toxicidad se evaluó según la escala del National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Event, versión 3.0.

Resultados: Tras haber recibido una mediana de 3 ciclos (rango 1-9) y con una mediana de seguimiento de 8 meses (1-19) los efectos adversos observados se describen en la tabla 2. El 41% de los pacientes precisaron reducción de dosis de Bortezomib (10% por problemas de accesibilidad y el resto por toxicidad, 76% neurológica). El Melfalan se redujo en el 25% (15% por fragilidad, 46% por mielosupresión y 39% por insuficiencia renal). La Prednisona solo se ajustó en 2 pacientes por intolerancia. El tratamiento se suspendió en un 14 pacientes (27%), 3 por abandono voluntario, 1 por problemas de accesibilidad, 9 por toxicidad y 1 por progresión de la enfermedad. Recibieron tratamiento de soporte con eritropoyetina el 27%, factores estimulantes de colonias el 10% y ácido zoledrónico el 41%.

Conclusiones: El perfil de efectos adversos del esquema Bortezomib-Melfalan-Prednisona fue previsible y estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido para cada uno de estos agentes. El ajuste de dosis en las fases precoces de la neuropatía periférica junto con el tratamiento de soporte permitió la continuidad del tratamiento en la mayoría de los pacientes.

REVERSIBILIDAD DEL FALLO RENAL ASOCIADO A ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS DEBIDO AL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA SEGUIDO DE TERAPIA A ALTAS DOSIS Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES DE SANGRE PERIFÉRICA**PO-255**

T.J. González-López¹, M. V. Mateos¹, L. Vázquez¹, T. Flores², J.F. San Miguel¹, R. García-Sanz¹
 Servicios de Hematología y Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Fundamentos: La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD) es una discrasia de células plasmáticas rara, caracterizada por el depósito monoclonal de cadenas ligeras de inmunoglobulinas ("light chains"; LC) en varios órganos. Las LC son filtradas de manera fisiológica en el glomérulo y reabsorbidas en el túbulo proximal renal. Por ello el riñón es un órgano frecuentemente afecto en las LCDD. La mayoría de los pacientes debutan con proteinuria en rango nefrótico y un deterioro progresivo rápido de la función renal. No existe un tratamiento standard para los pacientes afectados de LCDD habiéndose considerado tradicionalmente cualquiera de ellos como inefectivos a la hora de alterar el curso de la enfermedad renal grave.

Caso clínico: Mujer de 63 años de edad sin enfermedades relevantes previas, debutó con insuficiencia renal progresiva hasta alcanzar una tasa de filtrado glomerular (TFG) de 12 ml/min. Después del oportuno proceso diagnóstico se realizó una biopsia renal a la paciente que demostró la presencia de un depósito glomerular de cadenas ligeras kappa a ese nivel. La inmunofluorescencia urinaria, la determinación de cadenas ligeras libres en suero y la citometría de flujo multiparamétrica demostró la presencia de una pequeña población de células plasmáticas monoclonales productoras de un pequeño componente monoclonal kappa. De acuerdo a los datos conocidos del tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) y de la amiloidosis, se inició un esquema terapéutico basado en la administración de Bortezomib y Dexametasona (BD). Después de 7 ciclos de tratamiento, se objetivó una mejoría de la función renal hasta una TFG de 31 ml/min sin necesidad de diálisis y se obtuvo una respuesta hematológica completa (RHC). Este esquema terapéutico permitió que la paciente recibiera altas dosis de melfalan seguido de un trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica (TASPE). Después de 36 meses de seguimiento, la enferma mantiene la LCDD en RHC con una TFG que ha mejorado de manera progresiva hasta 48 ml/min.

Conclusiones: La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD) es una entidad rara que puede ser considerada la contrapartida kappa a la amiloidosis (que habitualmente es de naturaleza lambda). Este caso clínico describe una paciente afecta de LCDD en la que se objetivó una mejoría notable de la función renal, una larga supervivencia libre de diálisis y en la que no ha habido necesidad de nuevos tratamientos. Dado que no existe ningún tratamiento standard de la LCDD nuestro caso podría apoyar la idea de que BD seguido de altas dosis de melfalan pudiera establecerse como el tratamiento inicial de este tipo de pacientes.

TRATAMIENTO CON BENDAMUSTINA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIOS A VARIAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO**PO-257**

L. Entrena, G. Sánchez, A. Gallardo, R. García, G. Ramírez, S. del Castillo
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Introducción: El mieloma múltiple es una enfermedad incurable. En situación de recaída o refractariedad en la era de los nuevos agentes, la dificultad de tratamiento se hace mayor. Bendamustina es un agente alquilante multifuncional con un mecanismo de acción diferente a ciclofosfamida y mostaza nitrogenada. Tres ensayos clínicos (Pönish et al, 2006) (Knop et al, 2005) (Pönish et al 2008), sola o en combinación o a dosis escaladas, se ha mostrado como un tratamiento prometededor en pacientes afectados de MM tras altas dosis de terapia. Su empleo en pacientes en recaída o refractarios no ha sido publicado.

Paciente, material y método: Presentamos 5 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple refractarios a varias líneas de tratamiento que están recibiendo actualmente regímenes que incluyen Bendamustina.

Resultados: De los seis pacientes estudiados, la paciente 1 fue éxitus, paciente 2 y 6 se encuentran en el curso del 2º ciclo de tto; paciente 3 presenta VGPR tras 4 ciclos de bendamustina; el paciente 4 tras reevaluación (2 ciclos) presenta EEF negativa e IF positiva, mejoría clínica y disminución de los plasmocitomas; el paciente 5 se reevalúa tras 2º ciclo con mejoría clínica y analítica importante (mediante medida de FLC); La tolerancia al tratamiento fue favorable en todos ellos sin efectos adversos relacionados con la infusión y sin requerir disminución de la dosis. De los dos pacientes con p53+, uno de ellos (4) ha presentado mejoría clínica y analítica.

Conclusiones: El paradigma del MM está cambiando y nuevos tratamientos se ensayan debido a la mayor supervivencia de los enfermos. Bendamustina ha mostrado eficacia en patología linfoides y hay pocos datos de su uso en MM. A pesar de las múltiples líneas de tratamiento, empleado en terapia de rescate ha sido administrado sin presentar toxicidad y ha mostrado eficacia en términos de mejoría clínica y respuesta objetiva. La presencia de alteraciones mayores de cariotipo (incluido p53) y recaída extramedular confiere resistencia a la mayoría de las terapias ensayadas siendo probablemente el alo-TPH la única opción terapéutica con fines curativos, dicho procedimiento debe realizarse en el contexto de ensayo clínico y la rapidez en su realización no siempre es posible, para lo cual regímenes que contienen Bendamustina podría ser una opción razonable.

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA CON LENALIDOMIDA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO
PO-258

A. Bailén García, I.M. Vidales Mancha, D. Bardán Rebollar, L. Ponce Verdugo, A.I. Heiniger Mazo

Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad crónica caracterizada por el rebrote del tumor residual y la supresión inmune, lo que requiere una estrategia de tratamiento a largo plazo. El doble mecanismo de acción de la Lenalidomida, tumoricida/inmunomodulador, la alta tasa de respuestas y supervivencia y su buena tolerancia, lo hacen idóneo en estos pacientes.

Objetivos: Revisar los resultados en 21 pacientes con MM en recaída, que han recibido tratamiento con Lenalidomida/ Dexametasona, respecto a tipo de respuesta, toxicidad y supervivencia. **Pacientes y Método:** Hemos analizado 21 pacientes con MM, que han recibido la combinación Lenalidomida 25mg/día/oral/21días/mes, junto a Dexam 20 mg oral, días 1-4/9-12/17-20x 4 ciclos y días 1-8-15-22 en los siguientes. Solo 2 pacientes recibieron Dxm 40mg. Se realizó ajuste de dosis por afectación renal en 3 casos y en 1 por bajo peso. Todos recibieron profilaxis de TVP con AAS 100.

Resultados: La media de edad fue 60,42 años (39-72), de los que 9 eran hombres y 12 mujeres. Los subtipos de MM fueron: IgG-k 6, IgG-L 4, IgA-k 4, IgA-L 1, cadenas K 4 y cadenas L 2. La mediana de líneas previas a Lena-Dx han sido 3 (rango 1-7). Tres pacientes habían recibido un TPH autólogo. La mediana de ciclos de Lena Dx recibidos fue de 4(1-15). La respuesta al tratamiento según Criterios IMWG 2006, fue: RC 3 (17,6%), MBRP 3 (17,6%), EE 1(5,8%), Progresión 6 (28,5%), y no valorable 8 (30,09%). De ellos fueron: 3 por menos de 4 ciclos recibidos, y 5 por retirada del tratamiento por toxicidad, siendo 3 de origen renal, 1 hepática y 1 AVC). La toxicidad al tratamiento fue: hematológica 5 (23,8%), renal 3 (14,2%), trombótica 2 (9,5%): TVP 1 y AVC 1, infecciosas 2 (9,5%), toxicidad hepática grado III 1 (4,7%) y calambres musculares 1(4,7%). Con una mediana de seguimiento desde el inicio de Lenalidomida de 19 meses (4-24), la Supervivencia Global fue del 80,9% (17 pacientes), siendo en 7 casos (41,1%) atribuible a este tratamiento. Éxitus 4, por progresión de la enfermedad, 1 por Leucemia C. Plasmáticas. El Tiempo hasta la Progresión (TTP) no se ha alcanzado. La mediana de TTP de los 6 pacientes que sí progresaron, fue de 4,5 meses y habían recibido un mayor número de líneas previas de tratamiento: mediana de líneas previas de tratamiento 4 (2-5).

Conclusiones: Aunque con un seguimiento inferior a 2 años, nuestros datos concuerdan con la literatura respecto a la tasa y calidad de respuestas, considerando que la mayoría de pacientes que progresaron eran pacientes muy tratados y en fases avanzadas de la enfermedad. La toxicidad es similar a lo descrito y destacamos una toxicidad hepática no descrita en la literatura.

APOPTOSIS EN PLAQUETAS DE PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS
PO-259

N. Butta, R. de Paz, E.G. Arias Salgado, I. Fernández Bello, M.T. Álvarez Román, M. Martín Salces, A.R. de la Rúa, V. Jiménez-Yuste

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. IdiPaz. Madrid

Objetivo: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son desórdenes que presentan citopenias de células sanguíneas que parecen estar relacionadas con una apoptosis excesiva de los precursores hematopoyéticos de la médula ósea. Los pacientes con SMD tienen una probabilidad alta de sufrir hemorragias debido a una disminución en el número de plaquetas cuya función, además, puede ser anómala. La apoptosis regula la función y la eliminación de las plaquetas circulantes. El objetivo de este trabajo fue estudiar la apoptosis de las plaquetas de pacientes con SMD con el objeto de dilucidar si este mecanismo podría estar involucrado en la disfunción plaquetaria observada en estos pacientes.

Métodos: Se estudiaron 26 pacientes con SMD: 6 con anemia refractaria simple (ARS), 7 con anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), 6 con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), 7 con citopenia refractaria con delección del cromosoma 5q (CRDM del 5q). Como controles se incluyeron igual número de donantes sanos. Para evaluar la apoptosis se estudió el nivel de externalización de fosfatidilserina (FS), una de sus características principales, midiendo por citometría de flujo la unión de anexina a las plaquetas. La expresión de Bax (proteína proapoptótica) y de Bcl-2 (proteína antiapoptótica) se determinó por western blot en lisados de plaquetas. La función de las plaquetas se evaluó determinando la expresión en superficie de P-selectina en condiciones basales y estimuladas por un agonista del receptor PAR1 (TRAP 100 µM).

Resultados: Las plaquetas de los pacientes con SMD del tipo ARS, ARSA y CRDM del 5q exponen más FS en su superficie en condiciones basales y presentan un aumento ($p < 0.05$) en la expresión de Bax, sin cambios en la de Bcl-2. Las plaquetas de los pacientes con SMD del tipo AREB exponen FS y expresan Bax en niveles similares al grupo control, pero contienen más Bcl-2. Las plaquetas al activarse exponen FS en su superficie a través de mecanismos diferentes a los involucrados en la apoptosis. El aumento de FS observado en las plaquetas de los pacientes con SMD no estaba relacionado con una mayor activación ya que en todos los casos la expresión de P-selectina fue menor que en el grupo control.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que las plaquetas de los pacientes con SMD del tipo ARS, ARSA y CRDM del 5q presentan una mayor apoptosis que las plaquetas control. El hecho de que los pacientes con SMD del tipo AREB presenten una exposición de FS similar al control y que sobreexpresen una proteína protectora de la apoptosis sugiere que los mecanismos subyacentes en los diversos subtipos de SMD son diferentes.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

BAJA FRECUENCIA DE MUTACIONES DE c-CBL Y ASXL1 EN PACIENTES CON ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO
PO-260

M. Ibáñez¹, E. Such¹, J. Cervera¹, A. Valencia¹, S. Oltra², I. Luna¹, I. Gómez¹, B. Costan¹, E. Barragán³, Ó. Fuster³, P. Bolufer³, A. Gascón¹, M. López¹, L. Senent¹, G.F. Sanz¹, M.A. Sanz¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal; ³Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Fundamentos: Recientemente, se han observado mutaciones en los exones 8 y 9 del gen c-CBL (casitas B-lineage lymphoma protooncogene) en el 13-15% de pacientes con leucemia mielomonocítica crónica. Por otro lado, ASXL1 (additional sex combs 1) se ha visto mutado en el 11% de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD). Sin embargo, estudios preliminares sugieren que las mutaciones en CBL y ASXL1 podrían ser un evento poco frecuente en las formas de SMD sin exceso de blastos. Las mutaciones en estos genes podrían explicar, al menos en parte, la desregulación de ciertas rutas de proliferación en los pacientes con trastornos mixtos mielodisplásicos/mieloproliferativos. Aunque el potencial valor pronóstico de las mutaciones de estos genes es todavía objeto de debate.

Objetivo: Estudiar la frecuencia y potencial valor pronóstico de las mutaciones en los genes c-CBL y ASXL1 en una serie de pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA).

Pacientes y métodos: Se estudiaron muestras de médula ósea (MO) al diagnóstico de 42 pacientes con ARSA (criterios FAB) [27M/15H; mediana de edad: 71 años (rango: 44 - 87); Hb, 9,9 g/dL (5,9 - 16,9); plaquetas, 271 x 109/L (67 - 852) y PMN absolutos, 3,5 x 109/L (5,9 - 16,9); mediana de blastos en MO, 1% (0 - 4); y sideroblastos en anillo, 37% (15 - 78)]. De acuerdo al IPSS, 40 pacientes fueron clasificados como de bajo riesgo y dos de riesgo intermedio-1. De acuerdo con los criterios de la clasificación OMS 2008, los pacientes se clasificaron como ARSA (n=23), Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea (n=18) y SMD con delección aislada de 5q (n=1). El DNA genómico fue amplificado usando primers específicos para los exones 8 y 9 de c-CBL y el exón 12 de ASXL1. Se llevó a cabo la secuenciación directa de los mismos en un secuenciador ABI PRISM 310 DNA Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA). Posteriormente, las secuencias se analizaron con GeneBank Accession NT_011362. y NC_000011.9.

Resultados: De los 42 pacientes, tan sólo se encontró una mutación heterocigota c.3147C>T p.Val908Ala del gen ASXL1 en uno de ellos (2,4%). Además, se encontraron tres polimorfismos previamente caracterizados y cinco cambios sinónimos diferentes que podrían ser teóricamente polimorfismos. No se encontró ninguna mutación en el gen c-CBL.

Conclusiones: Nuestros resultados confirman que las mutaciones en c-CBL y ASXL1 son eventos poco frecuentes en los pacientes con ARSA.

Este estudio ha sido financiado por la beca BES2008-008053 del "Ministerio de Ciencia e Innovación" y las ayudas RO6/0020/0031, RD09/0076/00024, CM09/000038, y CA08/00141 del "Instituto de Salud Carlos III".

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS, EVOLUCIÓN Y APLICACIÓN DEL NUEVO SCORE PRONÓSTICO EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA **PO-261**

E. Rámila¹, S. Piernas¹, L. Muñoz², G. Perea², G. Navarro³, J.A. Soler¹, M. Gómez¹, I. Roig¹

¹Servicio de Hematología; ²Laboratorio de Hematología UDIAT-CD; ³Servicio de Epidemiología. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Introducción: La LMMC es una neoplasia hematológica clonal heterogénea con rasgos tanto mieloproliferativos como mielodisplásicos. El Índice pronóstico internacional (IPSS) es de utilidad limitada. Recientemente se ha propuesto un nuevo modelo pronóstico (Kantarjian et al, Cancer 2008) que predice mejor la supervivencia de estos pacientes.

Objetivos, material y métodos: Análisis retrospectivo de las características clínico-biológicas, evolución y la aplicación del nuevo modelo pronóstico en los pacientes con LMMC diagnosticados en nuestro centro entre Enero-2003 y Mayo-2010.

Resultados: Treinta y nueve pts fueron diagnosticados, 28 (72%) varones y 11 mujeres de edad media 75 años (extremos 55-93). El ECOG fue >2 en 7 (18%). Los valores analíticos medios y extremos al diagnóstico fueron: Hb 112 g/l (44-175), leucocitos 35.1x10⁹/l (3.5-82), monocitos 3.6x10⁹/l (1-17.9), plaquetas 151x10⁹/l (17-750). Trece (33%) presentaban leucocitosis >13x10⁹/l, 8 blastos periférica (extremos 2-11), 19 (49%) mielema y 5 esplenomegalia en el momento del diagnóstico. 35 (90%) presentaban LMMC tipo 1 y 4 de LMMC tipo 2. Ocho (20%) pts tenían anomalías citogenéticas (+8 (n=2), del 11q (n=1), -4 (n=2), -7 (n=2) y -5q (n=1)). Siete pts (18%) habían requerido previamente soporte transfusional. La distribución de los pts según el IPSS fue: 25 (64%) bajo riesgo, 10 (26%) riesgo intermedio-1, 4 (10%) riesgo intermedio-2; ningún paciente presentaba IPSS de alto riesgo. La distribución según el score propuesto por Kantarjian et al fue: 22 pts (56%) bajo riesgo, 4 (10%) riesgo intermedio-1, 6 (15%) riesgo intermedio-2 y 7 (18%) alto riesgo. Cuatro (10%) pts evolucionaron a Leucemia aguda. De ellos, 3 tenían anomalías citogenéticas y todos mostraron IPSS intermedio-1 mientras que 3 de ellos tenían una puntuación según el nuevo score intermedio-2 o alto riesgo. Con un seguimiento medio de 23 meses (0-84), 19 pts (49%) están vivos, 17 (43%) han fallecido y en 3 se desconoce su estatus. En el 60% la causa de la muerte era 2ª a la LMMC. Las medianas y rangos de supervivencia (meses) de los pts estratificados según el IPSS fue: 16 (0-75) en el grupo de bajo riesgo, 22 (0-52) en el intermedio-1, 5 (2-6) en el intermedio-2 y al aplicar el nuevo score: 22 (0-75) en el de bajo riesgo, 21 (12-30) en intermedio-1, 16 (0-24) en el intermedio-2 y 5 (2-24) en el de alto riesgo.

Conclusiones: La LMMC afecta a pacientes de edad avanzada y sus características clínico-biológicas son heterogéneas. Una minoría presenta anomalías citogenéticas. Si bien el número de pacientes es escaso, el nuevo score pronóstico estratifica mejor que el IPSS a los pacientes en los diferentes grupos de riesgo.

EFFECTIVIDAD DE AZACITIDINA CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE RIESGO BAJO/INTERMEDIO 1: DATOS PRELIMINARES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE USO COMPASIVO **PO-263**

R. García, D. de Miguel, M. Tormo, T. Bernal, F. Ramos, G. Sanz, S. Bonanad, R. de Paz, F. Manrique

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Grupo Andaluz de SMD

Fundamentos: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo de trastornos hematológicos heterogéneos. Aunque la decisión acerca del tratamiento de un paciente con SMD se basa en el estado funcional, la edad, las preferencias del paciente y las enfermedades concomitantes, las estrategias terapéuticas recomendadas por el NCCN varían en función de la puntuación de riesgo del Sistema de Puntuación Pronóstica Internacional (International Prognostic Scoring System, IPSS). Azacitidina (AZA) es un fármaco hipometilante aprobado recientemente en Europa para el tratamiento del SMD. AZA estuvo disponible en España para su uso compasivo antes de la aprobación reguladora y la autorización de comercialización por la Agencia Española del Medicamento en mayo de 2009.

Métodos: Presentamos el análisis preliminar de los datos clínicos de un registro español de pacientes longitudinal y multicéntrico formado por 132 pacientes con SMD según los criterios de la OMS con una puntuación de riesgo bajo/intermedio 1 tratados con AZA en condiciones de uso compasivo. Se recogieron retrospectivamente los datos sobre la evolución de la enfermedad y el tratamiento.

Resultados: En el inicio del estudio, la mediana de la edad era de 70 años, la distribución del sexo fue 89/43 varones/mujeres y la mayoría de los pacientes sufrían SMD primario (89%) y tenían un estado funcional ECOG de 0-1 (70%). La dosis inicial de AZA administrada con mayor frecuencia era de 75 mg/m² (91%). Casi todos los pacientes siguieron una de las tres pautas posológicas siguientes: días 1^o-7^o (33%), días 1-5 y 8-9 (27%) o días 1-5 (40%) de un ciclo de 28 días. En la mayor parte de los casos, la AZA se administró por vía subcutánea (83%). La mediana de los ciclos administrados fue de 6 (+/-6 Rango IQ). La respuesta global al tratamiento fue del 71% (criterios del International Working Group 2006): 18% de respuesta completa, 13% de respuesta completa de la médula ósea, 12% de respuesta parcial, 11% de respuesta hematológica. Además, el 18% mostró una estabilización de la enfermedad. En general, la AZA se toleró bien. Los acontecimientos adversos de grado 3/4 documentados en estos pacientes, independientemente de su relación con el tratamiento activo, fueron neutropenia (45%), trombocitopenia (33%), anemia (25%).

Conclusión: Estos datos preliminares demuestran que, en práctica clínica habitual, los pacientes con SMD de riesgo IPSS bajo/intermedio 1 responden al tratamiento con AZA, con una tolerabilidad aceptable.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y CITOGENÉTICAS EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA. PREDOMINIO DE RASGOS MIELOPROLIFERATIVOS Y DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN LOS CASOS QUE EVOLUCIONAN A LMA **PO-262**

L. Muñoz, E. Rámila, S. Piernas, G. Perea, N. Baena
Laboratorio UDIAT. Servicio de Hematología. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Introducción: la LMMC es una enfermedad clonal heterogénea, caracterizada por la presencia en sangre periférica (sp) de >1x10⁹/l monocitos en un contexto de mielodisplasia o de mieloproliferación. La dismorfia puede afectar a las tres series hematopoyéticas con distinta intensidad. Las alteraciones clonales en los casos con poca dimorfia son de utilidad en el diagnóstico pero la frecuencia de alteraciones citogenéticas es baja.

Objetivos: Análisis descriptivo de los datos del hemograma y rasgos dismórficos en sp junto con las características de la médula ósea y la citogenética en una serie de 39 pacientes diagnosticados de LMMC en nuestro centro.

Resultados: sp: Todos los pacientes tenían monocitosis absoluta (1,5-17x10⁹/L). Trece pacientes tenían anemia (Hb < 100 g/L), 7 neutropenia (< 1,8x10⁹/L), 10 trombopenia (<100x10⁹/L), 13 leucocitosis (13- 82 x10⁹ /L) y dos trombocitosis (>500x10⁹), uno de ellos con mutación de JAK2. En 19 pacientes se detectó mielema y en 8 blastos que oscilaron entre 2 y 11. Todos los pacientes excepto 2 mostraban rasgos dismórficos en alguna serie. La más afectada era la granulocítica (24/39) y los rasgos más frecuentes la hipogranulación y la presencia de Pelger, seguida de la serie plaquetar (20/39) y la serie roja (17/39). Médula ósea: Hipercléular (n=38), normocelular (n=1). Todos presentaban displasia en alguna serie con diferente intensidad. Al igual que en sp la línea más afectada fue la granulocítica (28) con hipogranulación y formas Pelger como rasgo mas frecuente. Veintisiete casos mostraban displasia megacariocítica: megacariocitos hipoblobulados (n=20), micromegacariocitos (n=2), núcleos dispersos (n=3) y megacariocitos grandes y dismórficos (n=2). Veintiseis pacientes mostraron rasgos diseritropoyéticos: macromegaloblastosis y asincromismo madurativo (n=10) y trastorno de la hemogloblinización y puntado basófilo (n=3). Cuatro casos mostraron más del 10% de sideroblastos en anillo. En 5 casos se detectaron blastos entre 5-9 y >10 en 1 caso. Citogenética: en el 79% de los casos fue normal, y en 8 casos patológica: +8 (n=2), del 11q (n=1), -7 (n=2), -4 (n=2) y 5q- (n=1). Cuatro pacientes evolucionaron a LMA, todos ellos presentaban leucocitosis (mediana 46x10⁹/L) y anemia (mediana 81 g/L) y 3 de ellos tenían una alteración citogenética.

Conclusiones: 1. Los datos del hemograma y las características de la médula ósea en estos pacientes son heterogéneas aunque lo más habitual es la hiperplasia granulomonocítica y los rasgos disgranulopoyéticos. 2. Las alteraciones citogenéticas son poco frecuentes. 3. El grupo de pacientes con mal pronóstico (evolución a LMA) es más homogéneo, presentan leucocitosis y anemia intensas y alteración citogenética.

EFFECTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA Y EL TRATAMIENTO QUELANTE CON DEFERASIROX EN LA DISFUNCIÓN T Y LA PRODUCCIÓN DE CITOKINAS INFLAMATORIAS EN SMD DE BAJO RIESGO **PO-264**

R. García-Delgado, A.I. Rosell, A. Campos, M.P. Queipo de Llano, L. Entrena, G. Ramírez, S. del Castillo

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

En los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de bajo riesgo la hematopoyesis eficaz se ve influida por la presencia de células T activadas que actúan contra las células de la médula ósea y por el aumento de citocinas inflamatorias. (sobre todo el TNF-alfa) que se ha visto tienen una correlación inversa con los niveles de hemoglobina, la respuesta al tratamiento con EPO, la leucemogénesis y la supervivencia global. La abrogación de los efectos de estas citocinas representa un importante área de investigación clínica en SMD de bajo riesgo y agentes como la lenalidomida el infliximab u otros inmunomoduladores. Además de la propia enfermedad otras situaciones asociadas a ella como el hierro acumulado por las transfusiones periódicas es capaz de captar y donar electrones generando disfunción T y aumento de las citocinas proinflamatorias

Objetivos: Evaluar en pacientes con SMD y sobrecarga férrica la función inmune y proporción de células activadas en cada subpoblación linfóide, los niveles de interleucinas circulantes y su relación con la sobrecarga férrica y una adecuada quelación.

Material y métodos: 116 pacientes con sobrecarga férrica secundaria a transfusión fueron incluidos en el estudio. Se administró tratamiento quelante con deferasirox. Se estudiaron las diferentes fracciones de linfocitos T (CD4+, CD8+ combinadas con marcadores de activación T (HLA-DR, CD25, CD38, CD69) y linfocitos B (cd19+) con marcadores de activación (CD23, CD69) y se estimó la proporción de células activadas en cada subpoblación antes y después del tratamiento con deferasirox. Para el estudio de interleucinas circulantes (IL-1, IL-6, IL-10, IL-3, TNF-alfa) también se empleó la citometría de flujo.

Resultados: La proporción de células T activadas disminuyeron tras el tratamiento quelante y esta disminución se produjo tanto en Th como en Tc sin apreciarse cambios en las células B. En cuanto a las interleucinas se produjo una marcada disminución de TNF-alfa, IL-6 e IL-3 y una discreta disminución de la IL-1 y la IL-10.

Conclusiones: Una adecuada quelación del hierro parece tener impacto sobre la disregulación T y la producción de citocinas pro-inflamatorias por el estroma medular y podría ser un factor importante a tener en cuenta en los SMD de bajo riesgo para mejorar la eritropoyesis, la repuesta a EPO y frenar la progresión de la enfermedad. Es importante en estos pacientes con SMD de bajo riesgo no sólo tratar la enfermedad sino controlar aquellos factores que pueden contribuir a su progresión como parece ser la sobrecarga férrica por las transfusiones periódicas.

ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE GLUCÓGENO SINTASA Y C-MYC IMPLICADOS EN EL METABOLISMO Y PROLIFERACIÓN CELULAR EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO, SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
P. Trujillo, J. Falantes, B. Martín Antonio, C. Calderón, M. Carmona, I. Espigado, A. Urbano-Ispizua
Departamento de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS, Sevilla

PO-265

Introducción: Una de las características más importante de la célula maligna, respecto de la célula normal, es la alteración en su metabolismo, y un aumento de la proliferación donde la hipoxia juega un papel importante, muy estudiado en tumores sólidos aunque en hemopatías malignas aún esta por determinar.
Objetivo: Analizar las diferencias de expresión de genes relacionados con metabolismo y proliferación celular en grupos de pacientes con SMD-BR (<10% blastos), SMD-AR (10-20% blastos y/o IPSS \geq 1,5) y LMA.
Métodos y pacientes: Se han estudiado 28 muestras de médula ósea (MO) en la fase inicial del diagnóstico distribuidas en los siguientes grupos: 8 controles sanos y 20 pacientes afectados de SMD a LMA en la fase inicial del diagnóstico: 10 SMD-BR (5 CRDM/SA, 1 AR, 1 ARS, 1 SMD 5q y 2 AREB-1), 4 SMD-AR (AREB-2) y 6 LMA (5 LMA de novo y 1 secundaria). El ARN total se aisló a partir de cada muestra de MO en fresco. El estudio de la expresión génica de GYS1 y CMYC se llevó a cabo por PCR a tiempo real. Cada muestra por triplicado, se normalizó empleando en paralelo el gen β -actina como control. La expresión génica relativa se determinó mediante el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ y los datos se trató estadísticamente con el programa SPSS empleando el Test U de Mann-Whitney (considerando significativo cuando $P \leq 0,05$).
Resultados: Tanto en la expresión de GYS1 como en la del CMYC, se observaron diferencias significativas entre los controles sanos y SMD-BR ($P=0,026$ y $P<0,01$ respectivamente). GYS1 y CMYC se expresaron 1,48 y 1,83 veces más respectivamente. GYS1 se expresó 1,85 veces más en SMD-AR en comparación con los SMD-BR ($P=0,035$). También se observaron diferencias significativas entre SMD-BR y LMA (3 veces más; $P=0,001$) y entre LMA y el grupo global de SMD (2,1 veces más; $P=0,005$). En el gen C-MYC, se observaron diferencias significativas de expresión entre SMD-BR y LMA ($P<0,001$) y entre SMD-AR y LMA ($P=0,012$). En este caso la expresión es mayor en LMA comparándolo tanto con SMD-BR (4,25 veces más) como con SMD-AR (3 veces más). Entre SMD-BR y SMD-AR no se observaron diferencias significativas.
Conclusiones: Estos resultados sugieren un aumento del metabolismo celular, las enzimas implicadas en la glucólisis, el consumo de glucosa, del metabolismo de la glutamina y de la síntesis de biomoléculas para la proliferación celular en LMA con respecto a los SMD y dentro de éstos, entre los SMD-AR con respecto a los SMD-BR. Estos resultados podrían ser útiles para la investigación del uso de GYS1 como diana terapéutica para el cáncer.

EXPERIENCIA CLÍNICA CON AZACITIDINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS SECUNDARIOS EN ESPAÑA

PO-267

R. García Delgado, G. Sanz, D. de Miguel Llorente, B. Mondedeu, M.M. Romero González, T. Bernal, J. Besalduch, A. Díaz, S. Bernet
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Hospital Universitario La Fe, Valencia. Hospital Universitario de Guadalajara. Hospital Clínic, Barcelona. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca. Hospital de Cruces, Baracaldo (Vizcaya). Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Grupo Andaluz de SMD

Fundamentos: Los síndromes mielodisplásicos (SMD)/leucemias agudas secundarias (2ios) son uno de los efectos adversos más graves en el tratamiento con quimio/radioterapia. Junto con daños ya descrito en el genoma, nuevos datos sugieren que anomalías en el perfil de metilación de ADN contribuirían a la leucemogénesis 2ia, pues la quimio/radioterapia tiene efecto sobre el perfil de metilación del ADN de diferentes tejidos. En general, el SMD 2io tiene peor pronóstico que el SMD de novo. Azacitidina (AZA) es un agente hipometilante aprobado en Europa para el tratamiento de los SMD en base al ensayo clínico AZA-00. Ningún SMD 2io fue incluido en este ensayo. AZA fue utilizado en España bajo uso compasivo y en ensayos clínicos, previo a su aprobación comercial en Mayo 2009.
Métodos: Análisis preliminar de los datos clínicos de 30 pacientes con SMD 2io. Estudio longitudinal, multicéntrico español promovido por la AAHH y el Grupo Andaluz de SMD de los datos del curso y manejo de los pacientes tratados con AZA bajo condiciones de uso compasivo, recogidos retrospectivamente.
Resultados: Media de edad al diagnóstico 76 años. Ratio hombre/mujer 13/17. ECOG performance status 0-1 60%. Dosis inicial de AZA más frecuentemente utilizada fue 75 mg/m² en ciclos de 28 días por vía subcutánea (80%). La media de ciclos administrados= 6. Respuesta global al tratamiento de 46,6% (International Working Group 2006 criteria): 16% respuesta completa, 3,3% respuesta medular completa, 6,6% respuesta parcial y 20% respuesta hematológica. Además, el 23,3% mantuvo enfermedad estable. AZA fue generalmente bien tolerada. Los efectos adversos grado 3/4 documentados en estos pacientes fueron: neutropenia (26%), trombocitopenia (33%), anemia (20%), neutropenia febril (3%), rash (6%), dolor lumbar tipo cólico (3%) y reacción subcutánea en la zona de inyección (6%). Rangos de respuesta similares se encontraron en los pacientes con SMD 2ios y 1ios, tanto dentro del registro como en lo publicado en la literatura.
Conclusión: Nuestros resultados demuestran que en un a serie basada en el tratamiento dentro de la comunidad, los pacientes con SMD 2ios responden a AZA de la misma forma que los 1ios aunque tradicionalmente se les atribuye peor pronóstico. Estos resultados tan favorables en SMD 2ios sugieren que estos pacientes responden al tratamiento demetilante probablemente por las alteraciones en la metilación del ADN implicadas en la leucemogénesis. Más datos de este registro y de diferentes ensayos clínicos nos esperan para confirmar estos datos y completar las respuestas con datos de supervivencia.

EXPERIENCIA CLÍNICA CON AZACITIDINA EN DIFERENTES CÁNCERES HEMATOLOGICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

PO-266

R. Pérez, M.J. Romero, A. Periago, C. Cava, A. Navarro
Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca (Murcia)

Fundamentos: Azacitidina (AZA) es un fármaco hipometilante aprobado en Europa (dic 2008) para tratar pacientes adultos no aptos para trasplante con síndromes mielodisplásicos (SMD) Int-2 y de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10-29% blastos en médula ósea sin trastorno mieloproliferativo y leucemia mieloide aguda (LMA) con 20-30% blastos y displasia multilinea. Comparando con otros tratamientos, AZA mostró mejoras significativas en supervivencia, tasas de respuesta completa y de respuesta parcial, mejoría hematológica y en independencia transfusional en varios ensayos clínicos. Presentamos una revisión de la experiencia clínica con AZA.
Métodos: Análisis retrospectivo de datos clínicos de ocho pacientes tratados con AZA para diferentes cánceres hematológicos (datos en tabla 1).
Resultados: Paciente 1. CRDM. Resistente a EPO (2005) y EPO+FEC-G (2007). En ciclo 2, Lenalidomida (2008) causó pancitopenia grave y AZA (2009) neutropenia febril. Se interrumpieron; el segundo por voluntad del paciente. Paciente 2. SMD-LMMC. Transfusiones de concentrados de eritrocitos y plaquetas (3-4 u/mes), por bajas Hg y plaquetas (2008). Se interrumpieron al principio del tratamiento con AZA (ene 2009). El paciente falleció tras 3 ciclos. Paciente 3. AREB-2. AZA aumentó la Hg. Las transfusiones se interrumpieron tras el ciclo 2. El tratamiento sigue en curso (10 ciclos) con mejorías clínicas y analíticas. Paciente 4. AREB-1. Resistente a EPO. Transfusiones periódicas interrumpidas tras AZA (ciclo 3) y reanudadas (may 2007) con Hg>8,5g/dl por la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del 30% basal. Completados >25 ciclos de AZA con reducción significativa de transfusiones. Paciente 5. AR. EPO hasta 2005. Al diagnosticarle AREB-1, 2008, (no células sanguíneas reducidas) se iniciaron transfusiones. Tras ciclo 3 de AZA, estabilización; aumento de Hg y última transfusión. Tras ciclo 7, diagnosticada pancitopenia severa comprobándose transformación a LMA con más del 80% blastos (aspirado medular). Suspensión de AZA tras ciclo 8. Pacientes 6 (LMA) y 7 (AREB-1). EPO y transfusiones desde junio 2008 (Hb 7,8g/dl) y julio 2009 (Hb 8g/dl). AZA, aún en curso, (10 ciclos) aumentó la Hg y las transfusiones se suspendieron tras el ciclo 2. Paciente 8. AREB-1. Transfusiones por anemia desde marzo 2009; murió tras el ciclo 2 de AZA. Resultados de AZA resumidos en tabla 1.
Conclusiones: AZA en los diferentes cánceres hematológicos aumentó los valores de Hg en los pacientes que recibieron más de tres ciclos. Con AZA se logró la respuesta e independencia transfusional o un menor número de transfusiones en pacientes aquejados de diferentes cánceres hematológicos.

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE GENES QUE PARTICIPAN EN LA ANGIOGENESIS, LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y LA CAPACIDAD DE MULTIPOTENCIALIDAD EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

PO-268

J. Falantes, P. Trujillo, B. Martín-Antonio, C. Calderón, J. González, I. Espigado, M. Carmona, A. Urbano-Ispizua
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) son hemopatías caracterizadas por gran heterogeneidad clínica, pronóstica y de participación de diversos factores etiopatogénicos tales como angiogénesis, proliferación celular y capacidad de multipotencialidad.
Objetivo: Analizar diferencias de expresión de genes relacionados con angiogénesis, proliferación y multipotencialidad, en pacientes (pts) con SMD bajo riesgo (SMD-BR: <10% blastos), SMD alto riesgo (SMD-AR: 10-20% blastos) y pts con LMA.
Métodos y pacientes: Se estudió ARN total a partir de médula ósea (MO) al diagnóstico de 28 individuos distribuidos en 4 grupos: control (8), SMD-BR (10), SMD-AR (4) y LMA (6) El ARN total se aisló a partir de cada muestra de MO en fresco con TRIZOL, tratadas con DNasa y retrotranscripción a cDNA. El estudio de expresión génica se realizó por PCR a tiempo real. Cada muestra se procesó por triplicado y se normalizó frente al gen β -actina como control. La expresión génica relativa se determinó mediante el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$. El análisis estadístico se realizó mediante Test U de Mann-Whitney (SPSS v.16.0). Los genes estudiados fueron: MIF (factor inhibidor de migración de macrófagos) y cMYC para proliferación celular, VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) para angiogénesis y OCT4 para multipotencialidad.
Resultados: Se observó diferencia significativa ($p<0,05$) en el aumento de expresión relativa de cada gen estudiado entre pts con SMD-BR vs SMD-AR y globalmente entre SMD (BR/AR) y pts con LMA. Para VEGF: SMD-BR vs SMD-AR (1.71 vs 4.47; $p=0,001$) y SMD vs LMA (3.09 vs 5.17; $p=0,002$), con tendencia significativa a favor de LMA vs SMD-AR (4.47 vs 5.17; $p=0,3$). Para MIF: SMD-BR vs SMD-AR (1 vs 3.46; $p=0,007$), SMD-AR vs LMA (3.46 vs 22.63; $p=0,016$) y SMD vs LMA (2.23 vs 22.63; $p<0,01$). Para cMYC: SMD-BR vs SMD-AR (1.83 vs 2.62; $p=0,15$), SMD-AR vs LMA (2.26 vs 7.78; $p=0,012$) y SMD vs LMA (2.2 vs 7.78; $p<0,01$). Para OCT4: SMD-BR vs SMD-AR (1.09 vs 2.79; $p=0,005$), SMD-AR vs LMA (2.79 vs 3.39; $p=0,006$) y SMD vs LMA (1.94 vs 3.39; $p<0,01$).
Conclusiones: La mayor expresión de VEGF, MIF, cMYC y OCT4 en SMD-AR vs SMD-BR y en LMA vs SMD, sugiere que angiogénesis, proliferación y capacidad de multipotencialidad juegan un papel etiopatogénico destacado en estas entidades. Estos resultados orientan a un comportamiento biológico diferente entre SMD-BR, SMD-AR y LMA en cuanto a distintas vías celulares que participan en el desarrollo de la enfermedad; así como globalmente entre SMD y LMA; que podrían justificar la heterogeneidad clínica entre pts con SMD y entre pts con enfermedad más proliferativa (SMD-AR) y LMA, así como la posible respuesta a diferentes tratamientos.

INCIDENCIA Y MANEJO DE LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES TRATADOS CON 5-AZACITIDINA**PO-269**

B. Moreno de Gusmão, I. Camarón Echeandia, I. Ojartzabal, M. Quintana, J.M. Guinea, C. Menchaca, A. Mendizábal, E. Pérez-Persona, M.T. Ardanaz
Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz

Introducción: La 5-Azacitidina es un miembro de una nueva clase de fármacos conocidos como agentes hipometilantes del ADN de reciente aparición y con uso en aumento en SMD y LAM. El conocimiento y correcto manejo de los fármacos es imprescindible para la eficacia, seguridad, manejo de complicaciones y adherencia de los pacientes al tratamiento. No hay estudios referentes a incidencia y manejo de la hipotensión arterial. Presentamos la incidencia de hipotensión arterial (hipoTA) en los pacientes tratados con 5-Azacitidina en nuestro centro.

Material y métodos: Se han revisado de forma retrospectiva la toma de tensión arterial de los pacientes en tratamiento con azacitidina en nuestro hospital desde Enero de 2009 hasta Mayo de 2010. Se consideró hipoTA las determinaciones de tensión arterial sistólica (TAS) con valores inferiores a 100 mmHg. Se recogieron los datos de las constantes vitales pre y post administración según protocolo de actuación en nuestro centro, así mismo se revisaron los antecedentes personales hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo concomitante.

Resultados: En nuestro centro 14 pacientes (11 varones y 3 hembras) recibieron tratamiento con azacitidina, 11 Síndromes mielodisplásicos y 3 Leucemia agudas, con una mediana de edad de 78 años (52-84). 3 pacientes recibieron azacitidina subcutánea, 8 endovenosa y 3 comenzaron con terapia subcutánea y debido a otros efectos secundarios se solicitó y se cambió la forma de administración del fármaco. En nuestra muestra 8 (57%) pacientes eran Hipertensos. De los 14 pacientes que recibieron azacitidina 11 (78%) tuvieron algún episodio de hipoTA en la semana que recibieron tratamiento. Los episodios de hipoTA se vieron tanto en la administración endovenosa como subcutánea, por tanto, no parece haber diferencias en función de la vía de administración. De un total de 46 ciclos de azacitidina administrados en nuestro centro la hipoTA arterial fue un efecto 2º frecuente con una incidencia de 73% (34 ciclos) de los cuales 55% fueron en pacientes hipertensos.

Conclusiones: La hipotensión arterial es un efecto 2º frecuente, previsible y manejable, sobretudo en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, pudiendo ser la causa de malestar, mareo y náuseas descritos en ficha técnica. Es importante la vigilancia de la tensión arterial de los pacientes y recomendamos la retirada temporal de los antihipertensivos durante los días de tratamiento con azacitidina. Es imprescindible un correcto manejo de los efectos secundarios del fármaco para evitar retiradas innecesarias, mejorar la adherencia al tratamiento y conseguir los resultados deseados.

PAPEL DE LOS GENES RIBOSOMALES RPS14, RPL28 Y EE1D EN LA EVOLUCIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**PO-271**

S. Barrio¹, I. López², K. Marín¹, M. Gallardo¹, N. Castro¹, R. Ayala¹, F. Solé², M. Mallo³, J.A. Hernández³, J. Martínez-López²
¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
²Laboratori de Ciogenética Molecular. Servei de Patologia. GRETNHE.
³IMIM. Hospital del Mar. Barcelona. ⁴Hospital Infanta Leonor. Madrid

Objetivos: Correlacionar los diferentes subtipos de síndromes mielodisplásicos (SMD) con la expresión de los genes ribosomales RPS14, RPL28, EE1D y del gen supresor de tumores SPARC. Evaluar paralelamente, variables clínicas como el cariotipo y el IPSS (International Prognostic Score System), con el fin de establecer un valor pronóstico para estos SMD en relación a su evolución a Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

Pacientes y métodos: Se analizaron 48 pacientes, clasificados según los criterios de la OMS; 32 SMD (de los cuales, 10 casos presentaban delección del 5q-, 7 casos alteraciones en el cromosoma siete y 4 trisomía del cromosoma ocho), 10 LMA (secundarias a SMD), 3 neoplasias mieloproliferativas y 3 médulas control sin patología. A partir de RNA de médula ósea, retrotranscrito a cDNA, la expresión de los genes RPS14, RPL28, EE1D y SPARC, se evaluó por medio de análisis TaqMan, en el sistema de detección ABI PRISM® 7900HT (Applied Biosystems®). Los ratios obtenidos de cada muestra, se procesaron empleando el criterio $r = -2^{ct}$. Los genes C18S, ABL y GUS se utilizaron como control. La significación estadística fue determinada mediante el análisis no paramétrico de Wilcoxon ($p < 0.05$) con el software SPSS 15.

Resultados: El grupo de pacientes con SMD y 5q- mostró una menor expresión del gen RPS14 ($p = 0,001$) frente al grupo SMD no 5q-. Por otro lado, se observó una disminución significativa de RPS14 en el grupo de pacientes SMD no 5q- frente a: LMA ($p < 0,001$), neoplasias mieloproliferativas ($p < 0,001$) y controles ($p = 0,017$). El análisis estadístico del resto de variables clínicas (cariotipo, IPSS, % de blastos en médula ósea y citopenias asociadas) no mostró diferencias significativas. La expresión del gen supresor de tumores SPARC y del gen ribosomal EE1D, se hallaba significativamente disminuida en el grupo de SMD 5q- respecto a los SMD con anemia refractaria ($p = 0,011$ y $p = 0,005$, respectivamente). Estos últimos resultados concordarían con los publicados recientemente (Pellagati et al. British Journal of Haematology, 142, 2008).

Conclusiones: El hallazgo de la menor expresión de RPS14 en el grupo de SMD 5q- es coherente con la haploinsuficiencia ribosomal de esta entidad. El aumento de expresión de RPS14 en el grupo de LMA (secundarias a SMD) podría ser estudiado como factor pronóstico de evolución de SMD a LMA.

Estudio Financiado por FIS 05/1665 FIS 08/402, FIS P1030345 y P1071009 del Ministerio de Sanidad, Beca de Investigación FEHH, Fundación Mutua Madrileña, Universidad Complutense CCG07-UCM/BIO-2555, F107/00107 Ministerio de Ciencia e Innovación, Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC): RD07/0020/2004 y Fundación Leucemia Linfoma y (Beca Marcos Fernández).

INTRODUCCIÓN DE LA TERAPIA HIPOMETILANTE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE**PO-270**

N. Somolinos, V. Turcu, L. Benito, E. Chica, M.C. Monteserín, L.G. Alonso, J.A. García Vela, C. Teno, M.D. Menor, F. Oña
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

Fundamentos: Azacitidina (AZA) basa su eficacia en la reducción de presencia de radicales metilo en el material genético, lo que ayuda a normalizar la expresión génica. La introducción de nuevos tratamientos en práctica clínica habitual se realiza basada en datos disponibles de ensayos clínicos de registro. La práctica clínica habitual suele gestionar un entorno clínico menos restringido que el del ensayo, en el que la realidad asistencial pudiera influir en los resultados clínicos del producto.

Métodos: Análisis retrospectivo de datos de pacientes de nuestro hospital, tratados con AZA en condiciones clínicas habituales. Comunicamos la experiencia clínica de la primera serie de pacientes tratados con AZA, valorando la reproducibilidad de los datos de los ensayos clínicos.

Resultados: 14 pacientes (edad media: 63 años) han recibido AZA en nuestro hospital. 9 diagnosticados con SMD 1º o LANL 2º a SMD. Los pacientes con patología primaria eran más jóvenes (media 60 vs 65 años). Se documentaron rasgos displásicos en las tres líneas en el examen basal de médula ósea en 7 de 9 pacientes con patología primaria. En los pacientes con patología secundaria se observó en médula ósea displasia trilineal (n=4) y de una línea (n=1). El estudio citogenético reveló alteraciones en 8/14 pacientes (57%). La dosis de AZA administrada al inicio fue 75 mg/m², en 13 casos subcutánea y 1 intravenosa. En los pacientes con patología primaria se administró la pauta continuada de 7 días seguidos en ciclos de 28 días (media= 9 ciclos). La pauta de 5 días se empleó en 12 pacientes. La mediana de seguimiento ha sido de 12 meses, con evaluación de respuesta medular cada 4 meses. La respuesta global documentada es del 62% (8/13). Continúan el tratamiento 7 pacientes (3 con patología primaria, 4 con patología secundaria) con tasa global de respuesta 43%, media de ciclos aplicados: 10 ciclos. En un paciente, se ha decidido seguir el tratamiento con 5-AZA, a pesar de mostrar progresión de la enfermedad (PE), dado que el paciente este tratamiento le aporta beneficios en cuanto a la independencia transfusional. El tratamiento se suspendió por PE en 8 pacientes, uno de ellos había mostrado respuesta al tratamiento tras 4 ciclos (media= 5 ciclos aplicados). Las reacciones adversas al tratamiento fueron predecibles y manejables, principalmente neutropenia febril (n=4), fiebre (n=2) y petequias (n=2), no documentándose acontecimientos inesperados.

Conclusiones: El empleo de AZA es viable en las condiciones clínicas habituales. Queda bajo discusión si es aplicable en nuestro medio la terapia recomendada de 7 días (lunes-domingo), necesitando más estudios que ayuden a comparar resultados.

PROPUESTA DE ÍNDICE PRONÓSTICO ESPECÍFICO PARA LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA. REVISIÓN DE 44 CASOS**PO-272**

B. Moreno de Gusmão¹, E. Pérez-Persona¹, M.T. Ardanaz¹, J. Calavia², I. Ojartzabal¹, M. Quintana¹, J. Wong¹, J.M. Guinea¹, C. Menchaca¹, A. Mendizábal¹, J. Felu²
¹Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. ²Hospital San Pedro. Logroño

Introducción: La LMMC se caracteriza por la amplia heterogeneidad clínico-evolutiva de presentación, comportándose como síndromes mielodisplásicos (SMD) y/o síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPc). Los índices pronósticos utilizados en los SMD no son reproducibles para predecir la evolución y determinar el inicio del tratamiento. Presentamos la revisión de 44 casos diagnosticados en 2 únicos centros.

Material y métodos: Se han revisado 44 (37 hombres y 7 mujeres) casos de LMMC, con una mediana de edad 76 años (64-93). Se ha evaluado las características al diagnóstico y su relevancia pronóstica en la supervivencia. Los factores de riesgo pronósticos analizados fueron: la forma de presentación de acuerdo con la clasificación de la FAB (LMMC - SMD; LMMC - SMPc), Hb (<10g/dL), la presencia de alteraciones citogenéticas y β -2 microglobulina (>4mg/L). Los datos fueron analizados con el programa informático SPSS v 17.0.

Resultados: De la muestra analizada 59.1% (n=26) de los pacientes eran LMMC - SMD y 40.9% (n=18) LMMC - SMPc. En el grupo SMD 47% (n=8) tenían Hb <10g/dL al diagnóstico frente a 52,9% (n=9) del grupo SMPc (p=0,4). No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la citogenética (p=0,06) y la β -2 microglobulina (>4mg/L) fue más frecuente en el grupo SMPc (59,3% vs 40,7%; n= 27; p=0,03). En el análisis multivariante la LMMC - SMPc (p=0,018), Hb < 10g/L (p=0,001), poseer alteración citogenética (p=0,009) y β -2 microglobulina >4mg/L (p=0,025) se han relacionado con una menor supervivencia pero hemos excluido la β -2 microglobulina del índice pronóstico por la reducida muestra de pacientes con esta determinación al diagnóstico (n=27) y al agrupar los pacientes según la presencia de 0-1 o 2-3 factores de riesgo, el impacto en la supervivencia fue de 33 vs 8 meses (p<0,002) respectivamente.

Conclusiones: La LMMC tiene sus propias características clínico-evolutivas. La forma de presentación al diagnóstico LMMC-proliferativa (FAB), Hb <10g/dL y la presencia de alteraciones citogenéticas están claramente relacionadas con un mal pronóstico y poseer ≥ 2 de estos factores al diagnóstico le confieren una menor supervivencia. La β -2 microglobulina >4mg/L parece ser un factor de mal pronóstico pendiente de confirmación en más estudios. Se necesita ensayos clínicos para valorar la aplicación de este índice pronóstico y evaluar los cambios en la evolución de la enfermedad basados en un tratamiento precoz.

RESPUESTA A 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE: EXPERIENCIA DE UN SOLO HOSPITAL

PO-273

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, M. Díaz Morfa, I. López San Román, D. Morales, J. Arbeteta, S. Herrero, D. Subira, B. Pinedo
Hospital Universitario de Guadalajara

Justificación: 5-azacitidina (AZA) prolonga la supervivencia global en pacientes con SMD de alto riesgo como se ha publicado en el ensayo en fase III (AZA-001). Sin embargo, existen pocos datos de su eficacia en SMD de bajo riesgo. Recientemente la FDA ha aprobado su empleo en todas las categorías de SMD, pero su uso en Europa está limitado para los de mayor riesgo.

Pacientes: Evaluamos la eficacia y seguridad del empleo de 5-AZA en todas las categorías de SMD, y en pacientes con LAM no candidatos a quimioterapia intensiva, o como tratamiento de consolidación tras la quimioterapia convencional, cuando está contraindicado su empleo.

Resultados: En nuestro Hospital desde 2006 hasta mayo de 2010, se han tratado 25 pacientes. Atendiendo a los criterios de la OMS según el índice de riesgo del International Prognostic Scoring System (IPSS) correspondían a las siguientes categorías: 11 pacientes tenían un SMD de riesgo bajo/intermedio-1, 10 pertenecían al grupo de riesgo intermedio-2/alto, y 4 LAM. Los datos demográficos de la serie fueron: mediana de edad 72.9 años (rango 46-86), la ratio hombres/ mujeres 12/13. Según la clasificación de la OMS, eran 1 AR, 9 ARS, 4 RAEB-1, 4 RAEB-2, 1 displasia trilineal con sideroblastos en anillo, 1 SMD hipoplásico, y 1 SMD inclasificable. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento con 5-AZA fue de 26,6 meses (rango 1-192). El 87.5% de los pacientes eran dependientes de transfusión en el momento de iniciar el tratamiento. El 72% de los pacientes habían recibido algún tratamiento previo (EPO+G-CSF, sólo EPO). La 5-AZA fue utilizada como agente único. Los pacientes de bajo riesgo, recibieron dosis de 5-AZA de 75mg/m²/día subcutáneo durante 5 días, con ciclos que se repiten cada 28-días. La mediana de ciclos administrados fue de 8.2 (rango 2-30), y el 52% recibió al menos 7 ciclos, y el 40% al menos 10 ciclos. La toxicidad grado 3-4 registra fue la mielosupresión (20%), y reacciones locales en el punto de inyección (10%).

| Hb pre-AZA (g/dL) | Hb max. post-AZA (g/dL) | Time to response (months) | number Cycles Max. response | number Cycles Lost response |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 6.9 (5.2-11.5) | 10.7 (8.2-15.8) | 3 (2-5) | 5.3 (2-10) | 11.8 (4-16) |

La duración de la respuesta osciló entre 1 a 28 meses. 3 pacientes se transformaron a LAM. 44% pacientes han fallecido en el momento de escribir este abstract.

Conclusiones: 1.- Entre los pacientes con SMD, se alcanzó una respuesta eritroide en el 60%. 2.- El tiempo de respuesta es relativamente precoz (3 meses), aunque algunos responden tardamente (5 ciclos o más). 3.- La eficacia y escasa toxicidad de 5-AZA en SMD de bajo riesgo, lo posiciona en un buen lugar en el arsenal terapéutico. 4.- En pacientes con LAM, no candidatos a quimioterapia intensiva, 5-AZA es una buena alternativa, que mejora la calidad de vida de los pacientes.

TRATAMIENTO CON 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON SMD, LMCC Y LMA: EXPERIENCIA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA RIOJA

PO-275

V. Roldán, A. Campeny, J. Feliu, R. García Muñoz, D.K. García, D. Robles, M.J. Nájera, M.P. Herrera, M.M. Hermosilla
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño

Introducción: El único tratamiento curativo del síndrome mielodisplásico (SMD) es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, aunque sólo puede realizarse en una minoría de pacientes. Los hipometilantes pueden modificar la historia natural de la enfermedad, aumentando la supervivencia global y el tiempo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). También existe evidencia sobre su utilidad en leucemia mielomonocítica crónica (LMCC) y LMA.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con 5-AZA.

Materiales y métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes tratados con 5-AZA en La Rioja entre mayo 2008 y mayo 2010. Se evaluaron las características demográficas y de la enfermedad, el esquema terapéutico, la evolución clínica y analítica y el tratamiento de soporte administrado.

Resultados: Pacientes y enfermedad: se evaluaron 14 pacientes tratados con 5-AZA, 13 hombres y 1 mujer, con una mediana de edad de 74.5 años (60-80). Diagnóstico (dx) según la clasificación OMS 2008: 9 SMD (2 ARS, 1 CRDM, 2 AREB-I y 4 AREB-II), 4 LMCC-I y 1 LAM con mielodisplasia asociada. Los 9 SMD presentaban al dx IPSS: 3 bajo, 1 int-1, 2 int-2 y 3 alto; y WPSS: 3 bajo, 1 intermedio, 2 alto y 3 muy alto. Al inicio de 5-AZA solo 1 paciente había aumentado de riesgo WPSS. El tiempo transcurrido desde el dx al inicio del tratamiento fue de 101 días de mediana (1-813). Esquema de tratamiento: la mediana de ciclos de 5-AZA administrados fue de 5 (1-15); 4 pacientes siguen en tratamiento. En 12 pacientes se administraron ciclos de 7 días y 2 recibieron la pauta de 5 días.

Respuesta a 5-AZA: ver tabla

Citogenética: se realizó al dx en 8 pacientes: 4 normal y 4 alterada (-7, -8, add(1) y cariotipo complejo). A los 6 meses de 5-AZA el cariotipo complejo y el add(1) no cambiaron y el resto no fue evaluado.

Mortalidad: 9 pacientes fallecieron: 4 por progresión, 3 por infección y 2 por hemorragia. Tratamiento de soporte: en 9 pacientes se usó G-CSF por neutropenia, alcanzándose neutrófilos >500/mcL en 8. Sólo 2 de los 11 pacientes que recibieron entropoyetina (EPO) respondieron adecuadamente.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en los pacientes tratados con 5-AZA en La Rioja concuerdan con los datos publicados en la literatura. Es necesaria la validación de scores predictivos de respuesta a 5-AZA para poder realizar un uso más racional del fármaco. El tratamiento de soporte con G-CSF permite recuperar la neutropenia en muchos casos; sin embargo el uso de EPO en SMD de alto riesgo no suele ser efectivo.

| Parámetro (mediana y rango) | PARÁMETROS de RESPUESTA a 5-AZA | | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| | Al dx (n14) | Inicio 5-AZA (n14) | A los 3 ciclos (n10) | A los 6 ciclos (n5) |
| Hemoglobina (g/L) | 9.25 (6.2 - 13.5) | 7.5 (6-12) | 9.45 (6.8-13.6) | 11.6 (6.5-13.8) |
| Plaquetas (x10 ⁹ /L) | 89.5 (15 - 340) | 54.5 (6 - 260) | 138.5 (3 - 314) | 127 (23 - 300) |
| Leucocitos (x10 ⁹ /L) | 6.05 (1.7 - 47.3) | 7.85 (1.7 - 66) | 4.85 (0.4 - 42.4) | 9.5 (0.7 - 18) |
| Neutrófilos (x10 ⁹ /L) | 1.65 (0.1 - 45.3) | 4.95 (0.7 - 64) | 2.15 (0.1 - 22) | 5.1 (0.1 - 9.3) |
| Blastos sp (%) | 0 (0 - 88) | 0 (0 - 88) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) |
| N ^o líneas displasia | 3 (0 - 3) | 3 (1 - 3) | 3 (1 - 3) | 3 (2 - 3) |
| Transfusión CH/mes | 2 (0 - 6) | 4 (0 - 3) | 2 (0 - 4) | 0 (0 - 4) |
| Transfusión Pq/mes | 0 (0 - 2) | 0 (0 - 3) | 0 (0 - 4) | 0 (0 - 3) |

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO: TRAS LA 5-AZACITIDINA: ¿HAY ALGO MÁS?... ¿LENALIDOMIDA!

PO-274

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, J. Arbeteta, I. López San Román, M. Díaz Morfa, D. Morales, B. Pinedo
Hospital Universitario de Guadalajara

Justificación: Las opciones terapéuticas en pacientes con SMD de bajo riesgo son escasas, y con un efecto finito. Sin embargo, en ocasiones, se nos presentan pacientes "jóvenes", a los que condenar al soporte transfusional es un panorama desolador. En estos pacientes, se han comunicado resultados esperanzadores con 5-azacitidina, y en menor número con lenalidomida.

Pacientes: Presentamos tres pacientes que han sido tratados con 5-azacitidina, y tras mantener respuesta eritroide, la han perdido. En esta situación se les plantea lenalidomida por uso compasivo y la aceptan:

Caso 1: Varón de 46 años, ARS (IPSS bajo, cariotipo normal) de 3 años de evolución, con respuesta transitoria a EPO. Posteriormente a los 6 meses recibió 5-aza, con una buena respuesta a los 4 meses, que se mantuvo hasta el 9º ciclo, cuando la perdió. Posteriormente ha iniciado Lenalidomida a dosis de 10 mg/d, que ha tenido que interrumpir hasta 5mg/48h, alcanzando la independencia transfusional (IT), y pasando de 4.8g/dL de Hb a 10, tras 6 meses de tratamiento.

Caso 2: Mujer de 76 años, ARS (IPSS intermedio 1, cariotipo normal) de 2 años de evolución, con respuesta transitoria a EPO. Posteriormente a los 18 meses recibió 5-aza, con una buena respuesta a los 2 meses, que se mantuvo hasta el 14º ciclo, cuando la perdió. Posteriormente ha iniciado Lenalidomida a dosis de 10 mg/d, que ha tenido que interrumpir hasta 5mg/48h, alcanzando la independencia transfusional (IT), y pasando de 6g/dL de Hb a 10, tras 10 meses de tratamiento.

Caso 3: Varón de 78 años, ARS (IPSS bajo, cariotipo normal) de 1 año de evolución, con respuesta transitoria a EPO. Posteriormente a los 2 meses recibió 5-aza, con una buena respuesta a los 3 meses, que se mantuvo hasta el 15º ciclo, cuando la perdió. Posteriormente ha iniciado Lenalidomida a dosis de 10 mg/d, que ha mantenido, alcanzando la independencia transfusional (IT), y pasando de 6 g/dL de Hb a 9, tras 8 meses de tratamiento.

Resultados: Los tres pacientes alcanzaron la IT, pero fue necesario disminuir la dosis recomendada y esperar entre 6-10 meses. No sufrieron toxicidad destacable, salvo neutropenia grado 3-4, que obligó a mantener tratamiento con G-CSF cada 48-72h.

Conclusiones: 1) En pacientes elegibles con SMD de bajo riesgo no 5q-, la lenalidomida es una opción terapéutica. 2) La dosis empleada, es menor de la recomendada, por la toxicidad hematológica. 3) La respuesta, si ocurre, es más tardía de lo esperable (entre 6-10 meses).

TRATAMIENTO CON AZACITIDINA EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS. ESTUDIO DE 16 PACIENTES

PO-276

A. Bailén García, I.M. Vidales Mancha, D. Bardán Rebollar, M.R. Prieto Bonilla, A.I. Heiniger Mazo
Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: La 5-Azacitidina es el primer fármaco que consigue una mejoría significativa de la supervivencia en los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) con independencia de la edad, número de blastos y cariotipo, precisando para ello un número suficiente de ciclos. Con ello, se consigue estabilizar la enfermedad habiéndose obtenido una mediana de supervivencia de 24,5 meses con una buena calidad de vida.

Objetivos: Analizamos retrospectivamente 16 pacientes con SMD, de los que 14 son de intermedio-alto riesgo y 2 de bajo riesgo, que han sido tratados con Azacitidina evaluándose las características clínicas, eficacia, toxicidad y supervivencia.

Pacientes y métodos: Se han revisado 16 pacientes con SMD de riesgo intermedio-alto riesgo que han recibido Azacitidina 75mg/m²/7días/28 días. Los ciclos fueron de 5 días en 9 casos (56%). 10 pacientes recibieron soporte con G-CSF. En caso de neutropenia severa se redujo la dosis a 50mg/m².

Resultados: La media de edad fue 62,8 años (29-77), de los que 6 (37%) eran mujeres y 10 (63%) hombres. Los subtipos de de SMD según clasificación FAB/WHO fueron: ARS 1, ARSA 2, AREB-I 5, AREB-II 5 y LMCC 3. Según el IPSS eran: riesgo bajo=1, riesgo Intermedio I=3, riesgo Intermedio II=10, riesgo Alto=1, y no evaluable= 1. La mediana de ciclos recibidos ha sido 5 (1-21). La toxicidad fue: Neutropenia 8, Trombocitopenia 7, reduciéndose la dosis a 50mg/m² en estos casos. 3 pacientes sufrieron retraso de los ciclos por proceso infeccioso intercurrente. Otras toxicidades fueron: Náuseas/vómitos grado III=5, Rash cutáneo=2, siendo grado III en 1 caso. La mayoría presentó eritema local que cedió con medidas tópicas. Con una mediana de seguimiento de 21 meses (1-21) desde el inicio del tratamiento con Azacitidina, la Supervivencia Global fue del 43,75%. Ha habido Exitus en 9 casos: 6 de ellos por progresión a LMA, 2 por infecciones y 1 por fracaso cardiaco. Continúan en tratamiento 5 pacientes (31%), con el siguiente tipo de respuestas según Criterios IWG 2006: Respuesta completa 2 (12,5%), Respuesta Parcial 1 (6,2%) y Respuesta Estable 2 (12,5%).

Conclusiones: Consideramos que nuestros resultados respecto a tasa de respuestas, son inferiores a los reportados en los estudios, quizá sea debido a que en nuestra serie, la mediana de ciclos administrados ha sido inferior a los 6 ciclos recomendados, y también a las reducciones de dosis y días de tratamiento por ciclo. Es por ello que probablemente la dosis standard (75mg/m²/7 días), sea necesaria. La menor Supervivencia Global es probablemente debida al menor periodo de seguimiento. La moderada toxicidad observada ha resultado similar a lo descrito.

TRATAMIENTO CON AZACITIDINA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES DE MAL PRONÓSTICO. RESULTADOS DE TRATAMIENTO A DOSIS DE 75 mg/m² x 5 DÍAS
PO-277

H. Fernández-Leyva, J. Prieto, F. Carnicero, M. J. Arcos, C. Martín Aguilera, C. Cabrera, E. Gil Espárraga, F. Izquierdo, M. J. García, N. Bermejo, J. Bergua
Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Objetivos: Valorar retrospectivamente el uso de Azacitidina a dosis de 75mg/m² en pacientes con neoplasias mieloides de alto riesgo.

Pacientes: Se incluyen en la serie 22 pacientes. La mediana de edad es de 73.93 años (36-84). Un 81% de los pacientes era hombre. Ocho pacientes con Leucemia aguda mieloblástica secundaria a SMD, tres pacientes con Leucemia Aguda refractaria/recaída, tres pacientes con leucemia mielomonocítica crónica, dos pacientes con AREB-2, tres pacientes con displasia trilineal y dos con un síndrome mielodisplásico no clasificable.

Como antecedentes neoplásicos: Tres pacientes tenían enfermedades neoplásicas: 1 enfermedad de Hodgkin, 1 linfoma foliolar, 1 mastocitosis más Leucemia linfática crónica y un paciente en remisión de leucemia aguda promielocítica.

Según IPSS, un 42.8% son de grupo de alto riesgo (IPI > o igual a 2.5), otro 42.8% es intermedio 2 (1.5-2) y un 14.28 es intermedio 1 (IPSS).

Esquema terapéutico: Tres pacientes recibieron inicialmente dosis de 100 mg/m², uno 150 mg/m² y el resto 75 mg/m² durante 5 días de tratamiento (18). La mediana de ciclos administrados fue de 9 (1-23).

Resultados: Mediana de seguimiento: 22.92 meses. Mediana desde el diagnóstico hasta tratamiento: 7,93 meses. Mediana de supervivencia desde el inicio de tratamiento: 13.98 meses. Nueve pacientes consiguieron independencia transfusional según los criterios de la IWG2006. Ocho de los pacientes consiguieron respuesta plaquetaria. La mediana de ciclos para obtener la independencia transfusional era de 2 ciclos y la de plaquetas 3. La mediana de semanas libres de transfusión es de 32 (14-63). El número de respuestas completas medulares fue de 4 de 11 leucemias agudas y 3 parciales (63% de los casos). Dos de los tres pacientes con leucemia aguda refractaria consiguieron independencia transfusional (y respuesta completa tras nuevo ciclo de inducción convencional y FLAG-IDA).

Conclusiones: con una toxicidad aceptable, el uso de Azacitidina subcutánea es de uso cómodo y consigue un número de respuestas elevados en pacientes con neoplasias mieloides de mal pronóstico.

VALORACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LAS VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO
PO-279

F. Almagro Torres, M. Anguita Arance, M.J. Martínez Quesada, P. González Sierra, F.J. Fernández Sánchez, J.A. López López, A. Alcalá Muñoz

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas clínicamente por citopenias periféricas, deterioro progresivo de la diferenciación celular y riesgo de transformación a LMA.

Objetivo: Analizar las características de presentación de los SMD en nuestro centro y valorar variables de riesgo.

Material y métodos: Se han revisado los pacientes desde enero de 2007 hasta enero de 2010.

Resultados: Se evaluaron un total de 37 pacientes, con una edad media de 70 años (34 - 84 años). 22 hombres y 15 mujeres. En la estratificación por diagnóstico según la OMS se clasifican en: AR = 9 (24,3%); ARSA = 3 (8,1%); CRDM = 18 (48,6%), CDRM-SA = 2 (5,4%), AREB-1 = 1 (2,7%), AREB-2 = 3 (8,1%), LMMC = 1 (2,7%); Cariotipo normal 22 pacientes (59,5%), cariotipo buen pronóstico (del 5q) en dos pacientes (5,4%) y el resto de pacientes 15 (36,1%) alteraciones que comprometían al cromosoma 20, 7 y cariotipo complejo (un solo paciente). Porcentaje de blastos en médula ósea al diagnóstico: inferior a 5% en 33 pacientes; entre 5-10% en 1 paciente; superior a 10% 3 pacientes. El IPSS, 13 en Bajo (35,1% de los pacientes), 19 en INT-1 (51,4%), 3 INT-2 (8,1%), 2 ALTO (5,4%). La media de VCM al diagnóstico fue de 97,1 fl (79-121). En la fecha en la que se realiza el análisis, quedan 27 vivos (73%); se han constatado 3 transformaciones a LMA y 6 progresiones del SMD. Tras una mediana de seguimiento de 20 (1-34) meses, aparecen diferencias estadísticamente significativas al estratificar por el IPSS. La mediana de supervivencia en meses para pacientes con IPSS alto está en 5 meses, 17 meses para INT-2, mientras que no se alcanza la mediana para pacientes con IPSS INT-1 o BAJO. En relación con el cariotipo existen beneficio en la supervivencia en cuanto a la presencia de riesgo normal o intermedio (mediana no alcanzada) o de mal pronóstico (mediana de 6 meses) con p=0.0044. En la estratificación realizada por VCM (macrocitosis vs. Normo/microcitosis), se observan diferencias en la mediana de meses de supervivencia (NA vs. 22 meses) pero no se alcanza grado de significación (p=0,3). Si se hace selectivamente por cariotipos de mal pronóstico, tampoco existe significación (p=0,4) ni por normo/microcitosis (p=0,29).

Conclusiones: 1.- IPSS tiene un valor pronóstico en nuestros pacientes, diferenciando grupos de riesgo, existiendo tiempos de supervivencia estadísticamente significativos. 2.- Aunque recientes estudios apuntan al VCM como factor pronóstico positivo en pacientes con citogenética adversa, no hemos podido constatar este hecho, posiblemente debido a la muestra escasa, y necesidad de mas seguimiento. De todos modos, se ven diferencias en los meses de supervivencia.

TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO CON del Cr 5q. EXPERIENCIA DE UN CENTRO
PO-278

I. Lucea, V. García Gutiérrez, S. Lozano Cerrada, M. Tenorio, D. Velasco, M. Calbacho, J. Odriozola

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El tratamiento con lenalidomida parece proporcionar independencia transfusional a un 60% aproximado de los pacientes diagnosticados de Síndrome Mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo/intermedio-I con delección del Cr 5q. El beneficio a largo plazo de este tratamiento, se cuestiona a día de hoy, debido a la falta de datos sobre la incidencia de transformación hacia Leucemia Mieloides Aguda (LMA). Como factores pronósticos se han identificado la no respuesta hematológica, no respuesta citogenética y la evolución clonal.

Objetivos: Describir la experiencia de nuestro centro en 5 pacientes con SMD de bajo riesgo con delección 5q tratados con Lenalidomida.

Material y métodos: Hemos identificado a 5 pacientes diagnosticados de SMD de bajo riesgo (<5% de blastos), sin otras citopenias, con delección del Cr 5q que han recibido tratamiento con Lenalidomida 10 mg/día según esquema de 21 días. Todos los pacientes en el inicio del tratamiento eran transfusión dependientes (Hb < 8gr/dl).

Resultados: Todos los pacientes alcanzaron independencia transfusional, con un tiempo medio de respuesta de 4-5 semanas. Se realizó citogenética de reevaluación en 3 pacientes, no alcanzándose remisión citogenética en ninguno de estos. Dos pacientes progresaron hacia Leucemia Mieloides Aguda tras pérdida de la independencia transfusional. En estos pacientes el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 60 y 18 meses respectivamente, el tiempo en el que se mantuvieron con independencia transfusional fue de 21 y 18 meses, con un periodo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión hacia LMA de 39 y 38 meses. Se identificó evolución clonal en 1 paciente (trisomía del Cr 8), en el otro paciente no fue posible el estudio. Los otros tres pacientes permanecen a día de hoy con independencia transfusional con un tiempo de seguimiento desde el inicio del tratamiento de 5, 12 y 42 meses.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el tratamiento con Lenalidomida ha demostrado interesantes resultados en cuanto a la independencia transfusional, a pesar de la no adquisición de respuesta citogenética completa; esta independencia transfusional no disminuyó la probabilidad de progresión como se sugiere en otras series. Aunque se trata de una pequeña cohorte de pacientes, el porcentaje de progresión hacia LMA es similar a estudios retrospectivos previos, lo que podría interpretarse como un aumento de esta tendencia respecto a pacientes no tratados. La pérdida de la respuesta hematológica debe alertar de la probabilidad de progresión. Son necesarios estudios prospectivos a largo plazo que aporten información sobre este riesgo de transformación.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

DESCRIPCIÓN DE UNA FAMILIA CON SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNE POR MUTACIÓN EN EL GEN TNFSRF6 (TIPO IA)

PO-280

M. Piris, R. Forés, L. Allende, C. Bellas, G. Bautista, J. García-Marco, B. Navarro, S. Gil, E. Ojeda, I. Krisnk, I. Sanjuán, A. de Laiglesia, C. Regidor, M. Santero, C. Muñoz, J.R. Cabrera
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda (Madrid)

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA) es una entidad muy poco frecuente originada por un defecto en la apoptosis linfocitaria. Esto provoca un acumulo de linfocitos maduros con persistencia de células responsables de manifestaciones autoinmunes, siendo sus manifestaciones cardinales linfoproliferación, fenómenos autoinmunes y mayor frecuencia de neoplasias. El tipo IA se refiere a aquel en el que la mutación afecta al gen que codifica la proteína FAS (TNFSRF6).

Objetivo: Describimos el caso de una familia con SLPA tipo IA con varios miembros afectados por citopenias autoinmunes y neoplasias donde hemos podido documentar una mutación en el gen TNFSRF6, en nuestro conocimiento no descrita previamente.

Resultados: Padres sanos. Cuatro hermanos, uno de ellos sano. Los 3 afectados presentaban historia de esplenectomía en la infancia y anemia hemolítica autoinmune. Un varón, con historia de adenopatías desde la infancia falleció a los 34 años por un linfoma difuso de célula grande, refractario a terapia. Otro varón, también con historia de adenopatías, fue diagnosticado a los 36 años de púrpura trombocitopénica inmune y cuadro de poliadenopatías que en las biopsias realizadas presentaba hiperplasia folicular reactiva sin datos de malignidad. La paciente estudiada, diagnosticada de síndrome de Evans en la infancia, fue esplenectomizada y recibió tratamiento esteroideo. En 1993, a la edad de 29 años, cuando estaba siendo evaluada como posible donante de médula ósea fue diagnosticada de Linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta estadio IV A con afectación ganglionar generalizada, nódulos pulmonares bilaterales y lesiones nodulares en médula ósea. Logró remisión completa con tratamiento quimioterápico (ABVD-MOPP). Entre 1996 y 2002 presentó numerosos episodios de trombopenia. Ha recibido múltiples tratamientos (esteroides, danazol, inmunoglobulina, vincristina, fansidar). En 2002 tras presentar lesiones cutáneas papulosas y pruriginosas es diagnosticada de papulomatosis linfomatosa y desde entonces está en tratamiento con dosis bajas de metotrexato oral con buen control de la enfermedad y sin brotes de trombopenia. El estudio inmunológico realizado reveló: aumento de los linfocitos TCRab+CD4-CD8- (7%), respuesta linfoproliferativa disminuida para PHA y disminución de la apoptosis inducida por anti-FAS. El estudio molecular mostró una duplicación en heterocigosis de una guanina en la posición 944 (c.944dupG) del gen TNFSRF6 que codifica para Fas. Dicha inserción provoca la aparición de un codón stop prematuro en el residuo 240 de la proteína.

Discusión: El SLPA se subdivide en cuatro tipos. El IA se caracteriza por mutación del gen que codifica la proteína FAS, que interviene en la apoptosis.

EMPLEO DE LA PRESENTACIÓN INTRAMUSCULAR DE LA GAMMAGLOBULINA ANTI-D EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE

PO-281

T. Martín-Santos¹, S. Iraheta-Reyes¹, M. Fernández¹, C. Stoica¹, M.J. Rodríguez Salazar¹, G. González Brito¹, B.J. González-González¹, B. Soria¹, L. Morabito¹, L.M. González del Castillo¹, S. Lakhwani¹, J.M. Raya¹, T. Virgós², M.T. Hernández¹
Servicios de ¹Hematología y ²Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Fundamento: En las guías terapéuticas se refleja el uso de gammaglobulina anti-D en su forma intravenosa en pacientes con Rh positivo diagnosticados de púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Sin embargo, en España sólo se encuentra disponible la presentación intramuscular (IM). Por este motivo, desde hace 20 años utilizamos esta presentación en nuestro centro.

En el presente estudio mostramos la experiencia de nuestro centro al respecto.

Pacientes y método: Desde 1990 se han registrado 41 casos de pacientes con PTI tratados con gammaglobulina anti-D IM. La dosis unitaria es de 900 µg (3 viales de 300 µg) repetida los días 1, 2 y 4 como dosis inicial ("dosis de carga") pudiéndose repetir la misma pauta a la semana y con administración de dosis puntuales posteriores de mantenimiento. Valoramos la respuesta al tratamiento y el número de dosis requeridas para alcanzar y mantener tanto respuesta como respuesta completa en función de los criterios recogidos en las actuales guías de consenso publicadas en 2009 por el IWG.

Resultados: de 41 pacientes analizados fueron valorables 30. Los motivos de exclusión fueron: diagnósticos distintos a PTI o interrupción del tratamiento sin haber completado al menos 1 dosis de carga. La edad media de los pacientes fue de 47 años (extremos 16-85). La distribución por sexos fue 11 varones y 19 mujeres. En la mayoría de los casos la Ig-Anti-D se administró como 2^a ó 3^a línea de tratamiento. La media de líneas previas fue de 2 (extremos 0-4). Los tratamientos previos empleados con mayor frecuencia fueron corticoides (28 casos) asociados en gran parte a inmunoglobulinas inespecíficas ev (17 casos). Las indicaciones de inicio de anti-D fueron: tras la recaída con otras líneas de tratamiento en 14 pacientes (47%), en pacientes refractarios en 6 casos (27%) y como mantenimiento en 8 pacientes (27%). 1 paciente la recibió como primera línea (3%) y otro paciente por toxicidad a otros tratamientos (3%). La cifra media de plaquetas previa al inicio era de $67 \times 10^9/L$. El número de pacientes que alcanzó criterios de respuesta completa (plaquetas $> 100 \times 10^9/L$) fue de 23 (92%), mientras que 2 pacientes no alcanzaron dicha cifra. 5 casos no fueron valorables por inicio de terapia con cifra de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$. En ningún caso se recogió la presencia de efectos adversos relacionados con la infusión ni eventos hemorrágicos tras la inyección intramuscular.

Conclusión: A pesar de que las guías actuales no contemplan la administración IM de gammaglobulina anti-D, en nuestra experiencia se muestra como una opción eficaz, segura, más económica, y con la ventaja de su administración ambulatoria.

ENFERMEDAD ESCLEROSANTE ASOCIADA A IgG4 CON AFECTACIÓN INICIAL GANGLIONAR. A PROPOSITO DE UN CASO

PO-282

M.A. Pérez¹, C. Santonja², S. Sánchez¹, I. Tapias¹, M. Rodríguez², E. Prieto¹, P. Llamas¹

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, ²Anatomía Patológica y ³Oftalmología.
IIS Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. ⁴U. College. London (UK)

La enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 es un proceso sistémico caracterizado por infiltración de distintos órganos por cél. plasmáticas productoras de IgG4 acompañadas de linfocitos T. Entre los órganos afectados están el páncreas y conductos biliares, vesícula, glándulas salivales, retroperitoneo, glándula lagrimal, hígado, pulmón, piel y ganglios linfáticos. Se propone como una entidad clinicopatológica que abarca entidades antes designadas como pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal, sialoadenitis esclerosante, pseudotumor inflamatorio cutáneo y plasmocitosis cutánea.

Caso clínico: Varón de 36 a que consulta en dic-2008 por adenopatía inguinal izquierda de un año de evolución, que se biopsia resultando hiperplasia linfocitaria folicular, policlonal tras realizar reordenamiento B y T. Se detecta mediante FISH t(14;18)(q32;q21)(IgH-bcl2). En feb-2009 consulta por tumoración preauricular izq., cuya biopsia muestra ganglio periparotideo con histología y datos moleculares idénticos a los de la biopsia precedente. En ab-2009 presenta tumefacción de párpado superior izq., con imagen en TAC de tumoración orbitaria relacionada con la glándula lagrimal sugestiva de pseudotumor inflamatorio vs linfoma. La biopsia muestra tejido linfocitario y esclerosis, con restos de conductos epiteliales de glándula lagrimal. En la porción central predomina colágeno entremezclado con plasmáticas maduras y algunos eosinófilos. En periferia, cúmulos nodulares de linfocitos pequeños con algunos folículos linfocitos con centros germinales reactivos. El estudio inmunohistoquímico nuevamente muestra proceso reactivo, policlonal, con presencia de la misma translocación que en ganglio inguinal y periparotideo. Tras revisión de la literatura sobre dacrioadenitis crónica esclerosante, se sospecha proceso inflamatorio relacionado con IgG4, confirmado tras inmunohistoquímica para IgG4 y determinación de IgG4 sérica (713 mg/dl; n: 9-104). Se inició tratamiento prednisona 0.5 mg/kg/día vo con buena respuesta.

Comentario: La producción de IgG4 depende de las IL-4/IL-13, consideradas parte de la respuesta inmune Th2, frente a antígenos de nematodos y alérgenos. En la patogénesis interviendría un estímulo inicial que daría lugar al proceso de fibrosis (con producción de TGF e IL-10), con reclutamiento posterior de células B que generan plasmáticas productoras de IgG4. Dada la sensibilidad de esta enfermedad a los corticoides, y la semejanza clínica en algunas de sus localizaciones con procesos neoplásicos, es importante conocer la entidad e incluirla en el diagnóstico diferencial de los diferentes cuadros a los que se asocia, como los linfomas de células B.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROSPECTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA Y OTRAS TROMBOCITOPENIAS INMUNES **PO-283**

J. Palau¹, M.³C. Fernández², M.³F. López³, F. de la Cruz⁴, B. Sánchez⁵, J. Maciá⁶, J. Hernández⁷, D. Valcárcel⁸, E. Herrera⁹; en nombre del grupo de estudio TIMES ¹Hospital Universitario La Fe, Valencia. ²Hospital de Cabuñes, Gijón (Asturias). ³Complejo Hospitalario de A Coruña. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Hospital del Mar, Barcelona. ⁶Hospital Arnau de Vilanova, Lleida. ⁷Hospital de San Eloi, Baracaldo (Vizcaya). ⁸Hospital Sant Pau, Barcelona. ⁹Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Introducción: La trombocitopenia inmune (TI) se presenta en un perfil de pacientes muy heterogéneo, su diagnóstico debe realizarse por exclusión de otras causas de trombocitopenia, y, en ocasiones, es complejo. Además, la eficacia de los diversos tratamientos existentes es limitada o todavía desconocida. En nuestro país apenas existen datos epidemiológicos que permitan esclarecer los factores etiológicos y clínicos implicados en la TI, así como el tratamiento más frecuentemente utilizado y la respuesta al mismo. Con el propósito de responder a estas lagunas de conocimiento diseñamos el estudio TIMES como instrumento de investigación epidemiológica de la TI en nuestro medio.

Objetivos: De TIMES son: describir las características clínicas y terapéuticas de la TI, comparar los datos obtenidos con los históricos, definir las estrategias terapéuticas comunes en pacientes con TI y evaluar su respuesta. El objetivo específico de la presente comunicación es el análisis preliminar del desarrollo del estudio durante sus primeros seis meses.

Métodos: TIMES es un estudio epidemiológico prospectivo multicéntrico en el que se incluyen nuevos pacientes diagnosticados de TI, con un seguimiento previsto de dos años. La introducción de pacientes en el estudio se hace vía WEB. Se recogen datos de antecedentes, etiológicos, de tratamiento y de respuesta al mismo.

Resultados: Fecha de corte del estudio: 7/05/2010. Pacientes incluidos: 97. Desviación sobre reclutamiento previsto: +20%. Hospitales participantes: 89, 37 de los cuales ya han incluido pacientes. Edad: mediana 53 años (2-92). Sexo: 60% mujeres. Origen: 87,5% españoles. Plaquetas al diagnóstico: mediana $9 \times 10^9/L$ (1-99). Técnicas diagnósticas: estudio de médula ósea, 35% (anormal en 2%); AC antiplaquetares, 29%; AC antifosfolípidos, 39% (2% positivos); AC antinucleares, 74% (15% positivos); serología de hepatitis C, 83% (2% positiva); serología de hepatitis B, 86% (8,5% positiva); determinación de *Helicobacter pylori*, 31,5% (14% positiva). Manifestaciones clínicas: 77% de pacientes han presentado manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico. Tratamiento de primera línea: 83% recibieron tratamiento (68% algún tipo de corticoides). Respuesta: datos insuficientes.

Conclusiones: TIMES mantiene un ritmo de reclutamiento de pacientes óptimo, con una variada participación de hospitales, lo que permitirá dar mayor robustez a las conclusiones finales. Se observa una gran variabilidad en cuanto a la aplicación de métodos diagnósticos y al tratamiento de primera línea, lo que demostrará la necesidad de crear una colaboración más estrecha para desarrollar y aplicar protocolos de consenso en posteriores estudios sobre TI en nuestro medio.

MANEJO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN ESPAÑA **PO-285**

M. Almagro¹, M.T. Álvarez², L.F. Casado³, F. de la Cruz⁴, A. Fernández⁵, J. García Frade⁶, J.R. González-Porras⁷, C. Grande⁸, I. Jarque⁹, A. Jerez¹⁰, V. Jiménez¹¹, M.F. López¹², J.A. Márquez¹³, R.B. Martínez¹⁴, M.¹⁵E. Mingot¹⁵, B. Nomdedeu¹⁶, E. Ojeda¹⁷, M.M. Perera¹⁸, S. Pérez¹⁹, M.J. Rodríguez Salazar²⁰, B. Sánchez²¹ ¹Hospital Universitario Virgen de los Nieves, Granada. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Hospital Virgen de la Salud, Toledo. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. ⁶Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ⁷Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁸Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁹Hospital Universitario La Fe, Valencia. ¹⁰Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. ¹²Hospital de Basurto, Bilbao. ¹³Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ¹⁴Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ¹⁵Hospital Clínico, Barcelona. ¹⁶Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. ¹⁷Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ¹⁸Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ¹⁹Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ²⁰Hospital del Mar, Barcelona

Objetivos: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una reducción del recuento plaquetario (RP) y un mayor riesgo de hemorragias (Rodeghiero F, et al. Blood. 2009;113:2386). La variabilidad de criterios a la hora de evaluar los pacientes con PTI dificulta la aplicación de guías clínicas. El objetivo de este estudio fue conocer el manejo clínico habitual de la PTI en España.

Métodos y pacientes: Se celebraron 10 reuniones en diferentes provincias con 132 hematólogos, moderadas con la técnica de brainstorming estructurado, con el objetivo de conocer las variables que inducen a iniciar el tratamiento (tto) de un paciente con PTI así como el tipo de tto preferido. Cuando se realizaron las reuniones aún no se había aprobado ningún agonista del receptor de la trombopoyetina. Cada asistente pudo expresar varias ideas por pregunta. Los porcentajes indican la proporción de médicos que expresaron cada idea.

Resultados: Para iniciar el tto de la PTI, el 74% de los asistentes valoró la presencia de clínica hemorrágica y el 70% los RP < $50 \times 10^9/L$ ($20 \times 10^9/L$ como valor límite más identificado). El 40% valoró la proximidad de cirugía y el 37% los RP < $50 \times 10^9/L$ con clínica hemorrágica. Otros parámetros considerados fueron los factores de riesgo asociados (embarazo, edad, estilo de vida) o la preferencia del paciente. Respecto al tipo de tto, el 80% optó por la esplenectomía tras una 1ª línea de tto con corticoides salvo contraindicación, y un 23% en 3ª línea o posteriores. El 46% seleccionó rituximab tras la 1ª línea si la esplenectomía estaba contraindicada, el 45% en 2ª línea, independientemente de las posibles contraindicaciones de la cirugía, y el 45% seleccionaba rituximab en 3ª línea o posteriores. Las inmunoglobulinas se seleccionaron por un 90% como tto de rescate (clínica hemorrágica grave y/o recuentos plaquetarios muy bajos), un 61% previas a cirugía o durante el embarazo y algunos casos de PTI crónicas (no respondedoras a otros ttos). El resto de ttos (azatioprina, danazol y otros) se consideraron en pacientes con refractariedad a varias líneas, ancianos con trombocitopenia moderada u otros casos especiales.

Conclusiones: La presencia de diátesis hemorrágica es la principal razón para iniciar el tto en la PTI. La esplenectomía, salvo contraindicación, es habitualmente la 1ª opción tras los corticoides. Las inmunoglobulinas se reservan como tto de rescate. Las recomendaciones internacionales publicadas recientemente (Provan D, et al. Blood. 2010;115:168) y la disponibilidad de nuevos fármacos agonistas del receptor de la trombopoyetina, pueden modificar la estrategia terapéutica de la PTI en el futuro próximo.

Trabajo financiado por Amgen, S.A.

EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ROMIPOSTIM EN UNA SERIE DE 16 PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA Y SECUNDARIA **PO-284**

A. Garrido, D. Valcárcel, R. Martino, J. Briones, J. Delgado, M. Granell, A. Sureda, M. Ortín, S. Brunet, J. Sierra
Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Fundamentos: La Trombocitopenia Inmune (PTI) es una entidad mediada por un incremento en la destrucción plaquetar y una producción de plaquetas subóptima. El Romiplostim estimula la producción plaquetar mediante un mecanismo similar al de la trombopoyetina (tPPO) y está aprobado para pacientes con PTI.

Objetivos: Evaluación de la experiencia de la introducción del Romiplostim en la práctica clínica habitual en pacientes con PTI en nuestro centro.

Métodos y/o pacientes: Se analizaron los datos de 16 pacientes (12 de ellos mujeres, el 75%) diagnosticados de PTI primaria o secundaria y tratados con Romiplostim en nuestro centro. La edad mediana fue de 69 años (rango 27-82 años). De los 16 casos, 11 fueron PTI primaria y 5 PTI secundaria (1 caso asociado a síndrome linfoproliferativo y VHC, 1 asociada a cáncer de pulmón, 2 asociados a VHC y una paciente asociada a Sd Evans post-alotrasplante de médula ósea). La mediana de plaquetas al inicio del tratamiento con Romiplostim fue de $19 \times 10^9/L$ (rango $8 \times 10^9/L$ - $62 \times 10^9/L$) y los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas tras una mediana desde el diagnóstico de 30 semanas (rango 1-61 semanas). Cinco de los pacientes estaban esplenectomizados y 10 estaban recibiendo otro tratamiento en el momento del inicio de Romiplostim (9 pacientes con corticoides y 1 con Danazol). Un paciente abandonó el tratamiento por iniciativa propia a las 5 semanas sin haber cumplido criterios de respuesta y los restantes 15 respondieron al tratamiento; 8 RC (plaquetas > $100 \times 10^9/L$) y 7 RP (plaquetas 30 - $100 \times 10^9/L$) y al menos dobla la cifra que presentaba al diagnóstico). El tiempo mediano de respuesta fue de 2 semanas (rango 1-53). La dosis mediana de Romiplostim en la última evaluación fue de 2mcg/Kg de peso y la mediana de plaquetas en el último seguimiento, de $102 \times 10^9/L$. Ningún paciente ha necesitado tratamiento de rescate y de los 10 pacientes con tratamiento concomitante en 7 se ha suspendido y 3 están con dosis bajas de corticoides en pauta descendente. Un paciente ha requerido la suspensión definitiva del fármaco por resolución espontánea de la PTI y 3 pacientes han suspendido transitoriamente el tratamiento por trombocitosis. No se han reportado efectos secundarios graves en ningún caso, siendo el efecto secundario más frecuente la cefalea (2 pacientes), un paciente aquejó artalgias, que cedió tras la suspensión del fármaco.

Conclusiones: El tratamiento con Romiplostim en pacientes con PTI refractaria se asocia a una elevada tasa de repuestas con un buen perfil de tolerancia. Los resultados en nuestra experiencia son superponibles a los publicados en los ensayos clínicos previos.

NEUTROPENIA NEONATAL ALOINMUNE ASOCIADA CON ANTICUERPO ANTIGRANULOCITO ANTÍGENO 1b (HNA-1b) **PO-286**

R. Ocampo Martínez, J. Cabrera Riande, B. Cabanas López de Vergara, M. Rodríguez López, J. Vázquez Álvarez, Y. Cendón
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo (Pontevedra)

La neutropenia neonatal es poco frecuente. El diagnóstico diferencial incluye síndrome de Kostmann, sepsis, prematuridad extrema, neutropenia autoinmune y neutropenia aloinmune. La neutropenia neonatal aloinmune (NNA) es importante reconocerla, ocurre cuando la madre se sensibiliza frente a un antígeno extraño de origen paterno que esta presente en los granulocitos fetales y provoca la formación de anticuerpos (Ac), que son de clase Ig G y atraviesan la barrera placentaria destruyendo los neutrófilos fetales.

Presentamos el caso de un neonato con neutropenia severa cuya causa fue un Ac antigranulocito HNA-1b.

Caso: Niña de 3630g, nacida a las 41s de gestación tras amniorrhexis de más de 24 h. con buen estado general y examen físico sin alteraciones.

Tercera gestación (G3P2A1) de una madre sana de 30 años. Tras analítica de rutina el día 1 se evidencia neutropenia $950/mm^3$ con leucocitos $9130/mm^3$ y resto del hemograma y bioquímica dentro de la normalidad. Se obtienen cultivos y se inicia antibioterapia para el tratamiento de una potencial sepsis que se descarta. La morfología de sangre periférica muestra detención madurativa en metamielocitos sin otras alteraciones. Se realizan analíticas seriadas con descenso progresivo de los neutrófilos y resto de parámetros normales. Permanece asintomática hasta los 17 días de vida en que se objetiva signos de onfalorrexia tardía, con neutrófilos de 300/ml por lo que se inicia antibioterapia y G-CSF 5 mcg/kg/día durante 4 días. Tras tres días de G-CSF los neutrófilos ascienden a 1880/ml, pero al suspenderlo vuelven a descender a cifras de 200/ml. Los cultivos siempre fueron negativos, con buen estado general. Se estudian los padres, ambos con neutrófilos normales, para analizar la presencia de Ac anti-neutrófilo. Madre: Tipaje HNA-1a+1b- (NA1+ NA2-). Padre: Tipaje HNA-1a-1b+ (NA1- NA2+). Se detectan en el suero de la madre Ac Anti-neutrófilos de tipo IgG. Se diagnostica de NNA. A los dos meses comienza la recuperación y se observan neutrófilos en la extensión de sangre periférica.

Discusión: La NNA es poco frecuente pero es una causa importante de neutropenia neonatal a descartar. Aunque la incompatibilidad puede existir hasta en el 20% o más de las gestaciones, menos del 1% de los nacimientos desarrollan neutropenia, que generalmente es autolimitada. Se han identificado una amplia variedad de antígenos incluyendo Ag neutrófilos humanos y los Ag eritrocitarios I y P y HLA. En general, las complicaciones infecciosas son menores. El G-CSF puede utilizarse como tratamiento adyuvante en infecciones con riesgo de vida o muy recurrentes, en nuestro caso la respuesta fue transitoria. A los dos meses comenzó a solucionarse espontáneamente la neutropenia.

PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA: ADECUACIÓN A LAS RECOMENDACIONES DEL CONSENSO INTERNACIONAL

PO-287

M.A. Sanz¹, I. Jarque¹, V. Jiménez Yuste², A. Juliá³, R. Varela⁴, C. Grande⁵, M.V. Mateos⁶, E. Orma⁷, J.A. Páramo⁸, T. Garrido⁹,
¹Hospital Universitario La Fe, Valencia. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁴Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁶Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁷Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). ⁸Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ⁹Amgen, S.A. Barcelona

Introducción: El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) es conseguir un recuento de plaquetas mínimo para evitar los sangrados graves. El documento internacional de consenso (Provan D, et al. Blood. 2010;115(2):168-86) recomienda, como tratamientos (ttos) de primera (1ª) línea, los corticoides y/o ttos de rescate en caso necesario (inmunoglobulinas intravenosas -IgIV y anti-D- y/o transfusiones de plaquetas). Como segunda línea se aconsejan otros fármacos (inmunosupresores, agonistas del receptor de la trombopoyetina -TPO-R-, o alcaloides de la vinca), debido a la toxicidad del tratamiento continuado con corticoides.

Métodos: Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes (pts) diagnosticados de PTI en 8 centros españoles que recopiló datos demográficos y clínicos, tipo de tratamiento farmacológico (hasta la quinta línea) y duración del mismo. Los agonistas del TPO-R no estaban disponibles en el momento de la realización del estudio.

Resultados: Se incluyeron 60 pts, de los cuales un 90% (n=54) tenían recuentos de plaquetas <30x10⁹/L y un 10% (n=6) <50x10⁹/L con episodios de hemorragia. La media de edad fue de 54,4 años (DE 20,7), el 63% fueron mujeres, y la antigüedad del diagnóstico fue de 6 años (DE 7,2). El tratamiento de 1ª línea más común fueron los corticoides (n=39, 65%), seguidos de las IgIV (n=19, 32%). Un paciente (1,5%) recibió rituximab y otro azatioprina (1,5%). La duración media del tratamiento de 1ª línea con corticoides fue de 28,2 días (DE 39,0). La secuencia de tratamiento más habitual para los pts tratados inicialmente con corticoides fue la administración de 4 ttos adicionales con corticoides (18/39, 46%), seguida de la alternancia entre IgIV y corticoides hasta completar los 5 ttos (7/39, 18%). De los 19 pts con IgIV iniciales, 5 (26%) recibieron corticoides en los 4 ttos restantes, 5 (26%) continuaron con IgIV 4 ttos más y 3 (16%) alternaron corticoides e IgIV. En total, 41 pts (68%) recibieron ≥2 ttos con corticoides, y 10 (17%) recibieron ttos distintos a corticoides e IgIV (3 pts recibieron azatioprina, 3 rituximab, 2 transfusiones de plaquetas, 1 anti-D, 1 danazol y 1 micofenolato mofetilo).

Conclusiones: En general, las pautas de tratamiento de la PTI en España siguen las recomendaciones del consenso internacional en cuanto a elección de los fármacos de primera línea. Sin embargo, la duración del tratamiento con corticoides excede lo recomendado, que consiste en disminuir rápidamente la dosis hasta interrumpir el tratamiento tras 4 semanas, en la mayoría de pacientes.

LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN

TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE POR ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS INFRECUENTES ANTI-HPA-1b Y HPA-3a: A PROPOSITO DE UN CASO

PO-288

M.J. Domínguez Lomeña¹, J. Lamas Mille², M.A. de Las Nieves López³

¹Servicios de Hematología y Hemoterapia y ²Neonatología y ³Pediatría. Hospital Comarcal de Melilla

Objetivo: La trombocitopenia neonatal aloinmune (TNA) es la causa más común de trombocitopenia grave del recién nacido (RN). Puede provocar hemorragia cerebral en el 10-30% de los neonatos con resultado de éxitus (10%) o secuelas neurológicas irreversibles (20%). Se produce por destrucción de plaquetas fetales o neonatales inducida por un aloanticuerpo presente en el suero materno. Los anticuerpos HPA-1a son responsables del 75-85% de los casos, siendo comunes las complicaciones hemorrágicas. Aunque infrecuentes (<1%), los anticuerpos anti-HPA-3a muestran unas características clínicas y gravedad similares a los anti-HPA-1a. El anti-HPA-1b es también muy infrecuente. Presentamos el caso de un RN con TNA grave por la asociación de aloanticuerpos inusuales anti-HPA-1b y HPA-3a.

Descripción del caso clínico:

- Historia obstétrica de mortinato de 35 semanas y 2ª gestación in vitro, sin incidencias. Gestación actual bien controlada. Cesárea de RN a término que presenta hematomas en pabellones auriculares, cefalohematoma parietal, Petequias diseminadas, hemorragias submucosas en paladar y gran hematoma en hueso axilar derecho. Screening de hemorragia cerebral negativo.
- Trombocitopenia periférica (18 x 10⁹/L), sin otros datos orientativos de trombocitopenia no aloinmune.
- Ante la sospecha clínica de TNA inicia infusión de inmunoglobulinas intravenosas (Igs iv) a dosis altas (1g/kg x 2 días), con respuesta parcial y recaída precoz mantenida (5 x 10⁹/L), administrando una 2ª infusión de (0.8g/Kg x 5 días) junto con prednisona a 2 mg/kg/día. Se consigue una respuesta parcial y sostenida, sin nuevas manifestaciones hemorrágicas y es alta con plaquetas de 48 x 10⁹/L. Controles posteriores en consulta dentro de la normalidad.
- El estudio serológico del RN y de los padres confirma el diagnóstico de TNA: a) PAK-12: Especificidades de los anticuerpos maternos para anti-HPA-1b y anti-HPA-3a. b) Genotipo plaquetar: RN (HPA1a1b,3a3b). Madre (HPA1a1a,3b3b). Padre (HPA1a1b,3a3b).

Conclusiones: Nuestro caso confirma la importancia del aloanticuerpo anti-HPA-3a, que posiblemente contribuya en mayor medida a la gravedad del RN. En caso de diátesis grave, el tratamiento de elección es transfundir plaquetas fenotipo HPA compatible con la madre. El tratamiento complementario es la administración de Igs iv a dosis altas, 1 g/kg/día x 2 días. Dada la falta de disponibilidad de plaquetas fenotipadas y maternas, iniciamos Igs iv, a una dosis mayor y más prolongada a la estándar, debido a la gravedad y la refractariedad inicial del caso, con buena tolerancia y respuesta. Escasos estudios hay realizados en etnia bereber, a la que pertenece el paciente, no encontrando ninguno con esta rara asociación.

CORRELACIÓN CITOLÓGICO-CITOMÉTRICA EN LA DETERMINACIÓN DE INFILTRACIÓN MEDULAR EN GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

PO-289

V. Roldán¹, M.M. Hermosilla¹, J. Feliu¹, A. Campeny¹, M.J. Nájera¹, A. Elena², C. Sola³, R. García-Muñoz¹

¹Servicios de Hematología y Hemoterapia y ²Reumatología. Hospital San Pedro. Logroño. ³Servicio Hematología. Hospital Fundación Calahorra. Calahorra (La Rioja)

Introducción: Las gammapatías monoclonales (GM) se caracterizan por una proliferación clonal de células plasmáticas con producción de una inmunoglobulina anómala que se expresa en sangre y/u orina. Las GM más frecuentes son la GM de significado incierto (GMSI) y el Mieloma Múltiple (MM). La importancia fundamental del estudio medular radica en valorar si la infiltración alcanza el mínimo del 10% para que se cumpla uno de los criterios diagnósticos de MM. Clásicamente, para determinar el porcentaje de infiltración medular por células plasmáticas se ha empleado el estudio citológico de médula ósea aunque, al igual que en otras hemopatías, posteriormente se ha introducido en el estudio de rutina la citometría de flujo (CMF).

Objetivo: Valorar si existe discrepancia entre la cuantificación de infiltración medular detectado por ambas técnicas y analizar las posibles causas y consecuencias.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo del estudio citológico de médula ósea y de la CMF realizadas en 106 pacientes diagnosticados de GMSI (64 casos) y MM (42 casos) entre mayo de 2007 y marzo de 2010. Un 65.6% de las GMSI eran lambda y un 34.4% kappa, mientras que un 52.3% de MM eran kappa y un 47.6% lambda. Como variables se han estudiado los porcentajes de infiltración detectados por citología y CMF y las diferencias entre ambos, así como el tipo de cadenas ligeras expresadas por la célula clonal. Se ha analizado estadísticamente mediante ANOVA y el análisis de regresión (programa SPSS).

Resultados: El porcentaje de infiltración por células plasmáticas detectada por citología y la magnitud de las diferencias existentes entre citología y CMF guardan una relación lineal, estadísticamente significativa (p<0.05). Analizando por separado Kappa y Lambda, se mantiene la asociación lineal entre ambas, aunque esta es más fuerte para kappa (R²= 0.16 para lambda vs R² =0.48 para kappa).

Conclusión: Hemos observado que cuanto mayor es la infiltración medular por células plasmáticas, mayor es la discrepancia observada entre citología y CMF, sin que se conozcan las causas.

DURACIÓN DE LA REACCIÓN DE SEDIMENTACIÓN EN SANGRE. COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE MEDIDA

PO-290

L. Albelo¹, M.A. Morales¹, F. Manso², V. Puertas¹, G. Varo¹, A. Marín², C. Panadero², M.D. Martínez¹, A. Martínez², J.C. Gómez²
 Servicios de Servicio de ¹Análisis Clínicos y ²Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA)

Fundamento u objetivos: La velocidad de sedimentación globular (VSG) mide el espacio recorrido por los hematíes en su caída a lo largo del tubo que los contiene durante una hora. Es una magnitud con baja especificidad y sensibilidad diagnóstica, pero un aumento de la misma por encima de los valores normales nos ayuda al diagnóstico de procesos infecciosos e inflamatorios. El objetivo de este estudio es comparar nuestro método habitual de trabajo, Sedisystem (Seditainer, Becton Dickinson System, Europe); con otros dos métodos de medida, Alifax (Test 1 BCL de Izasa) y Ves-matic Cube 200 (Menarini Diagnostic), con el fin de conocer si existen diferencias significativas entre los distintos métodos.

Métodos y/o pacientes: Se procesaron 561 muestras en las que se midió la VSG por los tres analizadores. El método de determinación de Sedisystem y Ves-matic Cube 200 es Westergren, mientras que el de Alifax se basa en la medida por fotometría cinética capilar. Se emplea tubo de citrato sódico para Sedisystem y tubo EDTA para los otros dos equipos. Los resultados obtenidos han sido comparados mediante el coeficiente de correlación de Pearson y las pruebas no paramétricas de Bland-Altman y Passing-Bablok, utilizando para ello el programa estadístico MedCalc®.

Resultados y conclusiones: De las 561 muestras procesadas se rechazaron 31 de tubo de citrato (de las cuales: 11 estaban mal etiquetadas, 10 coaguladas, y 10 con un volumen inadecuado o insuficiente) y ninguno de los tubos de EDTA. En la comparación entre los analizadores Sedisystem y Alifax se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.863 y una recta de regresión $y = 0.135 + 0.932x$, con una pendiente de 0.932 (IC95%: 0.857-1.000) y una ordenada en el origen de 0.135 (IC95%: 0.000 - 0.857), donde "x" es VSG obtenida por Sedisystem e "y" por el analizador Alifax y en el análisis de Bland-Altman se obtuvo una media de 0.445 (IC95%: -0.407 - 1.299). El coeficiente de correlación entre Sedisystem y Ves-matic Cube 200 es de 0.900, con una recta de regresión $y = 0.600 + 0.800x$, con una pendiente de 0.800 (IC95%: 0.750 - 0.857) y una ordenada en el origen de 0.600 (IC95%: 0.285 - 0.7500) y en su análisis de Bland-Altman se obtuvo una media de 1.578 (IC95%: 0.687 - 2.468). La comparación entre los equipos Sedisystem y Alifax proporciona una correlación aceptable, y unos resultados transferibles, mientras que entre Sedisystem y Ves-matic no se obtienen resultados superponibles. Los analizadores que utilizan tubo EDTA simplifican la fase preanalítica y presentan una importante disminución de las incidencias preanalíticas.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE HbA2 Y Hb FETAL POR TRES MÉTODOS AUTOMATIZADOS

PO-292

D. Fernández-Jiménez¹, A. Herrera Díaz-Aguado¹, A. Álvarez Ríos², J.M. de Blas Orlando¹, M. Carmona-González²
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Laboratorio de Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La cuantificación de la HbA2 y HbF es esencial en el diagnóstico de las talasemias. Además la HbF es útil en el seguimiento de pacientes con drepanocitosis y en la caracterización de las PHHF. En la actualidad el ICSSH está revisando los métodos automatizados y se espera que a finales de año emita unas recomendaciones.

Objetivo: Estudiar la correlación y concordancia de las determinaciones de HbA2 y HbF realizadas por dos instrumentos de HPLC (D10 HbA2/F/A1c de Bio-Rad y ADAMS HA 8160 de Menarini) y uno de electroforesis capilar (Minicap de Sebia).
Material y métodos: Para el estudio de HbA2 analizamos 153 muestras de adultos, clasificados en: 67 individuos normales (Hb y VCM normales), Microcitosis (VCM <78 fL) con ferropenia (n=38) y Microcitosis no ferropénica (n=47). Para la HbF se usaron 6 diluciones progresivas de 6 muestras de sangre de cordón. En el análisis estadístico realizamos el coeficiente de correlación (r) y los test de concordancia de Bland-Altman (BA) y Passing Bablok (PB).

Resultados: Los datos de HbA2 se expresan en la tabla 1. Se analizó r en el global, y la diferencia media siendo para D10-Menarini: 0,98 y 0,04 (-0,64 - 0,72), en el PB se obtuvo una pendiente de 0,73 (IC:0,70-0,75) e intersección 0,77 (IC:0,70-0,84); D10-Sebia r: 0,96 y -0,17 (-1,13 - 0,79), pendiente 1,03 (IC:1-1,03) e intersección 0,12 (IC:-0,03 - 0,2) y para Menarini-Sebia r: 0,96 y -0,17 (-1,33 - 0,95), pendiente 1,45 (IC:1,38-1,5) con intersección -1,13 (IC:-1,3 - -0,96). En el BA hay una buena concordancia entre Sebia y D10 mientras con Menarini notamos una diferencia a bajas concentraciones de HbA2. Para la HbF (tabla 2) encontramos una buena correlación (r=0,99 en todos). Obtuvimos una diferencia media de 1,95 (IC:-2,33 - 6,23), -2,64 (IC:-12,5 - 7,42) y -4,49 (IC:-16,6 - 7,63) para Menarini-Sebia, D10-Sebia y Sebia-Menarini respectivamente. El PB mostró una pendiente 1,07 (IC:1,04-1,11) con una intersección 0,14 (IC:-0,06 - 0,58) para D10-Menarini 0,85 (IC:0,83-0,91) y 1,06 (IC:0,71-1,48) para D10-Sebia y 0,79 (IC:0,77-0,81) y 0,86 (IC:0,43-1,3) para Menarini-Sebia.

Conclusiones: Encontramos diferencias entre el ADAMS HA 8160 y los otros instrumentos en la determinación de HbA2 fundamentalmente a concentraciones bajas. En HbF existe concordancia entre D10 y Menarini y diferencias con la electroforesis capilar con valores más elevados en este último instrumento. El diagnóstico de rasgo β -talasémico (punto de corte 3.5 %) es correctamente realizado por los tres instrumentos con la única excepción de un paciente con HbA2 normal determinada por el ADAMS HA 8160, y elevada en los otros dos. El estudio de β -talasemia en este paciente, mediante PCR, fue negativo para la deleción 3.7 Kb.

ESPECIFICACIONES MÍNIMAS DE LA CALIDAD ANALÍTICA EN HEMATOLOGÍA. CONSENSO ESPAÑOL

PO-291

G. Gutiérrez¹, J.M. Jou¹, A. Buño², R. Calafell³, J. Morancho³, F. Ramón⁴, C. Ricós⁴, A. Salas⁴
¹Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Hospital Clínic. Barcelona. ²Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). ³Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA). ⁴Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC)

Objetivo: Cuatro sociedades científicas organizadoras de Programas de Evaluación Externa de la Calidad crearon un comité de expertos con el objeto de establecer especificaciones mínimas de la calidad analítica consensuadas, que garanticen la calidad de las prestaciones de laboratorio en el ámbito nacional.
Métodos: Se analizaron un total de 1.262.623 resultados obtenidos durante los años 2005 y 2006 en los programas de las 4 sociedades por 3.698 laboratorios participantes. Se estudiaron 61 magnitudes: 24 de bioquímica básica, 3 de inmunquímica, 5 de fármacos, 15 de hormonas y marcadores tumorales, 8 de hematimetría y 6 de coagulación. Para cada magnitud se aplicaron 2 procedimientos de cálculo: Procedimiento A: Se calcula el porcentaje de diferencia en valor absoluto entre el valor proporcionado por cada laboratorio y el valor asignado, que en el caso de hematología es la media del grupo de métodos. Se realiza la distribución de frecuencias y se elimina el 5% de los valores superiores. El percentil 95 de los valores restantes se considera como especificación mínima de la calidad "candidata" (EMCc). Este valor se compara con otras especificaciones internacionales preceptivas (EEUU y Alemania). Si la EMCc es menos restrictiva que la más restrictiva de las especificaciones internacionales, se acepta este valor como EMC española. Procedimiento B: Si el valor de la EMCc es menor que la menor de las especificaciones internacionales, se suma el 0,01% a la EMCc y se calcula el porcentaje de laboratorios que tienen el 75% de sus resultados dentro de la especificación. Este proceso se repite hasta que el porcentaje de laboratorios sea igual a 90.

Resultados: Las especificaciones españolas de hematimetría son más restrictivas que las de EEUU y Alemania en tanto que las de coagulación lo son mucho menos.

| MAGNITUD | % | MAGNITUD | % |
|-------------|----|----------------|----|
| Leucocitos | 11 | Plaquetas | 16 |
| Hematíes | 5 | TTP (ratio) | 20 |
| Hemoglobina | 5 | TTP (segundos) | 26 |
| Hematocrito | 7 | TP (ratio) | 25 |
| VCM | 7 | TP (%) | 29 |
| HCM | 6 | INR | 28 |
| CCMH | 9 | Fibrinógeno | 36 |

Conclusiones: El método de cálculo es transparente, tiene base científica y permite armonizar la calidad analítica de los laboratorios con el objeto de asegurar la utilidad clínica de sus prestaciones.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MORFOLOGÍA DE SANGRE PERIFÉRICA ANALIZADA MEDIANTE EL MICROSCOPIO Y EL CELLAVISION DM96 EN ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS Y NO HEMATOLOGICAS

PO-293

A. Merino^{1,2}, R. Brugués^{1,2}, R. García², E. Torres³, J.L. Bedini², G. Escorial¹
¹Servicio de Hematología y Hemostasia. ²Laboratorio Core. CDB. ³UASP. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

La revisión de la citología de SP es punto de partida imprescindible para el diagnóstico de la mayoría de enfermedades hematológicas.

Objetivo: Evaluar la concordancia entre los resultados obtenidos mediante el Cellavision DM96 (DM96), un sistema de análisis digital automatizado de la citología de SP, y el microscopio óptico convencional (MO).

Métodos: Se analizaron 234 extensiones de SP, de pacientes (130 varones y 104 mujeres entre 16 y 90 años), teñidas con MGG y con cifras de leucocitos (Advia 2120) entre 1,12 y 282 x 10⁹/L. Del total de preparaciones, 117 correspondieron a pacientes con enfermedades hematológicas (SLPC: 84, LA: 52, SMPC: 19, SMD: 19, HPN: 2 y PTI: 1). Se efectuó el recuento diferencial leucocitario (RDL) utilizando el MO y el DM96, que realizó una preclasificación de las células de SP (PRE), posteriormente validada por un citólogo experto (POST). Se compararon los porcentajes PRE y POST obtenidos con el DM96 y al MO de neutrófilos (Neut), bandas (Band), eosinófilos (Eos), basófilos (Bas), linfocitos (Lin), monocitos (Mon), células linfoides reactivas (CLR), metamielocitos (Met), mielocitos (Miel), promielocitos (Prom), blastos (Bl), plasmáticas (PL) y eritroblastos (ERIT). El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando regresión lineal y los tests de concordancia de Bland-Altman y Lins.

Resultados: Las imágenes digitales fueron de muy buena calidad y permitieron la detección de las diferentes anomalías observadas al MO en las tres series hematopoyéticas, tales como signos displásicos, inclusiones o parásitos. Los RDL fueron patológicos en 120 casos. La correlación de los resultados del DM96 PRE con respecto al MO fue excelente para Neut (r=0,93), Lin (r=0,922), Mon (r=0,872), PL (r=0,808) y Bl (r=0,94) (p<0,0001) y aceptable para Band, Eos y Bas (r>0,7 y p<0,0001). Los coeficientes de concordancia entre los RDL del DM96 POST y al MO fueron excelentes (>0,7) con límites inferiores del intervalo de confianza para las Band, Eos y Bas. Los valores del DM96 POST y al MO de Prom, Miel, Met, CLR y ERIT mostraron una r de 0,818; 0,836; 0,487; 0,531 y 0,613 respectivamente, siendo los coeficientes de concordancia excelentes para Prom y Miel. No se observaron falsos negativos en la detección de Bl por el DM96 (97 casos). Con excepción de las CLR y los Bl linfoides, el equipo no preclasifica otras células linfoides atípicas.

Conclusiones: El análisis morfológico de SP mediante el equipo DM96 representa un avance tecnológico de gran interés para el Laboratorio de Hematología con un número elevado de muestras, y tiene como ventajas: Mejores condiciones ergonómicas, mayor rapidez, asegura la trazabilidad y facilita la docencia.

EVALUACIÓN DE TRES ANALIZADORES PARA EL DIAGNÓSTICO E IDENTIFICACIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES

PO-294

D. Fernández Jiménez¹, A. Herrera Díaz-Aguado¹, M.T. Herrera del Rey², I. Domínguez Palma³, J.M. de Blas Orlando⁴, M. Carmona González²

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia y ²Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Las hemoglobinopatías estructurales asocian una importante morbimortalidad fundamentalmente en estado homocigoto pero también en portadores heterocigotos. En base a esto la necesidad de disponer de instrumentos de laboratorio que nos permitan un correcto diagnóstico e identificación de las mismas. Este problema adquiere en nuestros días una especial atención como consecuencia de la creciente tasa de inmigración procedente de países con alta incidencia de hemoglobinas estructurales que está haciendo que observemos un aumento de esta patología en nuestro medio.

Objetivos: Comparar la capacidad de identificación y clasificación de las hemoglobinas estructurales por tres instrumentos diferentes: D10 HbA2/F/A1c de Bio-Rad, ADAMS HA 8160 de Menarini Diagnostics y Minicap de Sebia.

Material y métodos: Se estudiaron 17 muestras seleccionadas, entre las remitidas para estudio de hemoglobina glicosilada (HbA1c), por presentar una hemoglobina anómala. Las muestras fueron congeladas a -22 °C hasta el momento del estudio.

Resultados: En la siguiente tabla se recogen el fenotipo de los diversos pacientes y la identificación que hizo cada instrumento de ellas.

Conclusiones: Todos los instrumentos testados fueron capaces de identificar los portadores de hemoglobinopatías estructurales mas frecuentes Hb S Y Hb C, así como el único caso de anemia falciforme (Hb S/S) y un portador de Hb Lepore.

Se detectaron dos picos de hemoglobinas anómalas no clasificados, una de ellas aislada por los tres instrumentos y otra sólo detectado por HPLC de Bio-Rad. Este segundo caso fue estudiado por PCR y secuenciación

| Muestra | Fenotipo | Bio-Rad | Menarini | Sebia |
|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Muestra 1 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 2 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 3 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 4 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 5 | Hb A/C | Hb C | Hb S/C | Hb C |
| Muestra 6 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 7 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 8 | Hb A/C | Hb C | Hb S/C | Hb C |
| Muestra 9 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 10 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 11 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 12 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 13 | Hb S/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 14 | Hb A/S | Hb S | Hb S/C | Hb S |
| Muestra 15 | Hb A/ Lepore | Muestra insuf | Hb D/ Lepore | Hb Lepore |
| | Hb A/ desco- | Pico desco- | No se detecta | Pico desco- |
| | nocida | nocido | | nocido |
| Muestra 16 | Hb A/ desco- | Pico desco- | No se detecta | No se detecta |
| | nocida | nocido | | |
| Muestra 17 | Hb A/ desco- | Pico desco- | No se detecta | No se detecta |
| | nocida | nocido | | |

Hemos observado en el ADAMS HA 8160 unos niveles falsamente elevados de HbA2; esto puede atribuirse a solapamiento en dicha ventana con los productos glicosados de HbS.

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER MEDIANTE TÉCNICAS PROTEÓMICAS

PO-296

L. Quintana¹, A. Monasterio², L. Simón², A. Martínez², P. Giraldo^{1,3,5}, M. Pociová⁴

¹Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza. ²Proteomika, S.L. Derio (Bilbao). ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ⁴Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

En la Enfermedad de Gaucher (EG) se han descrito diversos biomarcadores que muestran niveles alterados en el plasma de los pacientes, de utilidad para su diagnóstico y seguimiento. Entre ellos, destaca la proteína quitotriosidasa (QT). Sin embargo, su aplicación clínica está restringida por la anomalía genética que determina la ausencia de QT detectable en el plasma del 6% de la población Caucásica, y por la variabilidad en los resultados por lo que es necesario buscar nuevos biomarcadores subrogados de la enfermedad. La proteómica se perfila como una nueva tecnología eficaz en el análisis global de las especies proteicas expresadas en los sistemas biológicos con el objetivo de identificar nuevos biomarcadores en fluidos biológicos.

En el presente trabajo, hemos estudiado la expresión proteica diferencial en el plasma de 21 pacientes con EG y 23 sujetos control. Las muestras de los pacientes se obtuvieron en el diagnóstico y antes del tratamiento.

Las proteínas de las muestras plasmáticas fueron separadas de acuerdo a su punto isoeléctrico y peso molecular mediante electroforesis bidimensional (2-DE), y visualizadas con tinción de plata. El análisis de imagen de los geles 2-DE se llevó a cabo mediante el programa informático Progenesis PG220, que incluye la detección, cuantificación y normalización de las proteínas presentes en los geles 2-DE. Las diferencias en la expresión proteica entre controles y pacientes con EG se determinaron por comparación de medias mediante t-Student con significación p < 0.05. Las proteínas diferenciales fueron identificadas mediante espectrometría de masas (MALDI TOF y TOF/TOF).

Con la metodología descrita, se han identificado 27 proteínas diferencialmente expresadas entre pacientes con EG y controles. De ellas, 8 proteínas se asocian con la regulación del sistema inmune e inflamación, 6 proteínas con el metabolismo de las lipoproteínas, 2 proteínas con el metabolismo del hierro, 1 proteína con el metabolismo óseo, 1 proteína con los fenómenos apoptóticos y 1 proteína con el transporte hormonal.

Los resultados fueron validados mediante técnicas inmunológicas (western-blot, ELISA e inmunoturbidimetría cinética), confirmando la expresión diferencial de 2 de ellas.

En conclusión, la tecnología proteómica se demuestra como una herramienta de utilidad aplicada al descubrimiento de nuevos biomarcadores de la EG implicados en la etiopatogenia de la enfermedad.

EXPRESIÓN DE CD64 EN NEUTRÓFILOS COMO MARCADOR DE SEPSIS. UNA METODOLOGÍA CONFIABLE, SIMPLE Y NO DISPENSOSA

PO-295

A.C. Oliveira¹, A.T. Simoes¹, S.A. Santos¹, S. Domingues¹, R. Barreira¹, M. Duarte¹, R. Salgado¹, M.L. Ribeiro¹

¹Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. ²Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra. Portugal

Fundamentos: En la infección grave /sepsis hay una respuesta inflamatoria sistémica que se acompaña de un incremento en la expresión del CD64 en los neutrófilos y una disminución de la expresión HLA-DR en los monocitos.

La nueva generación de contadores hematológicos permite la incorporación de marcadores inmunológicos en sistema abierto y el uso de programas específicos para el procesamiento de imágenes y obtención de resultados. El Cell-Dyn® Sapphire utiliza el FCS Express V3 que permite la evaluación de la expresión de CD64 en neutrófilos y HLA-DR en monocitos, indicadores potencialmente útiles en el diagnóstico de sepsis.

Objetivo: Evaluar la sensibilidad de los marcadores CD64 y HLA-DR en el diagnóstico rápido de sepsis, utilizando la metodología de citometría de flujo en un analizador hematológico.

Pacientes y métodos: Muestras de 60 pacientes: 14 en tratamiento quimioterápico, 16 con diagnóstico o sospecha de sepsis, 2 en tratamiento por sepsis y 28 controles. Las muestras se procesaron en el analizador Cell-Dyn®Sapphire utilizando 5µL de cada anticuerpo monoclonal CD64 FITC y HLA-DR PerCP; imágenes analizadas con el software del FCS Express. Los neutrófilos, monocitos y linfocitos fueron identificados por gate en el plot 7° Intermediate Angle Scatter (complejidad)/0° Axial Light Loss (tamaño) y se evaluó la expresión de CD64 y HLA-DR en FL1/FL3 utilizando los linfocitos como control negativo para la expresión de CD64. Análisis estadístico: pruebas de tendencia central, χ^2 , para la relación entre sepsis y los marcadores CD64 y HLA-DR; teste Mann-Whitney (U) para la asociación entre sepsis e el número de neutrófilos (estadísticamente significativo con valor p<0.05.)

Resultados: En los 16 casos con sepsis los neutrófilos eran CD64 positivos, relación muy buena $\chi^2=3.77$ con significado estadístico p=0,042. La esperada disminución de HLA-DR no se verificó, $\chi^2<1$ sin significado estadístico, p>0,99. No se ha detectado correlación entre el número de neutrófilos y la patología, U=350.0 con p>0,05. Sin embargo, se ha observado expresión de CD64 en los neutrófilos de 5 pacientes con neutropenia, tras tratamiento quimioterápico, lo que demostró que es posible detectar marcadores de infección en bajo número de neutrófilos.

Conclusiones: Nuestros datos muestran que la expresión de CD64 en los neutrófilos es un marcador confiable en el diagnóstico rápido de sepsis. Con el autoanalizador hematológico Cell-Dyn®Sapphire es posible obtener un resultado rápido, con una metodología simple y no dispensiva. La posibilidad de la incorporación de marcadores monoclonales, en sistema abierto, viabiliza una mayor rentabilización del equipamiento instalado.

PORCENTAJE DE PLAQUETAS RETICULADAS EN LA DIFERENCIACIÓN DE TROMBOCITOPENIAS HIPO E HIPERREGENERATIVAS

PO-297

A.T. Simoes¹, A.C. Oliveira¹, A.C. Pinheiro², R. Barreira¹, S. Rodrigues¹, J. Ferreira¹, A.P. Gonsalves¹, M.A. Marques¹, M. Duarte¹, R. Salgado¹, M.L. Ribeiro¹

¹Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. ²Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra (Portugal)

Fundamentos: Plaquetas reticuladas (PRs) son plaquetas jóvenes, funcionalmente activas, con alto contenido en ARN, que reflejan la actividad hematópoyética de la médula ósea. Este parámetro ha despertado grande interés en la clasificación de las trombocitopenias a la hora de diferenciarlas en hiporregenerativas o hiperregenerativas. El analizador hematológico Cell Dyn® Sapphire utiliza un fluorocromo (CD4K 530) que se une a los ácidos nucleicos de las PRs permitiendo su medición directa con la versión 3 (v3) de software.

Objetivo: Presentar la porcentaje de PRs en 89 muestras, utilizando la v3 de software en Cell Dyn® Sapphire, enfocando su aplicación clínica.

Pacientes y métodos: 89 muestras procesadas en Cell Dyn® Sapphire, entre Marzo y Junio 2010, con metodología CBC+RET para la determinación de la %PR, nº de plaquetas (PLTo) y volumen plaquetar medio (VPM). Controles sin patología hematológica (C) n=55; Pacientes: 4 con aplasia medular (AM); 10 con trombocitopenia inmune (TI); 2 con purpura trombocitopenica trombótica (PTT) y 18 con trombocitopenias de causa desconocida (TCD). Los 34 pacientes tenían plaquetas <150x10⁹/L. Test t-student para la diferencia entre %PR media en muestras control vs. muestras con TCD. Coeficiente de Correlación de Pearson para PLTo y MPV en los pacientes. Análisis estadístico con SPSS 15.0.

Resultados: Muestras C: % mediana de PRs =1.8, rango=0.2-8.1, PLTo=270x10⁹/L, VPM=8.5fL. AM: % mediana PRs =4.1, rango=0.36-6, PLTo= 66.25, VPM=10.7. TI: % mediana PRs =3.0, rango=0.75-14, PLTo=55.32, VPM=12.4. PTT: % PRs mediana=8.39, rango=0.29-16.5, PLTo=83, VPM=12.34. TCD: %PRs mediana=2.71, rango=0.24-13.6, PLTo=80.47, VPM= 11.2. Diferencia de medias %PR en muestras C vs. muestras TCD =1.9, t=2.1, p=0.04. Coeficiente de correlación de Pearson entre PLTo y MPV=0.51 p=0.002.

Conclusiones: Los valores medianos de % PRs están de acuerdo con trabajos publicados, todavía hay una grande variación en los valores "normales". Las %PRs y MPV en las trombocitopenias de causa destructiva (TI y PTT) son superiores a las muestras control, correspondiendo a plaquetas más inmaduras y de mayor tamaño. En los pacientes con AM las %PR han sido más altas que lo esperado, probablemente porque la médula está todavía produciendo algunas plaquetas. En los pacientes hay una correlación inversa entre PLTo y MPV. En 5 pacientes TCD la % PRs permitió sospechar una causa inmune. Debido a su sencillez, rapidez de ejecución y a las informaciones que aporta, esta metodología es una herramienta valiosa en la trombocitopenia de causa desconocida, pudiendo evitar la realización de medulograma. Proseguimos la investigación para validar la metodología en rutina.

RESULTADOS CONTRADICTORIOS EN EL GENOTIPADO EN DEPENDENCIA DEL TIPO DE METODOLOGÍA UTILIZADA

PO-298

P. Irún^{1,2}, P. Alfonso^{1,3}, S. Aznarez², M. Pociwi^{1,2,4}, P. Giraldo^{1,2,5}

¹Centro de Investigación Biológica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ²Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza. ³Laboratorio de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁴Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Fundamento: La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa lisosomal (GBA). El diagnóstico de la EG está basado en la determinación de la actividad glucocerebrosidasa. En nuestro laboratorio se determina el genotipo de la GBA mediante amplificación de todo el gen estructural mediante PCR larga, evitando la amplificación del pseudogen, seguido por PCR anidada y secuenciación directa o mediante análisis de restricción para las mutaciones más frecuentes (N370S y L444P). De este modo, en la familia en estudio se identificó un niño afecto de EG con genotipo [N370S]+[c.(-203)A>G;P182L]. El estudio de la familia mostró discrepancias entre los resultados obtenidos por diferentes técnicas. La madre resultó ser homocigota para la mutación N370S por secuenciación directa tras PCR larga, mientras que mediante análisis de restricción fue heterocigota. El mismo patrón se observaba en la hermana para el alelo complejo c.(-203)A>G + P182L.

Objetivos: Demostrar que la discrepancia entre los resultados obtenidos eran debidos a la existencia de una mutación/delección que impide la amplificación de uno de los alelos maternos por PCR larga, y que esta ha sido heredada por la hermana del probando.

Métodos: Hemos secuenciado con dos cebadores específicos tres fragmentos del gen que permiten la amplificación completa del mismo. Se diseñaron cebadores específicos del gen que amplificaban una región que incluye la zona en la que hibridan los utilizados para la PCR larga.

Resultados: La secuenciación directa con cebadores específicos del gen confirma los resultados obtenidos por análisis de restricción. Además, la secuenciación de la región que incluye la zona en la que hibridan los cebadores utilizados en la PCR larga no ha demostrado la existencia de ninguna mutación puntual, por lo que se deduce que se trata de una delección, situada en la zona de unión de los cebadores.

Conclusión: Se describe un problema potencial asociado a la secuenciación directa del DNA, de forma que, en determinados casos puntuales la presencia de mutaciones impide el diagnóstico genético de EG mediante secuenciación directa tras PCR larga.

Trabajo realizado con ayuda FIS 09/2556.

RESUMEN ANUAL DE LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA CORRESPONDIENTE A 2009 (PARTE II)

PO-300

G. Gutiérrez, J.M. Jou, J.C. Reverter, J.A. Pérez, A. Domingo, D. Tàssies, A. Remacha, M. Vacas, A. Merino

Hospital Clínic. Barcelona. Comité de Estandarización de la SEHH

Tiempo de protrombina: se dieron de alta 702 analizadores. De los 9 grupos de comparación de, 5 corresponden a asociaciones de analizadores ACL y reactivos IL Hemosil. El rango de valores de media para estos grupos fue desde 3,28 y 6,37 para ACL + Hemosil PT Fib HS hasta 4,37 y 5,66 para ACL Top + Hemosil Recombiplastin, para los niveles 2 y 3. El reactivo Siemens Thromborel se asoció a analizadores Sysmex BCS, BCT y FT en un grupo y a Sysmex CA en otro. Los valores de media para estos 2 grupos fueron de 3,40 y 3,46 respectivamente para el nivel 2, y de 5,83 y 6,0 para el nivel 3. Para estos mismos niveles el grupo Diagnostic Grifols DG-PT y DG-PT L obtiene valores de 2,88 y 4,94, mientras que el grupo STA Neoplastin los obtiene de 3,13 y 5,69. Los valores extremos de CV para nivel 2 oscilaron entre 5,9% (STA Neoplastin) y 16,4% (ACL + Hemosil TP Fib HS) y para nivel 3, entre 6,7% y 19,3%, para los mismos grupos.

Tiempo de tromboplastina parcial: Los 8 grupos de comparación de resultados tenían en cuenta solamente el reactivo. Los valores extremos de media para el nivel 2 estuvieron entre 1,33 (IL Hemosyl Synthasil y 1,91 (Siemens Pathromtin) y para el nivel 3, entre 1,65 y 2,67, para los mismos grupos. El grupo Diagnostic Grifols DG-APTT obtiene valores de CV superiores a 10% en los 3 niveles enviados. El grupo Hemosil APTT silica liofilizada obtiene CV de 6,8, 12,5 y 14,4 para los niveles 1, 2 y 3 respectivamente, en tanto que los 6 grupos restantes, obtienen todos sus CV inferiores a 10% en todos los niveles.

Fibrinógeno: El grupo que proporciona el fibrinógeno derivado con el reactivo Siemens Thromborel obtiene los valores de media del extremo inferior para los 3 niveles de control: 1,90; 2,21 y 2,16g/L; en tanto que el grupo que lo proporciona derivado de IL Hemosil TP Fib HS Plus, obtiene los del extremo superior: 2,67, 3,14 y 3,52 g/L. El grupo Roche STA Fib obtiene la menor imprecisión en los 3 niveles (8,0; 8,3 y 8,4%). Los CV superiores los obtuvieron los grupos Siemens Multifibren (15,3%) para el nivel 1 y el de IL Hemosil TP Fib HS (14,7% y 19,9%) para los niveles 2 y 3.

Factor VIII: El 20% de los 694 resultados analizados no tenían asociado ningún reactivo, el 12% utilizaban un reactivo cromogénico y el 68% uno coagulativo. La valoración de los resultados se hace por comparación con el valor del control contrastado frente a patrón. Los resultados aceptables para el método coagulativo fue del 78% para el nivel 1 (20-24 UI/mL) y de 80% para el 2 (63-76 UI/mL). Para el método cromogénico fueron de 76 y 87%. Los CV% globales para los niveles 1 y 2 fueron de 15 y 12,5.

Tratamiento anticoagulante oral: El CV medio de los 7 controles con INR < 3 fue de 6,5%; y el de INR=4,5 de 15,0%.

RESUMEN ANUAL DE LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA CORRESPONDIENTE A 2009 (PARTE I)

PO-299

G. Gutiérrez, J.M. Jou, J.C. Reverter, J.A. Pérez, A. Domingo, D. Tàssies, A. Remacha, M. Vacas, A. Merino

Hospital Clínic. Barcelona. Comité de Estandarización de la SEHH

Programa Hematología General. Hematimetría: Los 599 centros dieron de alta 852 analizadores. Se constituyeron 14 grupos de comparación de resultados. El rango de valores de las muestras enviadas fue: leu: 1 - 18 x10⁹/L; hem: 2 - 5 x10¹²/L hb: 58 - 154 g/L; hto: 0,17 - 0,49 L/L; y plaquetas: 30 - 760 x10⁹/L. El promedio de los CV % obtenidos por los distintos grupos en cada parámetro fue: leucocitos: 5,5; hematías: 1,9; hematocrito: 2,6; hemoglobina: 1,8 y plaquetas: 6,8.

Morfología celular: Se enviaron 4 extensiones: 1-LAM con mutación del gen de la nucleofosmina en la que 95% identificaron las células blásticas, 2- LLC donde 84% identificaron linfocitos atípicos tipo LLC, 3- Síndrome de Sézary donde 25% identificaron las células de Sézary y 62% informó linfocitos atípicos tipo linfoma, y 4-infección por Plasmodium vivax en la que 53% identificaron este parásito, 7% lo confundieron con P. falciparum y 6% con P. ovale.

VSG: En 2009 fue posible participar en el programa VSG con analizadores Alifax, para los cuales se enviaron kits producidos por el fabricante de los equipos a 61 centros. Aunque estos kits constan de 3 niveles de control, los participantes sólo deben informar 2 resultados, siguiendo el esquema habitual del programa. Los CV% oscilaron entre 7,1 para valores de VSG de 92 mm/h y 19,6 para los controles de 10 mm/h.

Para el resto de analizadores (166) los resultados se analizaron considerando 4 grupos. Se enviaron 2 niveles de muestra, entre 14 y 90 mm/h, siendo la media de los CV% de 21,0 y 13,6 respectivamente.

Recuento diferencial leucocitario: en 2009 se inscribieron un total de 228 centros. Se utilizan muestras diferentes para cada familia de analizador: las muestras correspondientes a los equipos Siemens, Sysmex y ABX deben procesarse utilizando el software de control de calidad, para que la comparación de resultados sea correcta.

Recuento automático de reticulocitos: se inscribieron 215 laboratorios. Se constituyeron 4 grupos de comparación de resultados y se enviaron controles de 3 niveles (1, 3,5-4 y 6,5-8%). Para el recuento de reticulocitos expresado en porcentaje los CV% oscilaron entre 7,2 (nivel 2- grupo Coulter) y 19,5 (nivel 1 grupo ABX + CellDyn y nivel 3 grupo Siemens). Para el recuento en valor absoluto los CV% máximo y mínimo se obtuvieron con el nivel 3 (9,6% grupo Coulter y 24,1% grupo Siemens).

Hemoglobinas A2 y Fetal: Se enviaron 4 controles de nivel 1 y 4 de nivel 2 (3 a 5% de Hb A2 y 2 a 9% de Hb F) a 81 laboratorios inscritos. Se obtuvieron CV% para Hb F de 14,4 y 8,0 y para Hb A2 de 11,9 y 8,9 para los niveles 1 y 2 respectivamente. Los resultados no se agrupan por sistemas para hacer la evaluación.

UTILIDAD DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO EN EL DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

PO-301

J.L. García de Veas Silva¹, C. Bermudo Guitarte¹, R. Duro Millán², J.A. Martín Marín¹, F. Fabiani Romero¹

¹Unidad de Gestión de Bioquímica Clínica; ²Unidad de Gestión de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla

Introducción: La cuantificación de las cadenas ligeras libres (CLLs) en suero es muy útil en el diagnóstico y monitorización del mieloma múltiple (MM) y otras gammapatías monoclonales como la amiloidosis primaria (AL), mieloma múltiple no secretor (NSMM) y enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD). Cuando las cadenas ligeras libres se encuentran presentes a bajas concentraciones en el suero del paciente, son difíciles de detectar por los métodos convencionales como la electroforesis de proteínas en suero (SPE) y la inmunofijación en suero (IFE). La cuantificación de las cadenas ligeras libres en suero mediante técnicas nefelométricas presenta una sensibilidad mayor que las técnicas electroforéticas convencionales. Presentamos cuatro casos clínicos donde las cadenas ligeras libres son indetectables o débilmente detectables usando las técnicas electroforéticas convencionales.

Métodos: Los sueros de los pacientes fueron enviados al Laboratorio de Proteínas para el estudio de las gammapatías monoclonales. La electroforesis de proteínas en suero se realizó en el sistema CAPILLARYS 2 TM (Sebia) y los componentes monoclonales fueron identificados mediante inmunofijación en el sistema HYDRASYS TM (Sebia). Las inmunoglobulinas séricas (IgA, IgG y IgM) fueron cuantificadas por nefelometría en un nefelómetro BNII de Dade Behring y las cadenas ligeras libre fueron cuantificadas mediante el ensayo nefelométrico FREELITE TM (The Binding Site).

Resultados: Presentamos 4 pacientes en los cuales las CLLs fueron esenciales para el diagnóstico y la evaluación de la recaída a un tratamiento (Tabla 1).

Conclusión: El ensayo nefelométrico FREELITETM permite una cuantificación exacta de las cadenas ligeras libres en el diagnóstico y monitorización de los pacientes con gammapatías monoclonales. Esto se debe a la alta especificidad de las cadenas ligeras libres y la alta sensibilidad de este ensayo que nos permite una temprana identificación de las cadenas ligeras libres en suero que no puede ser detectada por los métodos convencionales (SPE y IFE). Además la corta semivida de las CLLs en suero (2-6h) en comparación con las inmunoglobulinas intactas (5-21 días) lo que nos permite observar las variaciones en estos pacientes a "tiempo real".

| Caso Nº | Edad del paciente | Sexo del paciente | SPE | IFE | CLLs (mg/L) | | | Diagnóstico |
|---------|-------------------|-------------------|--------------|--------------------|-------------|-------|-------|---|
| | | | | | κ | λ | κ/λ | |
| 1 | 66 | H | Normal | Normal | 1.42 | 524.0 | 0.002 | Recaída de Mieloma Múltiple de Cadenas Ligeras Lambda |
| 2 | 74 | M | Normal | Normal | 17.7 | 1800 | 0.009 | Amiloidosis Primaria |
| 3 | 57 | H | Pico pequeño | Kappa | 289.9 | 6.74 | 43.00 | Monitorización Enfermedad por depósito de cadenas ligeras |
| 4 | 64 | H | Pico pequeño | Banda Lambda débil | 6.36 | 752.0 | 0.008 | Recaída de Mieloma Múltiple No Secretor |

UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS NEUT-X Y NEUT-Y DEL ANALIZADOR SYSMEX XE-5000 EN LA DETECCIÓN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

PO-302

A. Sopena Murillo, A. Ferrero Campos, M. Teixidó Amorós, M. Romero Fernández, M. Gallart Blanco
Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: A pesar de que el diagnóstico de los SMD se basa en datos clínicos, citológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos y citogenéticos, podría ser de ayuda disponer de parámetros hemocitométricos que permitieran aportar una orientación de sospecha de SMD.

Objetivos: Determinar los valores de NEUT-X y NEUT-Y del analizador Sysmex XE-5000 en la población normal y pacientes con SMD con el objetivo de determinar un valor de corte que nos sirva de herramienta de screening en casos de sospecha de SMD. Estudiar la posible relación existente entre estos parámetros y las alteraciones displásicas.

Material y métodos: Se analizaron 329 hemogramas de pacientes en control de salud y 57 pacientes con SMD. Todas las muestras se procesaron con el analizador Sysmex XE-5000 para valorar la serie blanca y da información de los parámetros de investigación NEUT-X y NEUT-Y. Se realizaron extensiones de sangre periférica de las muestras y se valoró cualitativamente la displasia nuclear: normal (N0), presencia de clumping ± apéndices nucleares en palillo de tambor ± presencia de pseudo-Pelger (N1, N2 o N3) y la displasia citoplasmática: población normal (C1), doble población (normal e hipogranular) (C2) e hipogranular (C3).

Resultados: Los valores de NEUT-X y NEUT-Y (media ± SD) para el grupo control (grupo 1) fueron de 134.80 ± 2.28 y 42.45 ± 1.76 frente a los valores de 130.08 ± 6.69 y 38.68 ± 4.77 del grupo de pacientes con SMD (grupo 2) siendo esta diferencia estadísticamente significativa para ambos parámetros ($p < 0.05$). Se determinaron las medias de NEUT-X y NEUT-Y para los diferentes grupos de la clasificación WHO, encontrándose diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con $5q^-$ y con SMD/SMPC LMMC respecto al resto de grupos para ambos parámetros. Se obtuvo el valor de 130,1 como mejor punto de corte para NEUT-X y 39,1 para NEUT-Y con una especificidad de 97,2% y una sensibilidad del 62% si se estudian por separado y una especificidad del 99,7% con una disminución de la sensibilidad del 39,6% si se dan las dos condiciones.

Conclusiones: Los valores de NEUT-X y NEUT-Y son estadísticamente más bajos en el grupo de SMD que en el grupo control. Se puede establecer puntos de corte para estos parámetros que dan una orientación diagnóstica con una muy alta especificidad. Aunque parece que existe relación entre los valores de NEUT-X y NEUT-Y con la displasia observada al microscopio debería aumentarse el número de casos de SMD, sobre todo en los grupos con más rasgos displásicos, para poder establecer una relación entre ellos.

CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

VARIANTE GENÉTICA POLIMÓRFICA CON INFLUENCIA EN EL FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

PO-303

P. Alfonso^{1,3}, S. Pampín¹, B. García Rodríguez², J.C. Rodríguez Rey¹, P. Giraldo^{1,3,5}, M. Pociuvi^{3,6}
¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. ²Laboratorio de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ³Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza. ⁴Departamento de Biología Molecular. Universidad de Cantabria. Santander. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁶Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza

La principal causa de la enfermedad de Gaucher (EG) se debe a mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA). No obstante, la alta variabilidad fenotípica observada entre los diferentes pacientes portadores de las mismas mutaciones no es explicada únicamente por las mutaciones en el gen. Deben existir otros factores que influyan en esta variabilidad, entre los que pueden incluirse la presencia de variantes polimórficas. Nuestro grupo había documentado la presencia de una variante, c.(-203)A>G (g.1256A>G), en el exon 1 del gen de GBA en pacientes españoles con EG.

Los objetivos de este estudio fueron la caracterización de la función e identificación de la frecuencia de las pacientes en pacientes con EG versus controles y el análisis de la influencia de esta variante en el fenotipo de la EG.

Para el análisis se desarrolló un estudio sistemático empleando enzimas de restricción, ensayos de cambio en la movilidad electroforética (EMSA), cultivos celulares, transfecciones y ensayos de luciferasa. Se identificó la variante en 6 de los 300 alelos normales de controles y en 4 de los 412 alelos de pacientes con EG, sin encontrar diferencias estadísticas entre ambos grupos. En pacientes con EG, el alelo minoritario G fue encontrado en asociación con otra mutación en el mismo alelo. En los portadores de los alelos de dobles mutantes, la gravedad de la enfermedad observada fue mayor que en los portadores de la variante. Los análisis EMSA mostraron una reducción del 35% en la actividad del promotor que contenía el alelo G.

En conclusión, la variante c.(-203)A>G parece ser un polimorfismo funcional con capacidad de reducir la actividad del promotor del gen GBA, que puede provocar per se un fenotipo de EG. Sin embargo, cuando este descenso está combinado con una proteína glucocerebrosidasa ya defectuosa podría incluso producir niveles menores de actividad enzimática. Esto podría ser consistente con fenotipos más graves presentes en los pacientes con EG portadores del alelo G.

Este trabajo se ha realizado con una ayuda FIS EC07/90737 y FIS 09/2556.

ANÁLISIS DE LA DISCREPANCIA CITOLÓGICO-CITOMÉTRICA EN LA INFILTRACIÓN POR CÉLULAS PLASMÁTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE

PO-304

V. Roldán, M.J. Nájera, M.M. Hermsosilla, J. Felgu, R. Jiménez, A. Elena, D.K. García, M.P. Herrera
Servicio Hematología y Hemoterapia; Servicio de Reumatología.
Hospital San Pedro. Logroño

Fundamentos: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea, capaz de producir una paraproteína monoclonal originando hipergamaglobulinemia y daño tisular. Entre las herramientas empleadas para su diagnóstico y seguimiento está la citometría de flujo (CMF), basada en la cuantificación de células plasmáticas clonales fenotípicamente anómalas en médula ósea y la detección de marcadores pronósticos independientes (ej. CD56, CD117). A pesar de la utilidad de la CMF, el análisis citológico continúa siendo la herramienta estándar para la cuantificación de la infiltración medular.

Objetivos: Demostrar correlación entre la infiltración por células plasmáticas determinada por ambas técnicas y si ésta se asocia con la positividad o negatividad de expresión de CD56, CD117 o con el tipo de cadena ligera expresada por la célula mielomatosa.

Material y métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo de los estudios de citomorfología y CMF realizados en los 42 pacientes diagnosticados de MM desde mayo de 2007 a marzo de 2010. Como variables hemos considerado las diferencias encontradas en el porcentaje de infiltración por CMF y citología, el marcaje con los anticuerpos monoclonales CD56 y CD117 y el tipo de cadenas ligeras Kappa o Lambda expresadas por las células clonales. El análisis estadístico se ha realizado con T Student y U de Mann-Whitney (SPSS).

Resultados: De los 42 casos de MM, un 69.04% eran IgG, un 14.28% IgA y un 16.6% cadenas ligeras libres. La media de infiltración medular cuantificada por citología fue de 27.68% (rango 10.3-100); superior a la detectada por CMF (media 22.68%; rango 4.7-83.6). Al comparar la diferencia de infiltración por ambas técnicas en función del marcaje CD56 / CD117 o el tipo de cadena ligera κ/λ , no encontramos resultados significativos. Hemos encontrado asociación lineal entre la infiltración detectada por citología y la magnitud de las diferencias existentes entre citología y CMF en los MM con restricción de cadenas kappa, no siendo significativa en el caso de los MM lambda.

Conclusión: Existe discrepancia entre la cuantificación de infiltración medular por células plasmáticas detectada por citología y CMF, a favor de la citología. Estas diferencias no se han podido correlacionar ni con la expresión de CD56 ni CD117, ni con el tipo de cadenas ligeras. Hemos detectado una relación lineal, de modo que cuanto mayor es la infiltración por células plasmáticas en MO por citología, mayor es la discrepancia encontrada entre citología y CMF en pacientes con MM kappa; sin embargo, no hemos observado la misma asociación en los MM Lambda.

| | |
|--|---------------|
| <p>ANÁLISIS POR CITOMETRÍA DE FLUJO DEL ESTATUS OXIDATIVO DE POLIMORFONUCLEARES CIRCULANTES EN PACIENTES CON LMC</p> <p>R. García-Delgado, S. del Castillo, L. Entrena, A. Rosell, A. Campos, M.P. Queipo de Llano, G. Ramírez</p> <p><i>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i></p> | PO-305 |
| <p>La leucemia mieloide crónica (LMC) es un proceso mieloproliferativo caracterizado por la excesiva producción de células mieloideas maduras. Múltiples estudios se han realizado sobre el status oxidativo de los distintos progenitores medulares y su relación con la resistencia a Imatinib o la progresión de enfermedad pero poco hay descrito en la literatura sobre la situación de las células maduras circulantes en estos pacientes y su correlación con la enfermedad medular.</p> <p>Objetivos: Analizar y comparar el stress oxidativo y la expresión de distintas moléculas de adhesión en las células maduras circulantes de pacientes con LMC y un grupo de controles sanos así como establecer una correlación con la respuesta al tratamiento con Imatinib.</p> <p>Material y métodos: Se incluyeron 5 pacientes diagnosticado de LMC. 3 casos al diagnóstico y a los 3 meses de tratamiento con Imatinib. 1 caso a los 3 y 6 meses de tratamiento y en el último caso una paciente resistente a tres inhibidores tras 66 meses de tratamiento. Se estudiaron biomarcadores de stress oxidativo (potencial de membrana mitocondrial, ROS y el glutatión intracelular) y la expresión de las siguientes moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, P-selectina y b1-integrina) en monocitos y neutrofilos: mediante citometría de flujo.</p> <p>Resultados: En todos los pacientes los polimorfonucleares (PMN) circulantes mostraron niveles de ROS superiores que en los controles sanos con una marcada disminución de las moléculas de adhesión. No sólo los niveles de BCR-ABL disminuyeron con el tratamiento, sino que los marcadores de stress también lo hicieron en aquellos pacientes que respondieron a Imatinib, mientras que en la paciente con resistencia a fármacos las ROS fueron superiores. En ninguno de los pacientes los marcadores de stress llegaron a situarse en los mismos niveles que los sujetos sanos. En cuanto a la expresión de las moléculas de adhesión no hubo ningún cambio con el tratamiento y continuaron mostrando niveles inferiores a los controles.</p> <p>Conclusiones: El stress oxidativo fue superior en los PMN de pacientes con LMC que en los controles y parece que se correlacionan con la carga tumoral así como la respuesta a Imatinib. En cuanto a las alteraciones en las moléculas de adhesión serán necesarios series más amplias que incluyan estudios funcionales para valorar la implicación de estas alteraciones en la enfermedad.</p> | |

| | |
|---|---------------|
| <p>APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DE SNP ARRAYS (SNP 6.0, AFFYMETRIX) PARA LA CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO Y LA TRICOLEUCEMIA</p> <p>V. Ademá, A. Ferrer, M. Salido, B. Espinet, E. Puigdecant, L. Nonell, A. Salas, J.M. Raya, L. Morabito, E. Luño, C. Sanzo, F.J. Ortuño, M.M. Osma, E. Tuset, A. Lemes, L. Mayor, C. Pérez-Barrachina, P. Mayayo, E. Salido, C. Melero, R. Navarro, B. Bellosillo, L. Florensa, S. Serrano, F. Solé</p> <p><i>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematologica, Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia Parc de Salut Mar, GRETNHE, IIMM-Hospital del Mar, Barcelona, Servei d'Anàlisi de Microarrays, IIMM-Hospital del Mar, Barcelona, Servei d'Hematologia Clínica, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, Barcelona, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Hospital Comarcal de Axarquía, Vélez-Málaga (Málaga), Hospital Universitario Miguel Serret, Zaragoza, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Servei de Patologia, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, Barcelona. En representació del Grup Espanyol de Citologia Hematologica (GECH)</i></p> | PO-307 |
| <p>Fundamentos: El LZME y la tricoleucemia son dos neoplasias de células B maduras caracterizadas por la presencia de esplenomegalia y linfocitos atípicos circulantes. La clasificación OMS 2008 ha agrupado provisionalmente el linfoma esplénico de células B pequeñas con infiltración difusa de la pulpa roja (y linfocitos vellosos circulantes) y la tricoleucemia variante bajo el termino "linfoma/leucemia esplénico de células B, no clasificable". La relación de estas entidades con el LEZM clásico no se conoce con exactitud. Desde el punto de vista citogenético el LEZM se caracteriza por presentar ganancias en 3q, pérdidas en 7q y cariotipos complejos. La aplicación de la técnica de SNP arrays (SNP-A) contribuye a detectar anomalías en el numero de copias de cada gen (CNV) y pérdidas de heterocigosidad (LOH) del genoma completo con una resolución de 50-100kb. En este contexto, el Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) ha iniciado un estudio multidisciplinario que incluye las técnicas de citogenética convencional y SNP-A para profundizar en el conocimiento de este grupo de síndromes linfoproliferativos crónicos.</p> <p>Objetivo: Caracterizar al LZME con y sin linfocitos vellosos circulantes y la tricoleucemia en sangre periférica (SP) mediante citogenética convencional y SNP-A.</p> <p>Pacientes y métodos: Se han estudiado un total de 8 pacientes (4V/4M), 2 diagnosticados de LZME con linfocitos vellosos circulantes, 5 LZME sin linfocitos vellosos y 1 tricoleucemia. El cariotipo fue obtenido a partir de SP tras cultivo de 72h estimulado con TPA. En cada muestra se analizaron un mínimo de 20 metafases. La técnica de SNP-A (Genome-Wide Human SNP Array 6.0) se llevó a cabo en todos los casos a partir de ADN obtenido de células CD19+ separadas por métodos inmunomagnéticos. Para la realización de los arrays se utilizó la plataforma Affymetrix GS 3000, que permite el análisis del genoma con una resolución de 5-100 Kb. Para el análisis de CNV y LOH se utilizaron los softwares Genotyping Console (GTC) 2.0.1 y Chromosome Analysis Suite (ChAS) 1.01.</p> <p>Conclusiones: 1. La aplicación de la técnica de SNP-A ha permitido detectar alteraciones no observadas mediante citogenética convencional. 2. La aplicación de la técnica de SNP-A a un mayor número de casos permitirá una mejor caracterización de este tipo de síndromes linfoproliferativos crónicos, que en la práctica clínica habitual son a menudo (muy) difíciles de catalogar (o clasificar).</p> <p><i>Agradecimientos: RTICC RD 07/0020/2004, ISCIII, FEDER.</i></p> | |

| | |
|---|---------------|
| <p>ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL CROMOSOMA X (XLSA). SIETE NUEVAS MUTACIONES EN 9 FAMILIAS</p> <p>J. Pereira, A. Pereira, M. Duarte, U. Rebelo, T. Melo, M. Bini-Antunes, J. Barbo, E. Gutiérrez, F.R. Ortega, M.I.M. Sousa, M.L. Ribeiro</p> <p><i>Departamento de Hematologia, Centro Hospitalar Coimbra, EPE (Portugal), Hospital de Crianças Maria Pia, Centro Hospitalar Pono (Portugal), Hospital Universitario de Guadalajara, Hospital de León, Serviço de Hematologia, Hospital Universidade Coimbra (Portugal)</i></p> | PO-306 |
| <p>Las anemias sideroblásticas (SA) son un grupo heterogéneo de trastornos, congénitos o adquiridos, asociados con anormal biosíntesis del heme, caracterizadas por: 1) anemia microcítica hipocrómica, con dimorfismo, 2) sideroblastos en anillo en la médula ósea, 3) hemosiderosis importante. Las formas congénitas más frecuentes se asocian a mutaciones (primariamente missense) en el gen de la 5-aminolevulínico ácido sintetasa eritroide específica, ALAS2 en el cromosoma X (XLSA). La severidad del fenotipo es heterogénea: las formas más graves se diagnostican en los primeros años de vida; en las formas menos graves, el diagnóstico puede retrasarse hasta las dos primeras décadas de la vida o hasta la edad media, en que la sobrecarga de hierro secundaria es importante. Las mujeres heterocigotas también pueden tener anemia severa, particularmente después de la cuarta o quinta década de la vida, debido a una acentuación del desvío de lionización del cromosoma X. Dependiendo del local de la mutación ALAS2, algunos pacientes suelen responder al tratamiento con piridoxina oral. Los casos graves son dependientes de transfusión.</p> <p>Objetivo: Hacer la caracterización molecular del gen ALAS2 en 9 pacientes con XLSA y correlacionar las mutaciones con el fenotipo.</p> <p>Métodos: El ADN genómico fue aislado de leucocitos de sangre periférica. Toda la región codificante del gen ALAS2 (incluyendo las regiones limitrofes) así como la región promotora, fueron amplificadas por PCR y la secuenciación directa de todos los fragmentos se realizó en un secuenciador automático.</p> <p>Resultados: Mutaciones en el gen ALAS2 fueron encontradas en 16 personas pertenecientes a 9 familias. Se han identificado 7 mutaciones no descritas (*). Nueve hombres fueron diagnosticados con una edad mediana de 36 años (8-57) y una Hb media de 11,3 g / dl (8,7-15,3). Siete mujeres con una edad media de 47 años (11-80) y una Hb media de 9,8 g / dl (6,6-12). Paciente VII se convirtió en dependiente de transfusión y se murió a los 48 años de edad, debido a sobrecarga de hierro y insuficiencia cardíaca secundaria. Ninguno de los otros pacientes es transfusión dependiente.</p> <p>Conclusiones: Teniendo en cuenta que la gravedad del fenotipo XLSA varía considerablemente en los varones, y también puede ser grave en mujeres heterocigotas, en todos los pacientes con sospecha de anemia sideroblástica se debe hacer pesquisa de mutaciones en el gen ALAS2, independientemente de sus resultados hematológicos, sexo y edad. La identificación de la mutación ALAS2 permite un tratamiento precoz con piridoxina y prevención de la sobrecarga de hierro. Las mujeres heterocigotas deben buscar consejo genético.</p> | |

| | |
|---|---------------|
| <p>CITOMETRÍA DE FLUJO EN ESTADIAJE DE LINFOMAS NO HODGKIN B Y SU CORRELACIÓN CON ANATOMÍA PATOLÓGICA</p> <p>V. Roldán Galiacho, M.J. Najera Irazu, D.K. García, A. Campeny Najara, J. Feliu Sánchez, M.M. Hermosilla Fernández, M.P. Herrera Pérez, R. García Muñoz</p> <p><i>Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño</i></p> | PO-308 |
| <p>Fundamentos: La biopsia de médula ósea (MO) es necesaria para el estadiaje de Linfomas No-Hodgkin (LNH). Algunos estudios han observado elevada correlación entre el análisis inmunofenotípico (IF) y la anatomía patológica (AP) medular. El IF permite identificar de una forma sencilla la población clonal, siendo una herramienta especialmente útil en casos de infiltración mínima o si ésta es focal paratrabecular. A pesar de que el IF incrementa la sensibilidad y especificidad del examen morfológico, su papel aun no se ha definido con precisión en el estadiaje de LNH.</p> <p>Objetivo: Comparar el IF y la AP en la detección de infiltración medular en los LNH-B.</p> <p>Métodos y pacientes: Estudio retrospectivo de 50 biopsias óseas realizadas entre marzo de 2007 y marzo de 2010 para el estadiaje de LNH-B. Los casos incluidos presentaban un diagnóstico previo de LNH-B según la clasificación OMS basado en la confirmación histológica de un ganglio linfático u otro tejido. Las muestras de MO se obtuvieron de cresta ilíaca posterior, remitiendo el cilindro a AP y obteniendo muestra en tubo de EDTA para el IF. El cilindro óseo fue analizado por AP según técnicas habituales de tinción e inmunohistoquímica. Se realizó marcaje IF que incluía los siguientes anticuerpos monoclonales: CD45, CD4, CD8, CD3, CD19, CD 20, CD23, CD10, CD5, CD79b, FMC7, Kappa y Lambda.</p> <p>Resultados: El 46% de los casos eran LNH foliculares, 28% LNH difuso de célula grande B, 8% linfomas del manto, 6% linfomas tipo MALT, 4% linfoma marginal esplénico, 2% LNH anaplásico, 2% LNH linfocítico inmunoblástico y 2% LNH linfoplasmocítico. En un 76% de los casos hubo concordancia entre ambas técnicas (54% de los casos negativos y un 22% de los casos positivos para infiltración). De los casos discrepantes, en un 20% el IF detectaba infiltración y la AP fue negativa (6 linfomas foliculares, 2 linfomas del manto, 1 inmunoblástico y 1 MALT); y en un 4% de casos la AP era positiva y el IF negativo.</p> <p>Conclusiones: Aunque existe una elevada correlación entre el IF y la AP en el estudio de extensión en LNH-B, en un porcentaje no desdeñable de casos el IF detecta infiltración y la AP no. La posibilidad de marcaje múltiple por citometría permite una mejor tipificación de la población clonal, lo que sugiere mayor especificidad que la inmunohistoquímica tradicional. Por lo tanto, la CMF en MO es una técnica con elevada sensibilidad y especificidad, complementaría a la AP en el estudio de extensión de los LNH-B, quedando por establecer con precisión su papel.</p> | |

CLONAJE MOLECULAR DE LAS ISOFORMAS DE SPLICING DE DOCK10 HUMANO Y MURINO Y EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE LOS PRIMEROS EXONES ALTERNATIVOS EN LINFOCITOS T Y B

PO-309

M.ª Alcaraz García, N. Ruiz Lafuente, S. Sebastián Ruiz, C. González García, M.ª Majado Martínez, A. Parrado González
 Servicios de Inmunología y Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Objetivos: DOCK10 es uno de los 11 miembros de la familia "dedicator of cytokinesis" (DOCK) de factores intercambiadores de guanosina (GEF), activadores de las pequeñas GTPasas Rho. DOCK10 se expresa preferencialmente en tejido linfoide. El objetivo principal de este trabajo fue analizar la diversidad de ARN mensajeros (ARNm) de DOCK10 producidos como resultado de splicing alternativo.

Métodos: Mediante RT-PCR de alta fidelidad, se clonaron dos cDNAs codificantes completos ("full length", FL) de DOCK10, diferentes en base a la utilización de un exón 1 alternativo. Para ello se utilizaron alternativamente dos oligonucleótidos cebadores directos, cada uno mapeando en las regiones 5'-UTR de dos primeros exones candidatos, y un cebador reverso mapeando en la región 3'-UTR del último exón, el exón 56. Cada FL cDNA fue clonado varias veces a partir de las células mononucleares aisladas de 10 individuos normales. De modo similar fueron clonados los cDNAs equivalentes de DOCK10 murinos a partir de un pool de RNA de bazos de ratón. Mediante Q-PCR y análisis de western blot, se cuantificó la expresión de las isoformas de DOCK10 en tejidos humanos y murinos, en líneas celulares humanas y en subpoblaciones linfocitarias purificadas.

Resultados: La existencia de dos primeros exones alternativos a lugar a dos ARNm principales codificantes de proteínas, DOCK10.1 y DOCK10.2. El resto de exones, del 2 al 56, fueron idénticos para las isoformas 1 y 2 completas. Nuestro análisis se centró especialmente en los clones humanos, de los cuales el 63% resultaron ser variantes de splicing alternativo de las isoformas 1 y 2 implicando a diversos exones e intrones. Tanto en seres humanos como en ratones, los linfocitos T y B mostraron patrones de expresión invertidos de las isoformas 1 y 2, expresando los linfocitos T los niveles máximos de DOCK10.1 y los linfocitos B los niveles máximos de DOCK10.2. La expresión de DOCK10, y especialmente la de su isoforma 2, fue regulada positivamente por la citoquina IL-4 en linfocitos B normales y en linfocitos B malignos de pacientes con leucemias linfáticas crónicas.

Conclusiones: Dos isoformas principales de DOCK10, derivadas del uso alternativo de dos primeros exones diferentes, son reguladas con especificidad celular y tisular tanto en seres humanos como en ratones. La organización genética de primer exón variable podría ser un mecanismo clave en la regulación de la expresión de las proteínas DOCK.

COMPARACIÓN DE LA PLATAFORMA ÚNICA CON LA PLATAFORMA DOBLE EN LA CUANTIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS CD34+ EN SANGRE PERIFÉRICA

PO-311

N. Uresandi¹, A. Castillo², M. Ramírez¹, L. Abad², L. del Castillo², L. Madero², J. Sevilla²

¹Hospital de Donostia. San Sebastián. ²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Introducción y objetivo: El número absoluto de células CD34+ es el parámetro más importante para evaluar el contenido de células progenitoras en el inóculo empleado en el trasplante hematopoyético. Se ha demostrado su relación con la capacidad o no de injerto, con la duración del periodo de neutropenia, con las necesidades transfusionales y con la morbi-mortalidad asociada al procedimiento. Por ello, la cuantificación exacta de las células CD34+ en el producto recolectado para trasplante es de gran importancia. En la actualidad se recomienda de modo general la determinación de acuerdo a las guías de la ISHAGE y en plataforma única. La determinación mediante plataforma doble (recuento absoluto de células y proporción de células CD34+), implica la posibilidad de mayor número de errores. En nuestro centro, y obligados a realizar en algunos procedimientos determinaciones en doble plataforma, hemos comparado los resultados obtenidos por ambos métodos de medición de las células progenitoras CD34+.

Material y métodos: Se han recogido entre el año 2004 al 2010, 100 muestras consecutivas de colectas de leucoferesis obtenidas tras movilización con factores de crecimiento. Se ha comparado el valor absoluto de las células CD34+ cuantificadas mediante la plataforma única (Stem kit TM) y la plataforma doble (contaje celular -Advia- + porcentaje células CD34+). Se ha utilizado el análisis de regresión lineal para comparar los dos métodos, y las diferencias entre los dos han sido establecidas mediante el test no paramétrico de Wilcoxon.

Resultados: No hay diferencias estadísticamente significativas entre el número absoluto de CD34+ cuantificado mediante ambos métodos (Wilcoxon signed-rank):

| | Recuento de células CD34+ | | |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|------|
| SP (n= 100) | AUTOMÁTICO | MANUAL | p |
| CD34+ | 1.489 ^a (165 - 4.630) | 1.528 ^a (244 - 6.801) | 0.45 |
| | 1.295 ^b (165 - 4.630) | 1.226 ^b (244 - 6.801) | |

n= número de muestras analizadas; a Media; b: Mediana

Análisis regresión lineal R2 0.6; p 0.0001; slope 0.95; intercept +81.7.

Conclusiones: A pesar de la variabilidad moderada observada entre ambos métodos, los resultados no demuestran diferencias estadísticamente significativas en la enumeración de células CD34+ entre ambas técnicas.

COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE PCR CUANTITATIVA A TIEMPO REAL PARA LA DETECCIÓN DE BCR-ABL EN LA LMC: MÉTODO EAC Y GeneXpert

PO-310

C.E. López Jorge¹, M.T. Gómez Casares¹, A. Jiménez Velasco², M.A. García-Bello³, T. Ramírez⁴, M. Alcalá⁵, J. Hernández⁶, G. Sánchez⁷, A.I. Heiniger⁸, T. Molero⁹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ³Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ⁴Servicio de Análisis Clínicos. CAE Vecindario. Las Palmas de Gran Canaria

Recientemente se están realizando esfuerzos a nivel europeo para la estandarización de la cuantificación de BCR-ABL y la certificación de laboratorios que puedan expresar los resultados en escala internacional aplicando un factor de conversión (FC). Sin embargo, ligeras variaciones en las técnicas aplicadas pueden producir modificaciones en el FC. El GeneXpert es un sistema cerrado que automatiza todo el proceso de cuantificación, realizando una nested-PCR con ABL como gen control.

Objetivo: Determinar si los resultados de BCR-ABL obtenidos por GeneXpert son comparables con los obtenidos por el método estándar aplicando el FC.

Material y métodos: Se analizó el BCR-ABL en 58 muestras (25 en H. Carlos Haya, 33 en H. Dr. Negrín) de MO y/o SP de LMC. Para el análisis con el método estándar se utilizó la plataforma LightCycler siguiendo las condiciones de Europa Contra el Cáncer (EAC) y ambos laboratorios expresaron los resultados en escala internacional aplicando cada uno su FC. El análisis con GeneXpert se realizó siguiendo las condiciones proporcionadas por el fabricante. Con ambos métodos la cuantificación es automática mediante el software de cada equipo y el resultado final se expresa como BCR-ABL/ABL x 100. Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente por los métodos Passing Bablock para establecer la relación entre ambas técnicas y por Bland & Altman para estimar la concordancia.

Resultados: Los resultados del GeneXpert son discretamente más elevados (0.14761 logs superior) que los obtenidos por el método estándar, siendo la diferencia de medias entre logaritmo del estándar corregido con FC y logaritmo del GeneXpert significativa (p<0.004). La concordancia indica que las dos técnicas están significativamente correlacionadas, siendo el coeficiente de concordancia de 0.9507 (factor de correlación de Pearson de 0.9571) y además no existe una desviación significativa de la linealidad (P>0.10) entre ambas mediciones. Finalmente, según la técnica estándar y tras aplicar el FC, 28 muestras estaban en RMM (<0.1%), siendo coincidentes con Genexpert 22. Las otras 6 presentaron por GeneXpert niveles > 0.1% pero muy cercanos (rango 0.11-0.23%). Sólo 2 muestras en RMM por el sistema GeneXpert, no lo estaban tras aplicar el factor de conversión (0.11% y 0.12%).

Conclusiones: 1) El grado de acuerdo entre ambas medidas es bastante bueno. 2) El valor del estándar se puede predecir bien con GeneXpert, aunque sobreestima ligeramente el resultado. 3) En ninguna de las mediciones se observa una distancia importante entre las puntuaciones de las variables estándar y GeneXpert, pudiendo ser GeneXpert un método alternativo y útil para determinar la RMM.

CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE WT1 EN MUESTRAS DE MÉDULA ÓSEA CON LA CIFRA DE BLASTOS TOTALES Y RESIDUALES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

PO-312

J.M. Alonso Domínguez¹, S. Grande², R. Ayala³, J.D. Rodríguez⁴, D. Velasco⁵, M. Jiménez⁶, R. Fernández⁷, M. Collado⁸, P. Villafuerte⁹, I. Delgado¹⁰, E. Martín¹¹, J.V. García¹², M. Calbacho¹³, E. Roldán¹⁴, J.L. Velasco¹⁵, J. Villarrubia¹⁶
 Servicios de ¹Hematología e ²Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: WT1 es un gen que transcribe un factor de transcripción que se expresa de manera fisiológica en células progenitoras hematopoyéticas y está relacionado con el desarrollo y la supervivencia celular. Se encuentra sobreexpresado en diferentes patologías hematológicas malignas como la leucemia mieloide aguda (LMA) y, por lo tanto, se puede usar como marcador de enfermedad mínima residual (EMR).

Objetivos: Ya que WT-1 se expresa fisiológicamente en las células hematopoyéticas en desarrollo hemos querido ver si la determinación de EMR midiendo su expresión en muestras de médula ósea (MO) se correlaciona más estrechamente con la cantidad de blastos totales, medidos por citología convencional, que con los blastos residuales de la LMA determinados mediante citometría de flujo (CMF).

Pacientes y métodos: Hemos recogido los valores de 18 muestras tomadas en distintos puntos de la evolución de 11 pacientes diagnosticados de LMA de novo. La edad mediana era de 52 años (17-75 años) y no se incluyeron LMA M3. Todos tenían una primera determinación al diagnóstico y otras posteriores.

La expresión de WT1 se determinó mediante RT-qPCR (PCR cuantitativa reversa), es decir, midiendo los transcritos de WT1 existentes en la muestra. Se hizo una cuantificación relativa en función de la expresión de un gen control (GUS). La CMF se midió usando un citómetro de 2 fluorocromos y la citología convencional mediante conteo tradicional al microscopio óptico. Los valores de CMF y citología convencional los hemos transformado a porcentaje con respecto a los valores de la muestra al diagnóstico de cada paciente ya que la EMR por WT-1 se expresa de este modo.

Usando el Test de Spearman hemos correlacionado los valores de 18 muestras analizadas por CMF y QT-PCR y 15 muestras por QT-PCR y citología. Tres de las muestras no fueron valorables por citología.

Resultados: Se ha visto una correlación moderada (0.56, p<0.01) entre CMF y WT-1 y una correlación fuerte entre WT-1 y citología convencional (0.86, p=0).

Conclusiones: La mayor correlación existente entre la expresión de WT-1 y la cifra de blastos totales (residuales y regenerativos), que con la cifra de blastos leucémicos, viene a confirmar su relación con los procesos de desarrollo celular hematopoyético y pone en tela de juicio la medición de EMR mediante este método en médulas en regeneración, es decir, tras la administración de quimioterapia o G-CSF.

DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS MEDIANTE HIBRIDACIÓN *IN SITU* FLUORESCENTE INTERFÁSICA EN MIELOMA MÚLTIPLE Y GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCERTO: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CULTIVOS CELULARES VERSUS CÉLULAS PLASMÁTICAS PURIFICADAS
 J. Sánchez¹, J. Millon¹, R. García¹, A. Sureda², J.F. Nomdedéu¹, A. Aventín¹
 Servicios de ¹Laboratorio de Hematología y ²Hematología. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona

PO-313

Introducción y objetivos: Las alteraciones cromosómicas son uno de los factores pronóstico más importante en el mieloma múltiple. Diferentes estudios han demostrado que la técnica de hibridación *in situ* en células en interfase (I-FISH) es superior a la citogenética convencional para la detección de determinadas alteraciones cromosómicas. Esta técnica habitualmente se ha aplicado en el material utilizado para el estudio de citogenética convencional, sin embargo, en los últimos años se han incorporado técnicas de separación inmunomagnética para aislar las células plasmáticas. Se han comparado los resultados obtenidos mediante la técnica de (I-FISH) en células plasmáticas purificadas (PPC) y los obtenidos en células en cultivo de médula ósea (NPPC) con el objetivo de evaluar su fiabilidad para la caracterización genética de las discrasias de células plasmáticas.

Pacientes y métodos: Se han estudiado mediante separación inmunomagnética 221 pacientes (pts) diagnosticados de mieloma múltiple o gammapatía monoclonal de significado incierto en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento. Se seleccionaron 61/221 pts con una delección o monosomía #13 en los que, además, se disponía de un cultivo celular de médula ósea. Para la I-FISH se utilizaron las sondas comerciales locus específico #13q14(D13S319)/13q34 o #13q14(13S272)/13qter. La separación inmunomagnética se realizó con micro partículas magnéticas y Ac anti-CD138. Las muestras de médula ósea se cultivaron durante 24-48h sin estimulantes (n=45) o durante 72-96h con TPA (n=16). Se realizó el conteo de células plasmáticas en extensiones de médula ósea teñidas con May-Grünwald Giemsa.

Resultados: Se identificó una delección 13q14 en 11/61 pts (18%) y una monosomía 13 en 50/61 pts (82%). La proporción de células en interfase anómalas obtenida con La I-FISH-PPC fue mucho más alta que la detectada mediante I-FISH-NPPC. Aunque se observó una correlación entre el porcentaje de núcleos anómalos detectados mediante I-FISH-PPC y el detectado con I-FISH-NPPC ($r^2=0.152$, $P=0.002$) solamente 16/61 pts (26%) pudieron ser diagnosticados de delección o monosomía 13 al ser analizados con I-FISH-NPPC. La mediana del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea fue de 28% (rango 6-95).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que la I-FISH-NPPC no es efectiva y aunque la I-FISH-PPC es un procedimiento más laborioso de realizar, esta debería ser la técnica de elección para la clasificación genética del mieloma múltiple y procesos relacionados, incluyendo los casos con porcentajes bajos de células plasmáticas en el aspirado medular.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CUANTIFICACIÓN DE TRANSCRITOS DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN P210 (BCR-ABL) MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL ABI7900 Y EL SISTEMA GeneXpert
 D. Domínguez, S. Marcé, L. Zamora, M. Cabezón, J. Ribera, B. Xicoy, J.M. Ribera, F. Millá, E. Feliu
 Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. ICO. Badalona (Barcelona)

PO-315

Introducción: La mayoría de los casos de Leucemia Mielode Crónica (LMC) expresan la proteína de fusión p210(BCR-ABL) al diagnóstico. Hasta el momento, la cuantificación del número de transcritos BCR-ABL se ha realizado mayoritariamente con dos plataformas de PCR cuantitativa a tiempo real (ABI o LightCycler) a partir de la retrotranscripción (RT) de 1 µg de RNA. Recientemente ha salido al mercado el sistema GeneXpert que integra y automatiza los procesos de preparación de la muestra (200 µl sangre periférica o 20 µl médula ósea), RT, amplificación a tiempo real y detección en menos de 2 horas.

Objetivo: Comparar los resultados obtenidos en la plataforma GeneXpert y en la cuantitativa a tiempo real ABI 7900 para valorar si se obtienen resultados equiparables.

Metodología: Se han analizado 39 pacientes (pts) de LMC en paralelo mediante ABI7900 (protocolo BIOMED) y el sistema GeneXpert (protocolo Cepheid).

- Resultados:**
- En 19 casos no existe respuesta molecular por ninguna de las dos metodologías.
 - En 11 casos se obtiene una respuesta molecular mayor (RMM, disminución de 3 logaritmos) por ambas técnicas.
 - En 1 caso, se detecta respuesta molecular completa (RMC, disminución de 4.5 logaritmos) por los dos sistemas.
 - En 5 casos se encuentra una RMC por GeneXpert pero RMM por ABI7900.
 - En 1 caso se observa RMM por GeneXpert y RMC por ABI7900.
 - En 2 casos existe RMM por GeneXpert, mientras que no presentan respuesta molecular por ABI7900.

Conclusiones: El sistema GeneXpert ofrece una serie de ventajas respecto al sistema ABI7900 ya que es una técnica rápida, robusta y fácil que permite el resultado de 4 muestras en menos de dos horas. Además, el hecho de ser un sistema automatizado y cerrado evita posibles contaminaciones y errores metodológicos. Sin embargo, mientras que en los datos obtenidos por ABI7900 es posible definir un factor de conversión que nos exprese los resultados en sistema internacional (en nuestro centro el factor es de 0.816), en el sistema GeneXpert, no es posible establecer dicha correlación ya que por el momento a nivel comercial está prevista la venta de RNA para calcular este factor pero no de células liofilizadas para poder utilizarlas en el GeneXpert. La posibilidad de disponer de un factor de conversión para GeneXpert corregiría las discrepancias encontradas entre los dos sistemas.

Financiado en parte por la beca FICJ-P-EF-09 y RD06/0020/1056 de RTICC.

EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS, ¿ES NECESARIO REALIZAR LA HIBRIDACIÓN *IN SITU* FLUORESCENTE CUANDO EL CARIOTIPO ES NORMAL?
 A. Jaramillo¹, M. Ortega¹, N. Valdez¹, L. López Andreoni¹, S. Sánchez², F. Bosch³, T. Vallespi¹
¹Unidad de Citogenética Hematológica. ²Unidad de Citología Hematológica. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

PO-314

Introducción: Con el desarrollo de fármacos como la Lenalidomida y la 5-Azacitidina para el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) es necesario identificar las anomalías citogenéticas específicas que permitan elegir el tratamiento correcto, como son la delección de 5q y la monosomía 7. Existe controversia en cuanto a la necesidad de realizar además de la citogenética convencional (CC) la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de forma rutinaria al diagnóstico, ya que hay autores que aconsejan que la FISH sólo es necesaria cuando no se ha obtenido crecimiento celular mientras que otros consideran que la FISH aumenta el porcentaje de detección.

Objetivos: Comparar los resultados de la CC con los de FISH en una serie de pacientes con SMD a fin de valorar si la FISH detecta anomalías no observadas por CC. **Pacientes y métodos:** Se estudiaron 35 pacientes con SMD diagnosticados consecutivamente entre enero de 2008 y mayo de 2010 en un único centro. La CC se realizó sobre muestras de médula ósea en cultivos de 24 y 48 horas, analizándose un mínimo de 20 metafases. Se utilizó la sonda LSI EGR1(5q31)/D5S23, D5S721 dual color y la sonda LSI D7S522 (7q31) spectrum orange/CEP 7 spectrum, analizándose 200 núcleos. Los resultados se expresaron según el ISCN del 2009.

Resultados: De los 35 pacientes, 17 fueron mujeres y 18 varones, con una edad media de 74 años (extremos 48-89). Dieciséis pacientes (46%) tenían CRDM, tres (8,5%) un síndrome 5q-, cinco (14%) una ARSA, tres (8,5%) un SMD secundario al tratamiento, dos (6%) una CRDU, tres (8,5%) una AREB-1, dos (6%) una AREB-2 y uno (3%) un SMD/NMP clasificable. En todos los pacientes excepto en uno se pudieron analizar 20 metafases. Presentaron un cariotipo normal 22 pacientes (63%) y un cariotipo alterado 13 pacientes (37%). La monosomía 5 o delección de 5q se observó en 8 pacientes por CC y en 7 por FISH, en uno de los pacientes con cariotipo complejo se observó una monosomía 5 no confirmada por FISH probablemente porque la región 5q31 formaba parte de un cromosoma marcador. La monosomía 7 o delección de 7q se observó en 5 pacientes por CC y se confirmó por FISH en los 4 pacientes que se realizó. En ninguno de los pacientes con CC normal se detectó anomalías por FISH.

Conclusiones: 1. Se observa una total concordancia entre los resultados de CC y de FISH por lo que recomendamos realizar el estudio por FISH sólo cuando no se obtengan suficientes metafases, sean de mala calidad o bien cuando se observen cariotipos complejos con cromosomas marcadores sin identificar. 2. Creemos que el coste/beneficio no justifica realizar la FISH de forma rutinaria.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES NO PROMIELOCÍTICAS EN PACIENTES DE 65 AÑOS O MÁS
 C. Sanzo, M. González, A. Martínez, A. Rodríguez, F. García, Á. Bernardo, E. Luño
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

PO-316

Objetivo: Comparar las características clínico-biológicas, citogenéticas y 65, respecto a una serie evolutiva de LAM no promielocíticas en pacientes consecutiva de LAM menores de 65 años

Pacientes: 376 LAM no promielocíticas con adecuado estudio citogenético: 232 LAM de novo <65 años (LAM<65), 144 65+. 210 hombres/166 mujeres. Subtipos FAB: 23 LAM0, 78 65 LAM 1, 115 LAM2, 51 LAM4, 81 LAM5, 23 LAM6, 4 LAM7 y 1 LAM indefinible

Método estadístico: Las variables cualitativas fueron comparadas con Chi2 y las cuantitativas con T de Student. Curvas de Kaplan-Meier comparadas con log-rank, Breslow y Tarone. Chi2 para tasa de remisión.

Resultados: La distribución por sexo fue similar en ambos grupos, así como la media de hemoglobina ($x=89,8$ g/L), recuento leucocitario ($x=38,7 \times 10^9/L$) y % de blastos en MO ($x=63,5\%$). El promedio de plaquetas ($x=71,0$ vs. $87,7 \times 10^9/L$) fue menor en LAM<65 ($p=0,025$). Tampoco hubo diferencias significativas en la distribución por subtipos FAB ni en la presencia de displasia multilineal. Se detectaron 65 tenían cariotipo normal 63 anomalías clonales en 191/376 (50,8%). En las LAM (48,8%) y anormal 81 (56,3%): 20 complejos >5 anomalías, 15 complejos >3 anomalías, ocho trisomía 8, cuatro trisomía 11, tres trisomía 21, tres del(7q), tres del(5q), 3 inv(16), dos t(8;21), dos reordenamientos 11q23, dos reordenamientos 3q21q26 y 16 con otras anomalías. El 65,9% de los cariotipos normales y 66,2% de los que tienen una o dos anomalías se detectan en pacientes con < 65 años, sin embargo el 60,7% de los cariotipos complejos 65 años (p=correspondieron a LAM<0,001). Los cariotipos se agruparon según criterios del SWOG y MRC, confirmando que la incidencia de anomalías de buen pronóstico (BP) era mayor en LAM<65 (12,1 vs. 3,5%, $p<0,001$). De 299 65 (56,2%), 217 (72,3%) alcanzaron remisión tras tratamiento intensivo, 81/144 LAM RC, recayeron 130/299 (43,5% de los tratados) y permanecen vivos 63/376 (16,8% de los que solo 9 tienen >65 años. La tasa de remisión completa (RC) fue mayor en LAM<65 (77,6 vs. 58%, $p=0,001$) y menor la tasa de recaídas (62,1 vs. 82,7% $p=0,001$). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 8,7 meses (IC 95% 6,7-10,7) y la supervivencia total (ST) de 7 meses (IC 5,3-8,6). La 65 (p=probabilidad de recaída fue mayor para LAM<0,0001) y la mejor expectativa de vida correspondió a LAM<65 ($p<0,0001$) [Mediana SLE=12 m en LAM<65; mediana ST= 11,5 m en LAM 65 vs. 5,2 m en LAM<65 vs. 2,9 m en 65]. En el análisis univariante tuvieron menor riesgo de recaída los LAM 65 años con cariotipo de buen pronóstico según SWOG o MRC ($p=0,005$ y $p=0,003$ respectivamente) y mejor pronóstico para supervivencia total los que tenían Hb >10 ($p=0,029$), plaquetas >100x10⁹/L ($p=0,018$) y anomalías citogenéticas de BP o de pronóstico intermedio según SWOG. La supervivencia total fue más corta en pacientes >65 años con cariotipo de mal pronóstico ($p=0,001$), intermedio ($p<0,001$), o desconocido ($p=0,003$) según SWOG que la de los pertenecientes a los mismos grupos citogenéticos con < 65 años; sin embargo, no hubo diferencias significativas en el grupo de buen pronóstico independiente de la edad.

Conclusiones: Los pacientes >65 años diagnosticados de LAM no promielocítica presentan mayor incidencia de cariotipos de mal pronóstico y como consecuencia tienen peores tasas de remisión, mayor riesgo de recaída y menor expectativa de supervivencia. La clasificación citogenética según SWOG es más útil que la del MRC para valorar el riesgo en estos enfermos. Los pacientes con inv(16) o t(8;21) mayores de 65 años tienen el mismo buen pronóstico que los menores de 65 años y por tanto pueden ser subsidiarios de tratamiento quimioterápico con buenas expectativas. Por el contrario en el resto de pacientes con >65 años deberían valorarse tratamientos paliativos o los nuevos agentes terapéuticos.

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS EN FCGR2A Y FCGR3A Y SUSCEPTIBILIDAD AL LINFOMA FOLICULAR

PO-317

P. Conesa-Zamora¹, I. Español², D. Torres-Moreno¹, I. Molina-Martínez¹, A. Alonso-Sánchez², A. Martínez², J. Ibáñez²
Servicios de ¹Anatomía Patológica, ²Hematología y ³Farmacología
Hospital Universitario Sta. M.ª del Rosell. Cartagena (Murcia)

Fundamentos: Los receptores de la porción constante de los anticuerpos (FcRs) desempeñan un papel principal en el procesamiento de antígenos y en la coordinación entre el sistema inmune humoral y el celular. Ciertos polimorfismos en los FcRs como el H131R en FCGR2A y el V158F en FCGR3A se han asociado con la susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunes, infecciones y neoplasias de células B, como el mieloma múltiple. En el desarrollo del linfoma folicular (LF) se ha demostrado la participación antigénica en la selección de clon tumoral. A pesar de que los polimorfismos H131R y V158F parecen influir la respuesta al anticuerpo monoclonal rituximab en el LF, no se ha investigado su posible efecto sobre la susceptibilidad al desarrollo del LF.

Material y métodos: Se realizó un estudio caso-control en el que se extrajo el ADN de sangre periférica de un grupo de 97 linfomas foliculares y de un grupo control de 97 donantes de sangre emparejados por edad y sexo. El genotipo de V158F se realizó mediante PCR anidada seguida de análisis de polimorfismos de tamaño por fragmentos de restricción (RFLP) y del H131R mediante discriminación alélica empleando sondas TaqMan.

Resultados y conclusiones: La prevalencia de portadores de los alelos que codifican para los receptores de baja afinidad (R131 en FCGR2A y F158 en FCGR3A) fue mayor en pacientes que en controles, aunque esta diferencia no fue significativa (R131: 79.4% vs. 71.7%, respectivamente; p=0.1517 y F158: 58.3% vs. 63.4%, respectivamente; p=0.2844) (Tabla 1). Estos resultados apoyan estudios previos que demuestran la asociación de estos alelos con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, infecciosas e incluso mieloma múltiple. Nuestros resultados indican que los polimorfismos en estos FcRs no parecen desempeñar un papel principal en el desarrollo del LF. No obstante, se precisan estudios con mayor tamaño muestral para clarificar si existe una posible relación entre procesamiento de antígeno vía FcRs y la selección por antígeno del clon maligno del LF.

Proyecto financiado por la Fundación para la Formación e Investigaciones Sanitarias de la Región de Murcia, FFIS/EMER09/08.

ESTUDIO IN VIVO DEL EFECTO DE MUTACIONES DE SPLICING EN EL VWF A PARTIR DE RNA DE PLAQUETAS Y LINFOCITOS

PO-319

I. Corrales, L. Ramírez, J. Ayats, C. Altisent, R. Parra, F. Vidal
Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.
Unitat d'Hemofilia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Algunas mutaciones, como las mutaciones sin sentido, tienen un efecto evidente sobre la funcionalidad de la proteína. Sin embargo, en otras situaciones el efecto de la mutación es menos predecible, este es el caso de las mutaciones que potencialmente afectan al procesamiento del mRNA o mutaciones de splicing. En estos casos, las herramientas bioinformáticas pueden proporcionar una valiosa aproximación a sus consecuencias pero son necesarios estudios funcionales in vivo y/o in vitro para dilucidar el verdadero efecto de la alteración detectada. En la base de datos internacional de mutaciones en el VWF; de un total de 526 mutaciones existen 21 descritas como mutaciones que potencialmente afectan al splicing (PSSM) y únicamente se han realizado estudios funcionales para 6 de ellas. En nuestro laboratorio hemos identificado un significativo número de mutaciones PSSM en pacientes con VWD y hemos iniciado el estudio sistemático del efecto de las mismas in vivo a partir de RNA extraído de plaquetas y linfocitos. Con este objetivo se han diseñado 13 pares de primers que permiten la amplificación completa del cDNA del VWF mediante RT-PCR. El resultado del estudio de 7 PSSM diferentes identificadas en 5 pacientes (4 tipo 3 y 1 tipo 1) ha permitido esclarecer la consecuencia de algunas de ellas sobre el procesamiento del mRNA del VWF. El estudio de las mutaciones 5170+10C>T, 7082-2G>A a partir de RNA de plaquetas y de linfocitos no ha ofrecido resultados concluyentes debido, presumiblemente, a la introducción de codones de terminación prematuros (PTCs) que provocan la degradación del mRNA mediante el mecanismo conocido como nonsense-mediated mRNA decay (NMD). La mutación 1533+15G>A situada a 15 nucleótidos dentro del intrón 13, no mostró efecto alguno sobre el mRNA de plaquetas y no pudo ser estudiada en linfocitos ya que el mRNA de pacientes y controles sufre un splicing aberrante en linfocitos y la pérdida de los exones 14 y 15. La mutación 533-2A>G produce la pérdida del exón 6 (exon skipping) y la mutación 7730-1G>C desplaza el sitio de splicing 2 nt dentro del exón 46 cuando se analiza el mRNA de linfocitos. No fue posible estudiar su efecto en plaquetas debido a NMD del alelo afectado. El estudio de la mutación 8155+3G>C reveló la pérdida del exón 50 en plaquetas y linfocitos. En este caso, no se produce NMD ya que el PTC generado por el procesamiento incorrecto aparece a menos de 50 nucleótidos del último empalme exón-exón. Finalmente, la mutación silenciosa 546G>A no mostró efecto alguno, aunque este podría quedar enmascarado por el efecto de la mutación 7082-2G>A en cis en el paciente. En conclusión, el método desarrollado permite analizar el efecto de las mutaciones en cualquier región del gen y es posible extenderlo al estudio de los efectos patogénicos de cualquier PSSM y su implicación en el procesamiento del mRNA del VWF. Por otra parte y dado que la eficiencia del NMD varía entre los diferentes tipos celulares, la utilización de RNA de plaquetas y linfocitos para el estudio in vivo de las PSSM en el VWF ofrece resultados complementarios, especialmente en aquellos casos en los que se produce NMD del alelo portador de la mutación.

ESTUDIO DE UN POSIBLE PERFIL GENÉTICO PROINFLAMATORIO ASOCIADO A ECVI

PO-318

V.P. Moreno¹, A. García-Raso¹, M.J. García Bueno², C. Sánchez², A. García³, M.S. Sánchez¹, M.ªA. Rodríguez¹, I. Mahillo-Fernández⁴, P. Llamas¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
²Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.
³Servicios de Neurología y ⁴Epidemiología Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La ECVI es un ejemplo de enfermedad multifactorial cuyo substrato anatomopatológico parece ser el estado inflamatorio asociado a la disfunción del endotelio vascular. El estudio genético de moléculas que indiquen la presencia de un proceso inflamatorio subclínico puede ayudar a perfilar el entramado que conduce al desarrollo de la enfermedad.

Objetivo: Estudio del riesgo de ECVI asociado a los polimorfismos IL6 -174 G/C, IL 1β -511 C/T, IL1β +3954 C/T, IL1α -889 C/T, MCP1 -2518 G/A y TNFα -238 G/A.

Pacientes y métodos: Análisis de 306 pacientes diagnosticados de ECVI (160 hombres, 146 mujeres), de edad media 68,7±14,8 a. y 315 controles de edad media 66,0±14,8 a. sin antecedentes trombóticos. La distribución de los tipos de ictus fue: aterotrombótico (31%), cardioembólico (24%), lacunar (19%), inusual (18%), e indeterminado (8%). Se analizaron factores de riesgo clásicos (FR): HTA, DM, tabaquismo y dislipemia. Los polimorfismos se analizaron por PCR-RFLP. El análisis estadístico se realizó mediante Stata v.10.

Resultados: Los FR fueron más frecuentes en pacientes, siendo significativa la distribución de HTA (p<0,001) y DM (p<0,001). Se analizó mediante regresión logística ajustando por edad y sexo, la distribución de las mutaciones IL6 -174 G/C, IL 1β -511 C/T, IL1β +3954 C/T, IL1α -889 C/T, MCP1 -2518 G/A y TNFα -238 G/A en pacientes y controles (Tabla), siendo estadísticamente significativo el análisis para IL6 y TNFα.

Conclusión: Existe asociación entre los polimorfismos IL6 -174 G/C y TNFα -238 G/A en relación con el desarrollo de ECVI, siendo los portadores de los alelos mutados los de mayor riesgo. Así en nuestro estudio, portadores del Alelo C del polimorfismo -174 G/C en la IL6, tendrían 2 veces más riesgo de padecer la enfermedad (OR: 2,02), y los portadores del Alelo A de la mutación TNFα -238 G/A casi 5 veces mayor riesgo (OR:4,74).

| SNP | OR | IC 95% | p |
|-----------------|------|-------------|--------|
| IL 6 -174 G/C | 2,02 | 1,44 - 2,84 | <0,001 |
| GG vs CC + CC | | | |
| IL 1β -511 C/T | 0,95 | 0,67 - 1,35 | 0,78 |
| CC vs CT + TT | | | |
| IL 1β +3954 C/T | 0,79 | 0,55 - 1,13 | 0,20 |
| CC vs CT + TT | | | |
| IL 1α -889 C/T | 1,02 | 0,72 - 1,44 | 0,90 |
| CC vs CT + TT | | | |
| MCP 1 -2518 G/A | 1,13 | 0,81 - 1,59 | 0,47 |
| AA vs GA + GG | | | |
| TNF α -238 G/A | 4,74 | 2,26 - 9,95 | <0,001 |
| GG vs GA + AA | | | |

Beca SETH. Beca Fundación Conchita Rábago

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD CLÍNICA DE LA PLATAFORMA CYTOGENETICS WHOLE-GENOME 2.7M ARRAY (Affymetrix) PARA LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

PO-320

A. Puiggròs¹, F. Solé¹, A. Ferrer¹, M. Salido¹, E. Abella¹, E. Gimeno¹, E. Puigdecant¹, L. Nonell¹, M.ª Hernanz², A.B. Galvàn³, M. Rodríguez-Rivera⁴, C. Melero⁵, R. Navarro⁶, S. Serrano⁷, L. Florensa⁸, B. Espinet⁹
¹Laboratori de Citogenètica Molecular, ²Laboratori de Citologia Hematològica, ³Servei de Patologia, ⁴Hospital del Mar, ⁵GRETNHE, ⁶IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, ⁷Servei d'Hematologia Clínica, ⁸Hospital del Mar, Barcelona, ⁹Servei d'Anàlisi de Microarrays, ¹⁰IMIM, Hospital del Mar, Barcelona, ¹¹Servei d'Hematologia i Hemoteràpia, Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, ¹²Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona

Fundamentos: La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad clínicamente heterogénea. Las deleciones en 11q y 17p son factores pronósticos desfavorables relacionados con resistencia al tratamiento y menor supervivencia. La tecnología de microarrays de alta densidad con sondas de SNP y copy number permite el estudio citogenético con elevada resolución y buena relación coste/beneficio.

Objetivos: 1. Analizar las alteraciones citogenéticas en la LLC con la plataforma Cyto-genetics Whole-Genome 2.7 M array (Cyto-array) (Affymetrix). 2. Valorar la sensibilidad de la técnica en muestras de sangre periférica (SP), linfocitos y CD19+ purificados. 3. Evaluar la utilidad del Cyto-array en la práctica clínica.

Métodos: Se incluyeron 31 pacientes (17H/14M, 72a). Se realizó citogenética convencional (CC), hibridación in situ fluorescente en interfase (iFISH) para del(11)(q22.3), +12, del(13)(q14) y del(17)(p13). Con Cyto-arrays se analizó el ADN extraído de SP(17), linfocitos(9) o CD19+(5).

Resultados: La técnica que detectó más alteraciones fue el Cyto-array (80.7% casos), seguido de iFISH(67.7%) y CC(41.9%). Un 90.3% de pacientes presentó anomalías citogenéticas por alguna de las técnicas. La alteración más común por iFISH fue del(13q)(51,6%), seguida de +12(16,1%), del(11q)(9,7%) y del(17p)(6,5%). El Cyto-array identificó aberraciones en las regiones analizadas por iFISH en 55% de pacientes: del(13q)(38,7%), +12(16,1%), del(11q)(9,7%) y del(17p)(3,2%). Las pérdidas en 13q14 oscilaron entre 111 y 18111 Kb, con una región mínima deletcionada de 111Kb (49522757-49634282). Sólo cuatro deleciones contenían miR15a/16-1. El análisis por Cyto-arrays coincidió con iFISH en un 83.8%, pero no detectó la del(13q) en cuatro casos y la del(17p) en uno. Todas las muestras con anomalías no objetivadas por Cyto-array representaron menos del 27% de los núcleos alterados por iFISH. Por Cyto-array no se encontró ninguna alteración adicional en las regiones estudiadas por iFISH. Se identificaron otras anomalías en 21 pacientes, tres de ellas previamente detectadas por CC. La CC no detectó una ganancia de 2p, monosomía 18 y otras aberraciones de distintos tamaños. No se observaron diferencias relevantes entre las alteraciones detectadas en las muestras de SP, linfocitos o CD19+.

Conclusiones: 1. La técnica de iFISH es más sensible que la de Cyto-array para detectar alteraciones en la LLC (5-10% vs. 27%). 2. Los Cyto-arrays permiten la detección de otras anomalías de significado clínico desconocido. 3. Estos resultados son preliminares; para demostrar la aplicabilidad de los Cyto-arrays en la práctica clínica se requiere el estudio de más pacientes.

Agradecimientos: RTICC RD07/0020/2004. FEDER.

EXPERIENCIA DE UN AÑO EN EL PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD DE CITOGENÉTICA HEMATOLOGICA**PO-321**G. Gutiérrez¹, D. Costa², B. Espineta¹, J.C. Reverter¹¹Comité de Estandarización en Hematología (CEH)-SEHH.²Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH)-SEHH

Introducción: EN 2009, con la incorporación de miembros del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH) al Comité de Estandarización en Hematología (CEH) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, fue posible incorporar un nuevo programa de evaluación externa de la calidad en Citogenética Hematológica.

Objetivo: Los objetivos planteados al diseñar el programa fueron: 1. Proporcionar una herramienta que permita la auto-evaluación en la determinación de la fórmula cromosómica de un caso clínico hematológico, mediante el análisis de metafases. 2. Contribuir a la implantación de las normas internacionales de expresión de la fórmula cromosómica (ISCN 2005 ó 2009), por los servicios de citogenética.

Métodos: El Programa consistió en 4 envíos de fotografías de 20 metafases de un caso clínico. Se dieron las siguientes instrucciones a los centros participantes: 1. El procedimiento de análisis de las imágenes para obtener la fórmula cromosómica debe ser el mismo que utiliza habitualmente para sus casos clínicos. 2. Describir el cariotipo según las normas establecidas en el ISCN 2005 o 2009. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2005 o 2009) 3. Utilizar el patrón de bandas G a un nivel de resolución de 400G en la descripción del cariotipo. 4. Cuando se trate de una anomalía bien establecida, indicar los puntos de rotura definidos en la bibliografía, sin sub-bandas. 5. Escribir únicamente la clona patológica, aunque entre las metafases para valoración es posible que se encuentren metafases normales. Los resultados se valoraron como correctos o incorrectos en comparación con los resultados de referencia (RR) proporcionados por el GCECGH.

Resultados: Caso 1: se consideraron 4 RR: 46,XY,del(20)(q11); 46,XY,del(20)(q12); 46,XY,del(20)(q11q13) y 46,XY,del(20)(q12q13). 25 de los 26 centros que enviaron respuesta detectaron la anomalía cromosómica, pero sólo 20 la formularon correctamente de acuerdo con los RR. Caso 2: RR: 46,XX,del(5)(q13q33). 23 de 24 centros detectaron la deleción del cromosoma 5, pero coincidieron con los RR solamente 11. Caso 3: RR: 47,XX,+8. 28/30 dieron el resultado correcto Caso 4: RR: 46,XY; 26/28 dieron el resultado correcto.

Conclusiones: 1. La incorporación del módulo de citogenética hematológica al programa de evaluación de la calidad de la SEHH se ha completado con éxito durante el primer año. 2. El porcentaje de acierto en la detección de la anomalía cromosómica ha variado entre 93 y 96% de los participantes. 3. Los resultados incorrectos se debieron a fallos en la detección de la anomalía, a discrepancias en los puntos de rotura cromosómicos y a errores de formulación.

INFLUENCIA DE LA MUTACIÓN FLT3 EN LA ESTABILIDAD Y PRONÓSTICO DE LMA AL DIAGNÓSTICO Y EN RECAÍDA**PO-323**

M.M. Alcalá Peña, A. Contento Gonzalo, C. Ruiz Nuño, A. Jiménez Velasco, P. Galera Martín, L. Pérez Vaca, A.I. Heiniger Mazo

Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: El receptor FLT3 pertenece a la familia III de las tirosinas. La mutación más frecuente es una duplicación interna en tándem (ITD) en la región yuxtamembrana del gen, indicativa de mal pronóstico. Puede encontrarse en el 20-30% de las leucemias mieloblásticas agudas (LMA), el 1-3% de las leucemias linfoblásticas agudas y el 5-10% de los síndromes mielodisplásicos.

Pacientes y métodos: Analizamos la mutación FLT3, tanto al diagnóstico como en la recaída, en 31 pacientes menores de 65 años diagnosticados de LMA entre agosto de 2006 y enero de 2010. Todos los pacientes presentaban cariotipo normal al diagnóstico. Amplificamos el ADN genómico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de muestras de médula ósea e identificamos las mutaciones en gel de agarosa. De los 31 pacientes estudiados, 25 (81%) presentaban FLT3 negativo al diagnóstico y 6 (19%) FLT3 positivo. 84% de los FLT3 positivo presentaron recaída (p=0,022) con una media de 34 meses desde el diagnóstico hasta el momento de la recaída. De los FLT3 negativo al diagnóstico, sólo 3 (32%) recayeron, presentando 3 de ellos FLT3+ en la recaída. En cuanto a estos 3 pacientes con cambio de FLT3 en recaída respecto al diagnóstico, se trata de dos mujeres y un varón con LMA tipo FAB M2, M0 y M1 respectivamente, dos de ellos catalogados como bajo riesgo al diagnóstico (FLT3-/NPM1+) y uno como riesgo intermedio (FLT3-/NPM1-). Los dos pacientes de bajo riesgo al diagnóstico recayeron a los 46 y 22 meses respectivamente, con FLT3 +, persistiendo NPM1+. El paciente de riesgo intermedio recayó a los 20 meses, FLT3+/NPM1-. En cuanto al inmunofenotipo, como cambios respecto al diagnóstico, uno de ellos adquirió CD34 y aumentó la expresión de CD113, y otro aumentó la expresión de CD34, con pérdida de DR. El tercer paciente no presentó variaciones inmunofenotípicas.

Conclusiones: La presencia de una mutación ITD en LMA es indicativa de mal pronóstico, asociándose a menor supervivencia por recaída temprana o resistencia al tratamiento. La ganancia de FLT3 en LMA en recaída podría sugerir la presencia de varias clonas al diagnóstico con la consecuente selección de la clona FLT3+ en la recaída. El estudio de FLT3/ITD como seguimiento de EMR nos podría dar alguna respuesta acerca de estos cambios observados.

IDENTIFICACIÓN DE LAS 6 PRIMERAS MUTACIONES RESPONSABLES DE DÉFICIT DE FXIII EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DIRECTA DE LOS GENES F13A Y F13B**PO-322**

L. Ramírez, I. Corrales, Ll. Martorell, C. Altsient, F. Vidal

Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.

Unitat d'Hemofilia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El Déficit del FXIII (DFXIII) es una coagulopatía congénita muy poco frecuente en la población (1:2.000.000) y se hereda con carácter autosómico recesivo. Su gravedad es variable y las manifestaciones más comunes son el sangrado del cordón umbilical, equimosis y hematomas en tejidos blandos, así como sangrados post-quirúrgicos. Además de una tendencia al sangrado y cicatrización anormal en los individuos afectados, es común el aborto espontáneo en las mujeres con este déficit. El diagnóstico del DFXIII se lleva a cabo mediante la estimación de la actividad del FXIII utilizando de uno de los diferentes análisis cuantitativos disponibles. El diagnóstico molecular constituye una herramienta de gran valor para dar soporte al diagnóstico clínico de esta coagulopatía. En esta dirección, el objetivo de nuestro trabajo ha consistido en diseñar y desarrollar un procedimiento rápido y simplificado que permita la identificación de las mutaciones presentes en individuos afectados mediante el análisis de las dos subunidades, A y B, que componen el FXIII. Para ello, se han diseñado 26 parejas de oligonucleótidos específicos que permiten amplificar los 15 y 12 exones de los genes implicados (F13A y F13B) y las regiones intrónicas flanqueantes bajo idénticas condiciones de termociclado. Los productos de PCR son secuenciados en 27 reacciones, analizadas mediante electroforesis capilar y comparadas bioinformáticamente frente a la secuencia salvaje, resultando en un procedimiento optimizado para la secuenciación de los genes codificantes del FXIII. La aplicación de esta metodología ha permitido el estudio de 7 familias españolas afectas de DFXIII con manifestaciones clínicas diversas, detectando un total de 6 mutaciones diferentes, 2 de las cuales no habían sido descritas previamente. Una de las nuevas mutaciones es puntual con un cambio de aminoácido que da lugar a un codón stop (R326X), la otra es la inserción de una base en el exón 4 (454InsC). Las 4 restantes han sido descritas con anterioridad en la base internacional del F13 que cuenta en la actualidad con tan solo 74 entradas. Entre las familias estudiadas hasta el momento no se han encontrado mutaciones en la subunidad B, probablemente debido a la baja frecuencia de mutaciones (8%) en esta subunidad. El hecho de que en algunas familias sólo hayamos podido identificar una mutación podría ser indicativo de la presencia de una gran deleción u otros reordenamientos no detectables mediante secuenciación. En conclusión, la técnica desarrollada representa una valiosa herramienta para la caracterización molecular de pacientes con DFXIII que constituye un apoyo al diagnóstico clínico y permite dar un consejo genético fiable a las familias con este déficit congénito de tan baja incidencia. Según nuestros datos, este es el primer estudio molecular dirigido a la identificación de mutaciones responsables de DFXIII en la población española.

LA DETECCIÓN DE FLT3-ITD A PARTIR DE CDNA AUMENTA LA SENSIBILIDAD EN LA CUANTIFICACIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA**PO-324**A.S. Pitió¹, E. Colado², C. Chillón³, I. Santamaría¹, I. Centeno¹,T. Bernal³, C. Rayón², M. González², M. Balbín¹¹Laboratorio de Oncología Molecular. Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: Las duplicaciones internas en tándem en FLT3 (FLT3-ITD) son una alteración relativamente común en LMA (15-35% pacientes). Actualmente no hay un protocolo consenso establecido sobre el método para la detección de FLT3-ITD pudiendo realizarse la detección tanto a partir de DNA genómico (DNAG) como de cDNA. Teniendo en cuenta que la presencia de FLT3-ITD es heterogénea y su grado de expresión puede ser variable, el uso de DNAG o cDNA como material de partida para su detección podría conducir a diferentes resultados.

Objetivos: Comprobar si con ambos tipos de material, cDNA o DNAG, se obtiene la misma sensibilidad en la detección de FLT3-ITD, y analizar su valor para la detección de Enfermedad Mínima Residual (EMR).

Métodos: Se estudió la presencia y características de FLT3-ITD en muestras pertenecientes a 104 pacientes diagnosticados con LMA recibidas en el Servicio de Oncología Molecular del HUCA. Se amplificó la región correspondiente al exón 14 de FLT3 mediante PCR con oligonucleótidos específicos, uno de ellos marcado con fluorescencia, bien a partir de cDNA o a partir de DNA genómico obtenido de las muestras de médula ósea al diagnóstico y al alcanzar remisión completa. Los fragmentos amplificados se separaron mediante electroforesis capilar y se analizaron con el programa Genemapper (Applied Biosystems). La mediana de seguimiento hasta progresión o muerte fue 8,3 meses.

Resultados: De 104 pacientes estudiados al diagnóstico, se identificó FLT3-ITD en 23 de ellos (22%). En las muestras al diagnóstico no se observaron variaciones relevantes en la detección de FLT3-ITD tras realizar la amplificación a partir de cDNA o DNAG, ni en el tamaño de las ITD (18 a 90 pb), ni en la proporción del alelo mutante frente al total de FLT3 (entre 6% y 52% en cDNA y entre 4% y 50% en DNAG; grado de concordancia 77%). En 10 pacientes tratados con QT intensiva se realizó un estudio de EMR al final de la inducción basado en la detección de FLT3-ITD. Se observó EMR positiva por presencia de FLT3-ITD a partir del cDNA en 4 pacientes, pero sólo en 1 de éstos también a partir del DNAG y con un porcentaje de alelo mutante mucho menor. De los pacientes con EMR positiva en cDNA, 2 han presentado recaída y en uno de ellos no se había detectado EMR mediante otras técnicas y 2 continúan en remisión completa. Los 6 pacientes en los que no se detectó FLT3-ITD ni en cDNA ni en DNAG al final de la inducción no han recaído.

Conclusiones: La presencia de FLT3-ITD puede estudiarse tanto a partir de cDNA como de DNA genómico al diagnóstico. El estudio de EMR mediante detección de FLT3-ITD usando cDNA permite una mayor sensibilidad que el uso de DNA genómico.

LA MUTACIÓN CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD REAL EN UN PACIENTE ESPAÑOL

L. Ramírez, C. Altisent, R. Parra, F. Vidal

Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.
Unitat d'Hemofília. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

PO-325

En un reciente artículo se ha podido demostrar que la Enfermedad Real, un trastorno de la coagulación transmitido por la reina Victoria a las familias reales europeas, es una forma grave de la hemofilia B (HB), causada por una mutación que crea una secuencia de splicing anormal en el gen del Factor IX (F9). Esta investigación se ha llevado a cabo a partir de los restos del último zar de Rusia y su familia, exhumados recientemente. Dado que en la actualidad no existen descendientes de la reina Victoria con hemofilia, los pacientes con una mutación idéntica representan excelentes modelos de las características fenotípicas y moleculares de la Enfermedad Real. Nuestro grupo había descrito un paciente español con esta mutación. Se trata de un niño de 12 años de edad con hemofilia esporádica, con niveles de FIX siempre por debajo del 1% y primera hemartrosis a los 8 meses de edad. Ha estado recibiendo tratamiento profiláctico dos veces por semana, comenzando a la edad de tres años. Los síntomas de su HB grave son exclusivamente imputables a la única alteración encontrada, IVS3-3A>G, que apoya la hipótesis de que esta mutación, por sí sola, puede ser responsable de la enfermedad que afectó a numerosos miembros de las cortes europeas durante los siglos XIX y XX. En un intento por determinar el origen de la mutación IVS3-3A>G en la familia, se investigó su transmisión en los familiares del paciente mediante secuenciación directa del F9 y estudios de ligamiento del cromosoma X. Además, se llevó a cabo el genotipado de 15 loci autosómicos del tipo STR (short tandem repeats) de todos los componentes familiares de los que disponíamos de muestra para confirmar los parentescos. En base a estos estudios, hemos podido concluir que se produjo una mutación somática de novo en la madre del paciente o bien un mosaicismo germinal en su abuelo. En cualquier caso, sería un evento molecular totalmente independiente del responsable de la HB en los descendientes de la reina Victoria. Sea cual sea el origen de la mutación, lo que es más relevante en nuestra opinión es la accesibilidad a un paciente con la mutación Real que ofrece una valiosa oportunidad para llevar a cabo estudios funcionales para corroborar y ampliar los experimentos in vitro realizados por los autores del trabajo de la familia real sueca. Aunque hemos efectuado estudios sobre el mRNA del F9 extraído a partir de linfocitos del paciente, no hemos sido capaces de confirmar o descartar la creación de un nuevo sitio aceptor de splicing funcional. Los resultados no fueron concluyentes debido a la dificultad técnica, previamente documentada, para estudiar la expresión del F9 utilizando linfocitos como fuente de mRNA. Nuestro reto técnico actual es tratar de superar esta dificultad mediante la tecnología de inducción de células madre pluripotentes, conseguir la transdiferenciación de las células del paciente en linaje hepático capaz de expresar correctamente transcritos del F9 y establecer un modelo celular de la Enfermedad Real.

Sometido a revisión (Journal of Thrombosis and Haemostasis).

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA: INSERCIÓN SUBMICROSCÓPICA DE LOS GENES PML Y RARA NO DETECTADA MEDIANTE HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE CON UNA SONDA COMERCIAL

F. Fuentes¹, E. Rodríguez¹, A. Garrido¹, R. Soto², I. de Diego², J.F. Nomdedéu¹, A. Aventin¹

¹Servicio de Laboratorio de Hematología. Hospital de Sant Pau. ²Universidad Autónoma de Barcelona. ³Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona

PO-327

Introducción y objetivos: La detección de la t(15;17)(q22;q21) o su equivalente molecular, gen de fusión PML-RARA, son fundamentales para el diagnóstico y tratamiento actual de la leucemia aguda promielocítica (LAP). Habitualmente su identificación se realiza mediante las técnicas de citogenética convencional (CC), hibridación in situ fluorescente (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). Se presentan los hallazgos clínico-biológicos de cinco casos diagnosticados de LAP con inserción submicroscópica de los genes PML o RARA en los que en dos de ellos, la CC y la técnica de FISH con la sonda de Vysis para la t(15;17)(q22;q21) presentaban un cariotipo y un patrón de hibridación normal.

Pacientes y métodos: Se ha analizado el estudio de CC de 50 pacientes (pts) con el diagnóstico de LAP, realizados en el laboratorio de citogenética hematológica del Hospital de Sant Pau entre marzo-1997 y abril-2010. El estudio de CC se realizó con cultivo a corto término sin estimulantes y bandedo-G. Para la técnica de FISH se utilizaron las sondas comerciales LSI PML-RARA doble color (Vysis) y PML-RARA doble color (CytoCell).

Resultados: Cinco de los 50 pts analizados presentaban ambos #15 y 17 normales en el estudio de CC. En 2/5 casos, la FISH con la sonda Vysis (PML-RARA doble color) mostró dos señales de hibridación rojas y dos señales de hibridación verdes en las 20 metafases analizadas. Se realizó una segunda FISH utilizando la sonda también comercial de CytoCell (PML-RARA doble color) y se observó en ambos casos una señal de hibridación de fusión PML-RARA en el 100% de las metafases estudiadas y en un 93% y un 72% de núcleos en interfase, respectivamente. En ambos casos el examen morfológico de la médula ósea mostró la presencia de promielocitos con múltiples bastones de Auer. En todos los casos la RT-PCR presentaba positividad para el gen de fusión PML-RARA.

Conclusión: Los casos presentados ponen de manifiesto que no solo la típica t(15;17)(q22;q21) produce el gen de fusión PML-RARA sino que también debemos considerar el diagnóstico de inserción submicroscópica en el diagnóstico multidisciplinario de LAP. Es fundamental, por tanto, ante un cariotipo con # 15 y 17 normales combinar la técnica de FISH con sondas de pequeño tamaño que descartarán la presencia de microinserciones indetectables con determinadas sondas comerciales de gran tamaño.

LA TRANSLOCACIÓN DEL LOCUS IGH EN MIELOMA MÚLTIPLE NO TIENE SU ORIGEN EN MECANISMOS DE RECOMBINACIÓN VDJ

M. Fernández Guijarro¹, M.L. Martín Ramos¹, J. Martínez López², F. Flechoso¹, I. Padilla¹, P. de Pablos¹, E. Fernández Redondo², M.J. Gómez Rodríguez¹, A. Moreno Izquierdo³, J.J. Lahuerta Palacios²

Servicios de ¹Genética y ²Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

PO-326

Introducción: Las translocaciones del locus IGH en Mieloma Múltiple resultan de errores en uno de los tres procesos específicos de las células B que modifican el ADN: 1) recombinación VDJ; 2) hipermutación somática; 3) switch de isotipo de IGH. Para conocer el posible origen de los modelos de hibridación detectados mediante el estudio del locus IGH, analizamos la relación entre los diferentes patrones encontrados y los reordenamientos DHJ hallados por PCR.

Material y métodos: Se estudiaron 177 pacientes incluidos en el Protocolo de GEM2005. En todos los pacientes se realizó la técnica FISH "LSI reord IGH Dual Breat part (Vysis)" en células plasmáticas CD138+ purificadas mediante separador celular "AutoMacs" y PCR.

Resultados: En nuestra serie, 85 pacientes presentaron alteraciones del locus IGH junto con otros marcadores citogenéticos y 39 pacientes tuvieron otros marcadores citogenéticos sin alteraciones de IGH.

1. Analizamos la incidencia translocaciones IGH (t(4;14), t(11;14), t(14;16) y otras), con la presencia o ausencia de reordenamientos DHJ. (Tabla 1). Encontramos que el 70% de los pacientes no presentaban reordenamiento.
2. Relacionamos pacientes con patrones de hibridación anómalos (microdelecciones y/o duplicaciones de IGHV e IGH3') con la presencia o ausencia reordenamientos (Tabla 2). De nuevo más del 70% no tenían reordenamiento.
3. Evaluamos pacientes sin alteraciones de IGH pero con otros marcadores genéticos y volvimos a ver que hay mayor no de pacientes sin reordenamiento. (Tabla 3)
4. Finalmente, analizamos la presencia de delección del gen TP53 en toda la serie de pacientes (n=124). Tabla 4

Conclusiones: 1. Las translocaciones y modelos de hibridación anómalos del locus IGH no tienen su origen en procesos de recombinación VDJ. 2. Que delecciones de TP53 son independientes de la presencia o ausencia de alteraciones de IGH y reordenamientos DHJ.

| Tabla 1 | Con reordenamiento DHJ | Sin reordenamiento DHJ |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| Translocación IGH (n=56) | 19(30%) | 37(70%) |
| Tabla 2 | Con reordenamiento DHJ | Sin reordenamiento DHJ |
| Patrones anómalos de IGH (n=29) | 8(29%) | 21(71%) |
| Tabla 3 | Con reordenamiento DHJ | Sin reordenamiento DHJ |
| Sin alteración en IGH (n=39) | 15(38%) | 24(62%) |
| Tabla 4 | Sin reordenamiento DHJ | del(TP53) |
| Alteraciones de IGH (n=85) | 58(68%) | 6(10%) |
| Sin alteraciones de IGH (n=39) | 24(62%) | 4(17%) |

MUTACIÓN -174 G/C EN EL GEN DE LA IL6 ¿POSIBLE APROXIMACIÓN AL PERFIL GENÉTICO EN ECVI?

V.P. Moreno¹, A. García-Raso¹, M.J. García Bueno², C. Sánchez², A. García³, M.S. Sánchez², I. Mahillo-Fernández⁴, P. Llamas¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ²Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid). ³Servicios de ⁴Neurología y ⁵Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

PO-328

Introducción: Las citoquinas son proteínas que actúan como mediadores de la inflamación contribuyendo a la regulación del balance hemostático. En los últimos años se han estudiado aquellas asociadas a un incremento en sangre periférica tras un ictus isquémico, entre ellas, IL6, IL1 (β y α) y TNFα, así como algunos actores quimiotácticos asociados al estado inflamatorio como MCP-1. En relación a la ECVI, el polimorfismo -174 G/C en el promotor del gen de IL6 se ha estudiado en distintas poblaciones con resultados por el momento no concluyentes.

Objetivo: Estudio del riesgo de ECVI asociado a la combinación del polimorfismo -174 G/C en el gen de la IL-6 con los polimorfismos IL1β -511 C/T, IL1β +3954 C/T, IL1α -889 C/T, MCP1 -2518 G/A y TNFα -238 G/A.

Pacientes y métodos: Análisis de 306 pacientes diagnosticados de ECVI (160 hombres, 146 mujeres), de edad media 68,7±14,8 a. y 315 controles de edad media 66,0±14,8 a. sin antecedentes trombóticos. La distribución de los tipos de ictus fue: aterotrombótico (31%), cardioembólico (24%), lacunar (19%), inusual (18%), e indeterminado (8%). Se analizaron factores de riesgo clásicos (FR): HTA, DM, tabaquismo y dislipemia. Los polimorfismos se analizaron por PCR-RFLP. El análisis estadístico se realizó mediante Stata v.10.

Resultados: Los FR fueron más frecuentes en pacientes, siendo significativa la distribución de HTA (p<0,001) y DM (p<0,001). Se analizó mediante regresión logística ajustando por edad y sexo, la interacción entre la mutación -174 G/C en el gen de la IL6 -174 G/C con respecto a los polimorfismos IL1β -511 C/T, IL1β +3954 C/T, IL1α -889 C/T, MCP1 -2518 G/A y TNFα -238 G/A en pacientes y controles siendo estadísticamente significativo el análisis para cada una de las interacciones (Tabla).

Conclusión: Existe asociación significativa entre ser portador del alelo mutado C para IL6 -174 G/C y ser portador del alelo mutado para cualquiera de los polimorfismos a estudio, con el riesgo de desarrollar ECVI. Para los portadores del alelo C (mutado) de la IL6 -174 G/C, el riesgo de desarrollar ECVI es un 39% mayor si además son portadores del alelo mutado T para IL1β -511 C/T; un 59% mayor si además son portadores del alelo mutado T para IL1β +3954 C/T; un 58% mayor si además son portadores del alelo mutado T para IL1α -889 C/T; un 62% mayor si además son portadores del alelo mutado G para MCP1 -2518G/A; y tienen hasta 13 veces mayor riesgo si además de tener el alelo mutado C para IL6, tienen el alelo mutado A para TNFα (OR:13,47).

Beca SETH: Vanessa Paloma Moreno. Beca Fundación Conchita Rabago: Aránzazu García-Raso.

NIVELES SÉRICOS DE MOLÉCULAS INFLAMATORIAS EN LAS PRIMERAS 24 HORAS TRAS ICTUS ISQUÉMICO. POLIMORFISMOS ASOCIADOS**PO-329**V.P. Moreno¹, A. García-Raso¹, A. García², M.S. Sánchez¹, M.ªA. Rodríguez¹, J.L. López¹, I. Mahillo-Fernández¹, P. Llamas¹Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, ²Neurología y ³Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: Las citoquinas son proteínas que actúan como mediadores de la inflamación. Una de las primeras manifestaciones de la isquemia cerebral comienza con la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias TNF- α e IL-1 β que inducen a su vez la expresión de quimioquinas como MCP1. La expresión de IL-1 α e IL-6 posterior favorece la expresión de otras moléculas de adhesión. En los últimos años se ha descrito un posible perfil sérico asociado a éstas tras las primeras 24 h después del evento.

Objetivo: Estudio los niveles séricos de las moléculas inflamatorias IL6, IL1b, IL1 α y MCP1 en las primeras horas tras ictus isquémico. Análisis de su asociación con los polimorfismos IL6 -174 G/C, IL 1 β -511 C/T, IL1 β +3954 C/T, IL1 α -889 C/T y MCP1 -2518 G/A.

Pacientes y métodos: Análisis de 34 pacientes (diagnosticados de ictus isquémico en las primeras 24 horas tras el evento), 17 hombres y 14 mujeres, de edad media 82 \pm 15,3 a. y 29 controles de edad media 79,0 \pm 14 a. sin antecedentes trombóticos. La distribución de los tipos de ictus fue: aterotrombótico (28%), cardioembólico (22%), lacunar (9%), inhabitual o de causa indeterminada (16%). Los polimorfismos se analizaron por PCR-RFLP. Se analizó la concentración sérica de las moléculas inflamatorias mediante ELISA. El análisis estadístico se realizó mediante Stata v.10.

Resultados: Se realizó un estudio de los valores de concentración sérica para cada proteína mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. El grupo de pacientes tuvo una mayor concentración de IL6, IL1b y MCP1 con respecto al grupo control (p<0.001) [Tabla]. El análisis de cada proteína en relación a su genotipo no mostró diferencias significativas.

Conclusión: Las concentraciones de IL6, IL1 β y MCP1 son mayores en pacientes con ictus isquémico, medidas dentro de las primeras 24 horas tras el evento. El estudio de los niveles de moléculas inflamatorias en relación al tipo de ictus, muestra una mayor concentración de IL1 β asociada al ictus de tipo cardioembólico con respecto al aterotrombótico (p=0.0640). No se encuentra asociación entre las concentraciones de dichas proteínas y los polimorfismos IL6 -174 G/C, IL 1 β -511 C/T, IL1 β +3954 C/T, IL1 α -889 C/T y MCP1 -2518 G/A.

POLIMORFISMOS DE LOS GENES VEGF, VEGFR1 Y bFGF EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: IMPACTO EN LA SUSCEPTIBILIDAD Y PRONÓSTICO**PO-332**

S. Ballester, P. Rodrigues, J. Furriol, A. Teruel, M.J. Terol, P. Eroles

¹Fundación Investigación. Servicio de Hematología-Oncología. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Introducción: La Leucemia Linfática Crónica (LLC-B) es un síndrome linfoproliferativo crónico con un curso clínico heterogéneo. Recientemente se han identificado nuevos factores biológicos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad (mutaciones en IgVH y Bcl6, sobreexpresión de ZAP70 y del antígeno CD38) que permiten diferenciar subgrupos de pacientes con buen o mal pronóstico, pero no determinan el momento de inicio del tratamiento. Diferentes patrones de expresión de VEGF, VEGFR1 y bFGF son indicadores de la necesidad de tratamiento, de manera que el conocimiento del patrón genotípico concreto del paciente puede indicar la necesidad de iniciar una terapia temprana, sin que sean necesarias otras manifestaciones clínicas más avanzadas de la enfermedad. En este estudio hemos analizado los polimorfismos: VEGFR1 -710 C/T, VEGF (rs 833052, rs 1109324, rs 3025039, rs 1547651) y el polimorfismo 223 C/T (rs 1449683) del gen bFGF que podrían modificar los niveles de expresión de estos genes en LLC-B.

Material y métodos: En este estudio hemos incluido 182 pacientes diagnosticados de LLC-B en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, utilizando como grupo control 280 sujetos sanos (186 mujeres y 94 hombres). El genotipado de los polimorfismos de los genes angiogénicos bFGF, VEGF y VEGFR1 se ha realizado a partir de DNA de sangre periférica y/o muestra celular congelada, mediante sondas TaqMan[®] SNP Genotyping Assays (7900 HT Fast Real Time PCR System; Applied Biosystems), permitiendo discriminar entre dos alelos de un SNP específico. El análisis estadístico específico de los SNPs ha sido llevado a cabo mediante el servidor on-line SNPStats (Instituto Catalán de Oncología).

Resultados: Los resultados obtenidos muestran un incremento en la frecuencia del alelo infrecuente T del polimorfismo 223C/T (rs 1449683) del gen bFGF en los pacientes con LLC-B respecto a los sujetos sanos tomados como controles [p-valor=0.066;OR 1.70 (95% CI: 0.97-2.98)].

Conclusiones: Los datos preliminares indican que el incremento de la frecuencia del alelo T del polimorfismo bFGF 223 C/T, posiblemente esté relacionado con la susceptibilidad a desarrollar LLC-B. Posteriores estudios sobre el papel de marcadores pro-angiogénicos en LLC-B serían beneficiosos para ayudar a dilucidar las vías patogénicas de esta enfermedad.

PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE PCR CUANTITATIVA. ANÁLISIS DE 94 GENES IMPLICADOS EN SU PATOGENIA**PO-330**

M.É. Sarasquete, M.C. Chillón, A. Balanzategui, M. Alcoceba, C.M. Santamaría, N. Puig, E. Fernández Redondo, J. Martínez, N.C. Gutiérrez, B. Paiva, M.ªV. Mateos, J.J. Lahuerta, J. Bladé, M. González, J.F. San Miguel, R. García-Sanz

Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Grupo Español de Mieloma (GEM)

Estudios de microarrays en mieloma múltiple (MM) han identificado genes con valor diagnóstico y/o pronóstico, sin embargo estos datos no han sido validados en series independientes ni mediante otras técnicas menos costosas/laboriosas. Nuestro objetivo fue diseñar una "tarjeta diagnóstica-pronóstica" para identificar genes infra/sobre-expresados en la célula plasmática (CP) tumoral mediante RT-PCR en tiempo real para establecer el perfil de expresión del MM y posteriormente validar dicha tarjeta en una serie homogénea de pacientes.

Metodología: Se analizaron simultáneamente mediante PCR cuantitativa 96 genes asociados con ciclo celular, apoptosis, proliferación, vías de señalización y traslocaciones en CP tumorales de 173 pacientes con MM tratados con el protocolo GEM-2005 (112 GEM05 MENOS 65 y 31 GEM05 MAS 65). Los valores de expresión se normalizaron con los genes control (ABL y GAPDH) tomando como referencia CP normales de 5 donantes (método de 2-Delta CT).

Resultados: En la serie global, las principales diferencias significativas en el patrón de expresión entre CP tumorales y normales se encontraron en los genes implicados en ciclo celular: las CP tumorales presentan sobre-expresión de los genes Cyclina D1 y D2, CDKN1B y MYC y por el contrario, infra-expresión de CDKN2C y CCNB1. Por otro lado, los genes CTAG1A-B, MAGEC1 y RELA, estaban sobre-expresados en las CP tumorales.

Por grupos citogenéticos, la presencia de la t (11; 14) se asoció con sobre-expresión de CD1 (p=0.000008) e infra-expresión de CD2 (p=0.002) y MAGEC1 (p=0.002). Las células con la t (4; 14) mostraron una mayor expresión de FGFR3 (p=0.031) y MMSSET (p=0.019) junto con una menor expresión de MAGEC1 (p=6.82x10⁻¹³) y CD1 (p=0.001).

En relación con el International Scoring System (ISS), la expresión de KIT fue menor cuanto mas mayor fue el ISS (p=0.018). Respecto a la respuesta al tratamiento, no se observaron diferencias en la expresión de ningún gen entre los pacientes que alcanzaron respuesta completa tras la inducción y el resto de pacientes. En el grupo de menores de 65 años, la sobre-expresión de CDKN1A y la infra-expresión de FRY se asociaron con mayor supervivencia libre de progresión (p< 0.01) El seguimiento de estos pacientes es todavía demasiado corto para poder establecer relaciones con la supervivencia global.

Conclusión: El diseño de esta tarjeta permite identificar:

- genes diferencialmente expresados entre las CP tumorales y normales
- genes relacionados con las alteraciones citogenéticas.
- genes asociados a factores pronósticos.

PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE (FISH) EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: 2010**PO-333**

J. Grau, D. Costa, B. Espinet, A. Valiente, R. Collado, A. Carrió

Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

Objetivo: Se presentan los resultados del programa de control de calidad externo de FISH en neoplasias hematológicas realizado durante el año 2010.

Metodología: A cada centro se le asignó un código confidencial y recibió por correo una muestra de células fijadas en solución Carnoy para realizar el estudio de FISH de la región 7q31. Se adjuntó una hoja de recogida de datos en la que se debía describir: sonda utilizada, comentario explicativo del resultado y formulación del patrón de hibridación, según la normativa ISCN 2009. Los formularios rellenados fueron remitidos a la secretaría de la SEHH. Se evaluaron las siguientes variables: descripción de la sonda utilizada, resultado (% núcleos con la anomalía), informe y descripción del patrón de hibridación, de acuerdo con la normativa ISCN 2009. Finalmente, se elaboró un informe para cada centro indicando el resultado correcto y los errores cometidos.

Resultados: Participaron 33 centros de los 55 convocados (60%). Se utilizaron 4 sondas distintas para analizar la región 7q31: LSI DS522 (7q31) SO/ CEP 7 SG, Abbott Molecular (15 centros), LSI D7S486 (7q31) SO/ CEP 7 SG, Abbott Molecular (11), LSI ELN, LIMK1, D7S613 (7q11.23) SO/ LSI D7S486, D7S522 (7q31) SG, Abbott Molecular (4) y ON MDS 7q- (7q22/7q35)/ SE 7 TC, Kreatech (2). Uno de los centros participantes no describió correctamente la sonda utilizada. Veintinueve centros (88%) detectaron la monosomía del cromosoma 7 en porcentaje variable (83%, extremos 66-96%), 3 centros (9%) detectaron erróneamente delección del cromosoma 7 y 1 centro (3%) detectó ambas anomalías. Sólo 5 centros formularon correctamente el caso según la normativa ISCN 2009. Los errores más frecuentes en la formulación fueron: uso de espacios incorrectos en la fórmula (17 centros), utilización de la nomenclatura comercial para sondas centroméricas (11), mala colocación del número de señales para cada locus (8), orden de los loci implicados (7), uso de mayúsculas (6), no descripción de núcleos anómalos versus las células totales o indicar el % de núcleos afectos (5), descripción de la línea normal (5) y no describir todos los loci de la sonda en la fórmula (3).

Conclusiones: 1. La monosomía del cromosoma 7 ha sido detectada por la mayoría de los centros, si bien el % de núcleos que presentan la anomalía ha sido variable. 2. La formulación de FISH según la normativa ISCN 2009 continúa siendo un punto a mejorar. 3. Los errores más frecuentes cometidos han sido: el uso de espacios, utilización de la nomenclatura comercial para sondas centroméricas, mala posición del número de señales para cada locus, la variación en el orden de los loci y el uso de mayúsculas.

PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN BIOLOGÍA MOLECULAR: JAK-2 V617F, FACTOR V LEIDEN Y PROTROMBINA 20210A

PO-334

G. Gutiérrez¹, D. Colomer², D. Tássies¹, J.C. Reverter¹, J. Martínez², A. Jiménez², I. Buño²
¹Comité de Estandarización en Hematología (CEH)-SEHH.
²Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH)-SEHH

Introducción: En 2009, la colaboración entre el Comité de Estandarización en Hematología (CEH) y el Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), hizo posible la puesta en marcha de 2 nuevos programas de evaluación externa de la calidad: uno para la detección de la mutación JAK-2 V617F y otro para las mutaciones Factor V Leiden y Protrombina 20210A.

Objetivo: proporcionar una herramienta que permita la autoevaluación en la determinación de las mutaciones indicadas.

Métodos: 4 envíos anuales de 2 muestras de ADN (25 ul a 20-30 ng/ul). Los participantes debían procesar las muestras con el método utilizado habitualmente en su laboratorio y enviar el resultado en un plazo de 10 días. Para la evaluación de los resultados se calculó el porcentaje de respuestas de cada categoría: ausencia o presencia de la mutación para el caso de JAK-2 y homocigoto, heterocigoto o "wild type", en el caso de Factor V Leiden y Protrombina 20210A, y su correspondencia con el resultado de referencia (resultado correcto) para cada caso. La participación es anónima y confidencial.

Resultados: Los resultados obtenidos en cada programa se recogen en la Tabla 1. Se inscribieron 28 centros en el programa de JAK-2, aunque sólo se obtuvo un máximo de 25 respuestas por envío. Globalmente, los laboratorios participantes informaron un resultado correcto en 184/192 (95.85%) muestras. Para el programa Factor V Leiden/Protrombina 20210A se inscribieron 32 centros y se obtuvo un rango de respuestas entre 19 y 23. Globalmente, las respuestas correctas fueron 171/174 (98.26%) para la determinación de la mutación del Factor V Leiden y 168/170 (98.82%) para la detección de la mutación de la Protrombina 20210A.

Conclusiones: En ambos programas de evaluación externa de la calidad se obtuvo un alto número de respuestas correctas, lo que refleja la robustez de este tipo de determinaciones moleculares. La baja participación, así como la inexperiencia en la participación en este tipo de programas pueden ser la causa de algunos resultados incorrectos. A la luz de estos resultados se plantea estimular la participación y hacer un seguimiento de los centros que proporcionan resultados incorrectos, con el fin de detectar verdaderos problemas metodológicos o de interpretación de resultados.

| | Muestras | Resultado | |
|-----------|------------|---------------|------------------|
| | | Incorrecto | Correcto |
| JAK-2 | 5 "wt" | 6/121 (4.95%) | 115/121 (95.05%) |
| | 3 mut | 2/71 (2.82) | 69/71 (97.18%) |
| FVL | 2 "wt" | 0/62 (0%) | 62/62 (100%) |
| | 5 heteroz. | 3/112 (2.68%) | 109/112 (97.32%) |
| Protromb. | 7 "wt" | 1/147 (0.68%) | 146/147 (99.32%) |
| | 1 heteroz. | 1/23 (4.35%) | 22/23 (95.65%) |

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS B QUE PRESENTAN TRISOMÍA DEL CROMOSOMA 12 COMO ÚNICA ALTERACIÓN CITOGENÉTICA Y QUE NO CUMPLEN CRITERIOS FENOTÍPICOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA, LINFOMA DEL MANTO NI DE LINFOMA FOLICULAR

PO-336

D. Esteban, N. Ruiz, J. Juncá, I. Granada, A. Barberá, J.T. Navarro, F. Millà, A. Sancho, C. Motlló, A. Pérez, M. Sagués, A. Flores, J.M. Sancho, E. Orna, S. Vives, E. Feliu, J.M. Ribera
 Servicio de Hematología. ICO-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

Fundamento y objetivo: Los SLPC-B son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas cuyo diagnóstico se basa en aspectos morfológicos (MF), citofluorométricos (CFM) y citogenéticos (CG). Los objetivos del estudio fueron: 1) caracterización CFM de los SLPC-B que presentan +12 como única alteración citogenética y que no cumplen criterios fenotípicos de leucemia linfática crónica (LLC) (Moreau et al 1987), LM ni de LF. 2) determinar el significado clínico de presentar una +12 en los SLPC-B descritos anteriormente.

Pacientes y método: De una serie de 54 pacientes sin criterios fenotípicos de LLC, LM ni LF se identificaron 13 pacientes con +12 en un solo centro entre enero de 1997 y agosto de 2009. En todos ellos se analizaron los datos clínico-biológicos (Hb, leucocitos, LDH sérica y $\beta 2$ microglobulina), los MF y los CFM (CD19/5/23/79b/FMC7/IgG). Se realizó hibridación in situ fluorescente con la sonda LSI Reord IgH Dual Color Break Apart (Vysis). Los resultados se compararon con los de 9 pacientes diagnosticados durante el año 2009 de SLPC-B que no cumplían criterios de LLC, LM o LF y no presentaban +12.

Resultados: Morfológicamente, 4 (31%) eran compatibles con LLC atípica, 8 (61%) con linfoma de la zona marginal (LZM) y 1 (8%) fue inespecífico. De los 13 pacientes analizados pudo realizarse estudio por CFM en 11: en 10 (91%) se observaba coexpresión para los marcadores CD19 y CD5, mostrando diferencias significativas con el grupo control ($p < 0,05$), 9 (90%) expresaban CD79b y 8 (80%) FMC7. En ninguno de los casos se observó reordenamiento IgH por lo que se descartaron posibles translocaciones del cromosoma 14q32.

Se analizaron los parámetros biológicos obteniéndose los siguientes resultados: (ver tabla 1 en informes adjuntos).

Conclusiones: El análisis de los 13 pacientes con +12 comparado con los controles, muestra un fenotipo homogéneo caracterizado por la co-expresión de CD19/CD5 ($p < 0,05$), expresión de CD79b ($p < 0,05$) y expresión de FMC7 ($p = 0,366$). Clínico-biológicamente el hecho de presentar +12, podría predisponer al paciente en el momento del diagnóstico a presentar unas cifras hemoperiféricas más alteradas que los pacientes sin +12 aunque estos resultados no son significativos. Serían necesarios estudios con un número más elevado de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento para demostrar o no la significación clínica de presentar una +12.

| | Trisomía 12 | No trisomía 12 | p-valor |
|---------------------------------|---------------|----------------|---------|
| Hemoglobina (g/dL) | 12,2 ± 2,5 | 12,6 ± 2,7 | 0,752 |
| Leucocitos ($\times 10^9/L$) | 21,6 ± 17,9 | 9,5 ± 6,4 | 0,047 |
| Linfocitos ($\times 10^9/L$) | 19,3 ± 26,9 | 2,9 ± 1,8 | 0,059 |
| Plaquetas ($\times 10^9/L$) | 226,6 ± 124,5 | 208,2 ± 81,1 | 0,707 |
| $\beta 2$ microglobulina (mg/L) | 2,5 ± 0,7 | 2,2 ± 0,5 | 0,383 |
| LDH sérica (U/L) | 397,1 ± 202,7 | 300,6 ± 71,6 | 0,271 |

RELACION ENTRE LA POBLACIÓN T Y EL PATRÓN ANTIGÉNICO DE LAS CÉLULAS TUMORALES EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

PO-335

I. Pérez Fernández, M.J. Moreno Rico, A.I. Gallardo Morillo, G. Sánchez Moreno, R. García Sánchez, A. Campos Garrigues, S. del Castillo Álvarez
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Fundamentos: La Leucemia Linfática Crónica (LLC) se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos de aspecto maduro pero funcionalmente incompetentes y un patrón fenotípico B característico. Se han descrito alteraciones de los linfocitos T en la LLC cuyo origen se desconoce. Con el objetivo de estudiar su mecanismo etiopatogénico, hemos relacionado las alteraciones de la población T residual con determinados parámetros, entre ellos, con el patrón inmunofenotípico de las células leucémicas.

Métodos: El estudio se ha realizado en muestra de sangre periférica de 115 pacientes diagnosticados de LLC según los criterios del NCI. El análisis de la composición antigénica de la superficie celular incluyó: 1) Criterios de positividad o negatividad para un antígeno (Ag) 2) Intensidad de expresión (débil, moderada y fuerte), determinada en escala logarítmica y como Intensidad de Fluorescencia Media (MFI) 3) Patrón de dispersión del Ag (homogéneo, heterogéneo), determinado como coeficiente de variación (CV) y en escala logarítmica.

Resultados: En los pacientes con LLC que presentaban unas cifras de linfocitos T CD8+ superiores a la media de los controles, las células leucémicas expresaban un patrón fenotípico característico diferente al patrón general:

- Mayor intensidad de expresión de los Ag de células B, CD22 y CD79beta, ($p = 0,017$), con patrón de predominio heterogéneo vs. al homogéneo del grupo general ($p = 0,014$).
- Mayor intensidad de CD23 ($p = 0,011$) con una distribución homogénea ($p = 0,035$).
- Predominio de expresión de la cadena de superficie lambda con una intensidad superior y un patrón heterogéneo, frente a un predominio de cadena kappa de menor intensidad ($p = 0,039$) y distribución homogénea ($p = 0,047$) en el grupo general de LLC.
- La positividad para el CD25 fue superior en dicho grupo.

Conclusión: Nuestros datos muestran que los pacientes con LLC que presentan un aumento de linfocitos T CD8 residuales, expresan un perfil fenotípico leucémico con unas características diferenciales respecto al grupo general, con incremento en la intensidad de expresión de determinados antígenos celulares y cambios en el patrón de dispersión. Una explicación a este hallazgo, podría ser que una determinada expresión antigénica en la célula leucémica, favorecería el reconocimiento de algunos péptidos y supondría una señal de activación del proceso citotóxico mediado por los linfocitos CD8, constituyendo pues un mecanismo secundario o reactivo (epifenómeno).

UN COMPLEJO NADPH OXIDASA DEPENDIENTE DE P22PHOX ES NECESARIO PARA LA DIFERENCIACIÓN MEGACARIOCÍTICA

PO-337

J.L. Sardina¹, G. López-Ruano¹, L.I. Sánchez-Abarca², J.A. Pérez-Simón², A. Gaztelumendi³, C. Trigueros³, M. Llanillo¹, J. Sánchez-Yagüe¹, A. Hernández-Hernández¹
¹Departamento Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Salamanca. ²Departamento de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca, ³Fundación Inbiomed. San Sebastián

Objetivos: Durante los últimos años se está poniendo de manifiesto que la producción de especies reactivas del oxígeno o ROS (reactive oxygen species) es un mecanismo importante para la regulación de la señalización celular en condiciones fisiológicas y patológicas. Las citoquinas hematopoyéticas son capaces de inducir la formación de ROS (1), y los ROS regulan la longevidad (2) y la capacidad de autorenovación de las células madre hematopoyéticas (HSCs) (3). Además, los ROS pueden facilitar la viabilidad de células leucémicas (4). A pesar de estos antecedentes apenas hay trabajos que analicen la implicación de los ROS en la diferenciación hematopoyética, por lo tanto nuestro objetivo ha sido estudiar dicha implicación, tomando la diferenciación megacariocítica como ejemplo.

Métodos: Se han utilizado dos líneas celulares (K562 y HEL), que llevan a cabo la diferenciación megacariocítica cuando son estimuladas con ésteres de forbol y células humanas CD34+, purificadas por procedimientos inmunomagnéticos a partir de sangre periférica, y cuya diferenciación se estimuló por tratamiento con trombopoyetina (TPO) 100 ng/ml. El consentimiento informado de los voluntarios se proporcionó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y con el permiso del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. La diferenciación se analizó a través de: (i) niveles de marcadores de superficie (CD42b, CD41, CD61 y GpA); (ii) aparición de células poliploides; (iii) morfología celular.

Resultados y conclusiones: La producción de ROS se activa de manera transitoria durante la diferenciación de todos los tipos celulares usados. Si se inhibe dicha producción con antioxidantes (quercetina, N-Acetil cisteína, Trolox) o inhibidores de la NADPH oxidasa (DPI), la diferenciación se ve severamente dificultada. Experimentos de interferencia de RNA (RNAi) demuestran que un complejo NADPH oxidasa dependiente de p22phox es responsable de la producción de ROS. La activación de ERK, AKT y JAK2 es requerida para la diferenciación, pero la activación de PI3K y JNK parece menos importante. Cuando se impide la producción de ROS, la activación de las vías de señalización necesarias para la diferenciación se ve parcialmente inhibida. En conjunto estos resultados demuestran que la producción de ROS por una NADPH oxidasa dependiente de p22phox es esencial para la completa activación de las vías de señalización que controlan la diferenciación. Todos los resultados son consistentes en ambas líneas celulares y en células CD34+, por lo que sugerimos que la producción de ROS ha de ser importante para la megacariopoyesis in vivo también.

Bibliografía: 1. Sattler, M., Winkler, T., Verma, S., Byrne, C.H., Shrikhande, G., Salgia, R., and Griffin, J.D. (1999) Blood 93, 2928-2935. 2. Ito, K., Hirao, A., Arai, E., Takubo, K., Matsuo, S., Miyamoto, K., Ohmura, M., Naka, K., Hosokawa, K., Ikeda, Y., and Suda, T. (2006) Nat.Med. 12, 446-451. 3. Jang, Y.Y. and Sharkis, S.J. (2007) Blood 110, 3056-3063. 4. Silva, A., Yunes, J.A., Cardoso, B.A., Martins, L.R., Jotta, F.Y., Abecassis, M., Nowill, A.E., Leslie, N.R., Cardoso, A.A., and Barata, J.T. (2008) J.Clin.Invest 118, 3762-3774.

BANCO DE SANGRE

ANTICUERPOS FRENTE A ANTÍGENOS ERITROCITARIOS NO RH: EXPERIENCIA Y MANEJO CLÍNICO EN NUESTRO CENTRO DURANTE LA GESTACIÓN **PO-339**

M.I. Rivas Pollmar, E. Rodrigo Álvarez, M.G. Salvatierra Calderón, A. Viejo Llorente, A. Rodríguez de la Rúa
Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: La aloinmunización materna frente a antígenos eritrocitarios, juega un papel fundamental en la aparición de anemia hemolítica en el feto y recién nacido (EHRN). Algunos de estos anticuerpos implican un mayor riesgo de aparición de anemia severa (anti-c, anti-D, anti-E, anti-K). Desde la introducción de la profilaxis con inmunoglobulina anti-D se ha logrado reducir la prevalencia de aloinmunización frente a este antígeno durante el embarazo. Al carecer de profilaxis frente a otros antígenos diferentes del sistema Rh, continúa suponiendo un problema, fundamentalmente el anti-K.

Objetivos: Determinar la prevalencia de anticuerpos eritrocitarios frente a antígenos diferentes del sistema Rh, su repercusión clínica y manejo terapéutico.

Pacientes y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo, analizando los casos de gestaciones en pacientes aloinmunizadas en los que se detectó la presencia de aloanticuerpos eritrocitarios diferentes del sistema Rh, durante un periodo de 6 años. Las variables recogidas fueron edad, tipo de anticuerpo, asociación con anticuerpos de otros sistemas, título, tratamientos recibidos durante la gestación (gammaglobulinas, TIU), TAD neonatal.

Resultados: Entre 414 pacientes aloinmunizadas, encontramos 108 casos de gestaciones en 95 pacientes en los que se detectó la presencia de aloanticuerpos eritrocitarios no Rh. De estas 108 en 27 (25%) casos se trataba de Anti-K, 21 (19.5%) Anti-M, 26 (24%) Anti-Le (18 Lea, 4 Leb, 4a+b), 8 (7.4%) Anti-Fy (6 Fya y 2 Fyb), 13 (12%) Anti-Jk (11Jka y 2Jkb), 6 (5.5%) Anti-S, 1 (0.9%) Anti-2, 2 (1.85%) Anti-Lua, 1 (0.9) Anti-Yta, 3 (2.7%) Anti-HI y 1 (0.9%) Anticuerpo de baja incidencia. 24 de los casos (22%) presentaban más de un anticuerpo, con frecuencia Lea+Leb, y con anticuerpos del sistema Rh. 3 de los casos (todos anti-K) precisaron tratamiento durante la gestación con Ig y TIU (2 TIU en cada caso), y 1 de ellos requirió extracción fetal urgente debido a bradicardia fetal. En otros 2 casos en que el título de anti-K llegó a 256 y 1024 respectivamente, se produjo muerte fetal sin llegar a realización de TIU. En el resto de aloinmunizaciones (no anti-K) no fue preciso tratamiento durante la gestación, aunque ocasionalmente fue necesario tratamiento neonatal con fototerapia o Ig.

Conclusiones: La presencia de aloanticuerpos eritrocitarios frente a antígenos diferentes del sistema Rh supone un riesgo de EHRN, si bien algunos tienen escasa significación clínica al tratarse de anticuerpos IgM, los de naturaleza IgG requieren un estrecho seguimiento. Como se comprueba en nuestra experiencia requieren especial vigilancia los anti-Kell, que pueden producir cuadros de anemia fetal severa precisando tratamiento durante la gestación con Ig o TIU.

ANÁLISIS DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN LA UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA MÉDICO-QUIRÚRGICA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

PO-338

M. Gómez Calafat, L. García Sanchis, R. Goterri, C. Arbona
Servicio de Hematología. Unidad de Transfusión. Hospital Clínico Universitario. Valencia

La anemia de origen multifactorial es muy frecuente en los pacientes ingresados en las unidades de vigilancia intensiva médicas y quirúrgicas (UVI). Diferentes estudios han demostrado que la práctica transfusional en las UVI es variable (19,8% al 53% de los pacientes) y existen datos de que esta puede tener efectos deletéreos en la supervivencia y evolución de los pacientes (pte). Nuestro objetivo ha sido analizar la transfusión en las UVI, el uso de los componentes sanguíneos (CS), el nivel de hemoglobina (Hb) que establece la transfusión, su relación con la patología principal y con la supervivencia, siguiendo el protocolo de trasfusión de nuestro centro.

Pacientes y métodos: se incluyen todos los ptes transfundidos al menos con un CS (hematíes=CH, plasma=PL o plaquetas=PQ) en la UVI médica y la quirúrgica durante el año 2009 que sobreviven más de 24 horas desde el ingreso, mediante la selección desde la base de datos de transfusión (Delphyn). Las variables analizadas son: el no de unidades transfundidas, la Hb que indica la 1a transfusión y el valor mayor para las siguientes transfusiones, el diagnóstico principal, si han sido sometidos a intervención quirúrgica, hemorragia aguda, días de ingreso, presencia de infección y situación del paciente al alta.

Resultados: se transfundieron 430 ptes (20,8%) de un total de 2068 ingresados. El 62,5% de los ptes procedían de la unidad quirúrgica y de ellos el 62% habían sido transfundidos en quirófano y 100 del total se transfundieron solo en postoperatorio inmediato (<24h). El no de unidades utilizadas fue: 1696 U CH, 213 U PL y 125 U PQ. Las características generales son: edad 63,7±15,3 años, sexo 152M/278V, Hb en la 1a transfusión 7,64±0,9 g/dl y en las siguientes 8,3±0,6 g/dl, días de ingreso mediana 5 días (1-90). Los diagnósticos principales se agruparon: patología cardíaca (IAM, ICC, Cirugía cardíaca) 213 ptes, neoplasias 70, causa médica (IRA, sepsis, neurológicas...) 53, politraumatizados 39, patología quirúrgica no oncológica 29 y otras 26. Comparando el grupo de pacientes con patología cardíaca con el resto, las diferencias fueron significativas en: menor no de CH (3,4 vs. 5,9 U, p<0,0001), mayor Hb a la 1a transfusión (7,8 vs. 7,2 g/dl, p<0,0001), menos días ingreso (6,8 vs. 13,2 p<0,0001) y menor mortalidad (21 vs. 39% p<0,01). La mortalidad del grupo global estaba en relación con la edad y la presencia de infección y no con el no de unidades transfundidas.

Conclusiones: el número de pacientes transfundidos en las UVI de nuestro centro es muy bajo, ajustándose a la indicación de transfusión a criterios restrictivos de nuestro protocolo, incluso en pacientes con patología cardíaca sin que conlleve un aumento de la mortalidad.

ASOCIACIÓN ENTRE LA FORMACIÓN DE AUTOANTICUERPOS S Y LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES **PO-340**

E.A. Marcheco Pupo, M.J. Gómez Vázquez, E. Jaro Arias, M.A. Andreu Costa, B. Fernández Jiménez
Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles (Madrid)

Introducción: Durante mucho tiempo se ha considerado que la aloinmunización eritrocitaria es un factor de riesgo para la formación de autoanticuerpos (autoAc). Este hecho se ha descrito fundamentalmente en pacientes que reciben muchas transfusiones de Concentrados de Hematíes (CH), como ocurre en hemoglobinopatías y se ha observado en individuos transfundidos sin aloanticuerpos (aloAc) previos demostrables, lo que sugiere que la transfusión de CH puede ser un factor de riesgo para su desarrollo. La patogénesis es desconocida, aunque recientemente se ha sugerido que diferencias en polimorfismos no expuestos, de los antígenos eritrocitarios, pueden contribuir al desarrollo tanto de autoAc como de aloAc.

Estudio y métodos: Revisamos 3078 pacientes transfundidos durante los años 2007-2009, en el Hospital General de Móstoles de Madrid, que desarrollaron un autoAc en asociación temporal con la transfusión de CH. Se realizó el test de Coombs directo, a las muestras pretransfusionales con el escrutinio de anticuerpos irregulares de rutina positivo y el diagnóstico de autoAc se basó en la presencia de una panaglutinina en el eluido. La identificación de aloAc se realizó por procedimientos de rutina y en todos los casos se descartó la reacción hemolítica retardada.

Resultados: En 7 pacientes se detectó la formación de autoAc tras una media transfusional, de 17 unidades de CH (rango 3-43). En 2 de ellos se detectó solo autoAc en suero y en otros 5, se detectaron además, 7 aloAc (Anti E, c, C y M). En el momento del diagnóstico ningún paciente tenía Anemia Hemolítica. De los 5 pacientes que recibieron transfusión de CH con fenotipo compatible, después de conocerse la presencia del autoAc, sólo uno de ellos tuvo una reacción hemolítica posttransfusional inmediata.

Conclusiones:

- El desarrollo de autoAc, en relación con la transfusión de CH, no es muy común aunque es posible que en ocasiones pase desapercibido, sobre todo porque no es habitual la realización de un test de Coombs directo, como parte de los estudios pretransfusionales, si no hay hallazgos que sugieran la presencia de anticuerpos.
- En la mayoría de nuestros pacientes, la presencia de autoAc, no se asoció a Anemia Hemolítica y fue frecuente la asociación con aloAc.
- En ningún paciente se observó la desaparición del autoAc durante un seguimiento medio de 6.2 meses.
- El número de transfusiones recibidas no fue determinante para la aparición de autoAc.

DETERMINACIÓN DE GRUPO ABO, FENOTIPO RH COMPLETO Y KELL EN GESTANTES UTILIZANDO SISTEMA DE FLUJO LATERAL MDmulticard® Grifols

PO-341

J. Martín Sánchez, P. Noguerol Novella, R. Cardesa Cabrera, M. Gómez Rosa, A. Martín, A. Pardo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Banco de Sangre. Servicio de Inmunohematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: En el primer trimestre del embarazo se estudia el grupo ABO, Rh y anticuerpos irregulares a todas las gestantes para detectar alo o isoimmunización y prevenir la enfermedad hemolítica del niño. En niñas y mujeres fértiles conviene realizar fenotipo Rh y Kell para transfundir sangre compatible y evitar la inmunización. Las pruebas las realizamos automatizadas con Gel-Test (Diamed). Los Antígenos (Ag) D débiles se comprueban en tubo a Coombs y con tarjetas que contienen anti DVI negativo y positivo.

Objetivos: Comprobar concordancia de resultados de grupo ABO, Rh y Kell de muestras de gestantes D + y D -, por Gel Test y por tarjeta manual MDmulticard® Grifols. Se incluyen 2 muestras de D débiles, y de hematies con prueba de antiglobulina directa positiva a IgG de pacientes con autoanticuerpos.

Método: Analizamos 100 muestras de sangre en EDTA. Se estudia ABO Rh CCwCDEe y Kell en tarjetas MDmulticard® que contienen anticuerpos monoclonales IgM sobre una membrana del flujo lateral. Se preparan 50 soluciones de concentrado de hematies (20 mL en 150 de diluyente) y otras 50 de sangre total (25 en 100 de diluyente) para valorar la solución óptima. Se pipetea 100 mL de cada solución en la tarjeta, se esperan 30 segundos, se añaden 6 gotas de diluyente y se leen. Los resultados se conservan 2 semanas. Paralelamente se estudian en Gel Test. Como control se introducen hematies aglutinados procedentes de pacientes con aglutininas frías.

Resultados: No hay discordancias entre la prueba manual por MDmulticard® y la técnica automática por Gel Test. Los Ag D débiles presentan bandas apreciables e iguales en la tarjeta MDmulticard® con la muestra de sangre concentrada pero 1 muestra fue negativa con sangre total. Esta última se asoció a la presencia del Ag C. No hay problema en la identificación del fenotipo con los hematies Coombs Directo +. Las muestras aglutinadas quedan atrapadas en la zona central de la tarjeta sin que haya migración de los hematies.

Conclusiones: El sistema MDmulticard® reúne en la tarjeta antisueros para el fenotipo ABO, Rh CcDEe Cw Kell, y dos reactivos distintos para el D que no incluye la variante DVI, lo que facilita los resultados en un solo acto, de forma rápida, fácil y sin centrifugación. Es muy útil en casos urgentes. Necesita mínimas muestra de sangre y el resultado no se interfiere por la presencia de IgG en los hematies. Se pueden leer las bandas a los 15 días. Puede utilizarse en niñas y mujeres fértiles, para transfundir sangre isofenotipo y evitar la inmunización. La presencia de sueros anti D que no reconocen la variante antigénica DVI, hace segura la detección de formas D débiles, utilizando concentrado de hematies.

DONANTES CON RESULTADOS INDETERMINADOS PARA LA HEPATITIS C: CONTROVERSIAS EN LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

PO-343

G. Fornés Torres, M.ªA. Jiménez Alonso, A. Mesa Cerda, R. Villalba Montoro, M. Eisman Lasaga, A. Carrero González, J.L. Gómez Villagrán

Centro Regional de Transfusión Sanguínea. Córdoba-Jaén

Objetivos: El seguimiento de los donantes con resultados indeterminados en los test de escrutinio y/o de confirmación plantea serias dificultades ya que al no poder establecer un diagnóstico de enfermedad y al no sentirse enfermo, el donante necesita una importante motivación para aceptarlo. En nuestro centro realizamos un control anual a los donantes que han presentado resultados no concluyentes en los test de escrutinio y/o de confirmación. El objetivo ha sido evaluar cuántos donantes hemos perdido, cuántos hemos recuperado, cuántos se han positivizado en la prueba confirmatoria y cuántos permanecen con resultados indeterminados. El análisis de estos resultados podría apoyar la presencia de una Hepatitis C oculta en analogía con la Hepatitis B oculta, y nos preguntamos cuál sería su impacto en el área transfusional.

Material y métodos: Entre 1995 y 2007 usamos como escrutinio para anticuerpos HCV el test ORTHO® HCV versión 3.0 ELISA test System y desde 2007 hasta 2009 Quimiluminiscencia con ARCHITECT i2000 ABBOTT®. Por Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo 1647/2002 incorporamos la detección del antígeno del core del HCV (ORTHO®) hasta que en el año 2005, atendiendo al Real Decreto 1088/2005, se sustituyó por pruebas de detección genómica. Utilizamos Proclix HIV/HCV Novartis®. Como test confirmatorio siempre se ha usado CHIRON® RIBA HCV 30. SIA (Chiron Corporation). Hasta el año 2005 se realizó a cada una de estas muestras PCR-RNA HCV con Amplicor ó COBAS Taqman (Roche Molecular System) para detectar viremia asociada.

Resultados: En estos 15 años, de 558.072 donaciones analizadas han presentado 385 resultados indeterminados para HCV en segunda muestra (0.068% sobre el total de donaciones que correspondían a 385 donantes). En 42 casos estas alteraciones desaparecieron y los donantes se reincorporaron a la donación. Dos donantes presentaron test confirmatorios positivos posteriormente y se derivaron para estudio por el Servicio de Digestivo. Treinta y seis presentaron serología negativa y RIBA indeterminado de forma persistente. En sólo un caso se detectó RNA del HCV al inicio de su seguimiento.

Conclusiones: ¿Estos donantes presentan serorreversiones de auténticos infectados por el VHC ó sólo reacciones falsamente positivas de los tests empleados? Es imprescindible llegar a un diagnóstico de estos donantes para su correcto seguimiento si en realidad estos resultados indican infección pasada de este virus. Su seguimiento supone una oportunidad para identificar infrecuentes seroconversiones o serorreversiones. ¿Estos resultados apoyarían la existencia de una Hepatitis C oculta? Por tanto, considerar estos donantes como "falsos positivos" no resulta prudente.

DONACIÓN AUTÓLOGA PREDEPÓSITO EN ESPAÑA (1997-2007): ¿TIENEN TODOS LOS ESPAÑOLES LOS MISMOS DERECHOS A SU ACCESO?

PO-342

J.A. García-Erce^{1,3}, J. Cuenca^{1,3}, Á. Borque¹, C. Sierra Aísa¹, A. Iborra Muñoz¹, M. Abío Calvete¹, M. Guillén Gómez¹, I. Parra¹, L. Costilla¹, M. Muñoz^{2,3}

¹Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²GIEMSA. Universidad de Málaga. ³AWGE

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. La DAP es una alternativa eficaz y segura a la TSA (nivel de evidencia Ib) reconocida y completamente regulada en la legislación vigente (RD1088/2005). Recientes informes sobre la DAP en Europa y España muestran una progresiva caída.

Objetivo: Analizar los datos oficiales sobre población, donación, autodonación y transfusión de componentes sanguíneos en España (1997-2007), y en las diferentes Áreas Sanitarias de Aragón y Zaragoza, y valorar la posible influencia en el consumo y necesidades futuras.

Método: Los datos de población se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es), y los de donación y transfusión de Ministerio de Sanidad y Consumo (Plan Nacional de Hemoterapia; www.msc.es). Los datos de Aragón hasta 2009 se obtuvieron a partir del programa informático del Banco de Sangre y Tejidos de Aragón (Net Gold Bank, Izasa.SA). Las unidades (U), tasas de donación (DON) y las de transfusión de concentrado de hematies (TCH) se definieron como número de unidades o dosis por mil habitantes y año. Se ha contactado infructuosamente con el Ministerio de Sanidad para la obtención de datos no disponibles.

Resultados: La población aumentó un 14,3% (5,67 millones); la DON, un 20,7% (288752 U); la tasa DON, un 5,7% (2 U/1000 habitantes/año), pero la TCH aumentó un 28,3% (332965 U). El ratio TCH/DON aumentó del 89,7% al 94,7%. La tasa de PAD cayó del 2,01% al 0,93% desde 1997; aunque desde 2003 se ha objetivado una caída de 12,670 U (46%). Hay grandes diferencias, oscilando entre el 0,01% al 5,2%, incluso en cuatro regiones ha aumentado. En Aragón hay grandes diferencias en su realización, no sólo entre las tres provincias, sino en las 8 Áreas Sanitarias, y la propia capital, del 0% al 4,5% en el Área 2.

Conclusiones: En España las tasas DON y TCH han aumentado de forma continuada durante estos diez años, acompañado de una caída de la PAD coincidiendo con la creación de los Centros Regionales de Donación. Una vez más, las grandes diferencias autonómicas en la tasa de PAD y su evolución en la última década muestran que los derechos de los españoles recogidos en el RD1088/2005 no se aplican igualmente en toda España. Ante el incremento de la TCH habrá que valorar impulsar la PAD.

ESTUDIO DE ANTICUERPOS IRREGULARES NO ANTI-D EN GESTANTES Y POSIBLES COMPLICACIONES NEONATALES

PO-344

M.S. Infante, I. González-Gascón y Marín, F. Carretero, L. Bento, J. Anguita, C. Falero, A. Pérez-Corral, C. Pascual, V. Noriega, J.L. Díez-Martín

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La aloimmunización en la gestación sigue ocurriendo a pesar del uso de la vacuna anti-Rhesus D en el periodo neonatal y en el post-parto, debido a errores de administración de la vacuna o sensibilización antenatal antes de la semana 28 y a las aloimmunizaciones producidas por los antígenos distintos del D para los que no existe gammaglobulina específica.

Objetivos: Evaluar la frecuencia y describir el comportamiento de los anticuerpos (AC) irregulares no anti-D en las gestantes de nuestro centro y analizar su repercusión en el recién nacido (RN).

Material y método: Se han recogido retrospectivamente los datos del escrutinio AC irregulares (coombs indirecto CI) de las gestantes cuyo seguimiento y parto se ha llevado en nuestro centro entre enero 2008 y abril 2010. (13.000 partos en 27 meses). En los resultados positivos se procedió a la identificación y titulación. La afectación fetal se evaluó mediante coombs directo (CD), hemoglobina (Hb) y bilirrubina indirecta (Blr). El tratamiento recibido se clasificó en seguimiento-fototerapia, transfusión de concentrado de hematies y exanguinotransfusión.

Resultados: En un total de 46 (0,4%) mujeres se identificó algún tipo de sensibilización con CI positivo por AC no anti-D. De estas, 25/46 (54%) fueron por AC no significativos (18 anti-Lewis, 6 anti-M, 1 anti-P1). Se identificaron 21/46 (46%) AC significativos cuya distribución fue: anti-E 5 (4,5%); anti-K 6 (5,5%) anti-S 4 (3,7%) anti-s 1 (0,9%), anti-C 2 (1,8%); 1 anti-Fya+ anti-S; 1 anti-c+ anti-E; 1 anti-c+ anti-K. De las mujeres portadoras de AC clínicamente significativos (0,2%), la gestación previa fue el único antecedente relacionado con la sensibilización. De las 21 gestantes sensibilizadas con AC clínicamente significativos, 6/21 (35%; 2 partos gemelares) neonatos presentaron CI positivo. De ellos, 4/6 (80%) presentan una titulación baja (<128), con 2 casos de hiperbilirrubinemia leve autolimitada y 1 caso de anemia (Hb 10,5 g/dL) sin necesidad transfusional. Los restantes 2 (20%) casos presentan una titulación >128, presentando prácticamente todos hiperbilirrubinemia (mediana Br 9) y 1 caso de anemia fetal (Hb 12 g/dL) sin necesidad de transfusión. De estos 2 casos, 1 es por anti-K+ anti-E y 1 por anti-K. Otras complicaciones: 1 feto muerto (madre anti-S con titulación <128).

Conclusiones: La incidencia observada de 0,2% (21 gestantes/10.000 partos) de AC irregulares no-anti-D en el CI del 3.º trimestre es baja de forma similar a lo publicado por otros autores. El anticuerpo detectado con mayor frecuencia es el anti-K (5,5%), seguido por el anti-E (4,5%). Aunque se trata de una serie con un número limitado de casos, los AC no anti-D parecen no tener una relación con el título ni una repercusión clínica grave excluyendo un caso excepcional de anti-S fatal.

EVALUACIÓN DE FACTORES CLÍNICOS CON INFLUENCIA EN LA RECUPERACIÓN PLAQUETARIA POSTRANSFUSIONAL EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

PO-345

M.A. Álvarez Rivas, A. Rodríguez Villa, C. Martín Calvo, P. Gómez García, R. Rojas Contreras, A. Torres Gómez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Fundamento y objetivo: El Alo-TPH es un procedimiento eficaz en el tratamiento de procesos hematológicos malignos o en caso de insuficiencia medular. La transfusión de concentrados de plaquetas es una terapia de soporte básica para su realización. Sin embargo, la refractariedad plaquetaria continúa siendo una complicación grave que entraña un riesgo elevado de sangrado, y un incremento en las necesidades transfusionales, lo que puede favorecer la aparición de complicaciones e incrementar los costes. Nuestro objetivo ha sido determinar los factores clínicos predictivos de una recuperación plaquetaria postransfusional reducida y de refractariedad plaquetaria en un grupo de pacientes sometidos a Alo-TPH.

Materiales y métodos: Se han evaluado 341 transfusiones de concentrados de plaquetas (CP) administradas a 44 pacientes consecutivos sometidos a Alo-TPH entre Enero-2008 y Mayo-2009. Se analizó el Incremento Corregido del Contaje Plaquetario a las 18 horas (ICC-18), así como el desarrollo de refractariedad, definida por un ICC-18 < 2500 en cada transfusión administrada, en relación con una serie de factores predictivos que incluían variables relativas a los pacientes, relativas al producto transfundido y variables clínicas presentes en el momento de la transfusión.

Resultados: La media de ICC-18 y el porcentaje de refractariedad para todas las transfusiones analizadas fue 9996,1±8705,5 y 15,2%, respectivamente. Factores asociados a una pobre recuperación a las 18 horas postransfusional fueron la talla del paciente, el tipo de componente administrado, la presencia de esplenomegalia, fiebre o sangrado activo, el tratamiento con anfotericina B liposomal, la administración de inmunoglobulinas, la presencia de enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) y la Enfermedad de Injerto contra Huesped Aguda (EiCHA). Factores asociados a refractariedad fueron el tipo de componente administrado, la esplenomegalia, el tratamiento con anfotericina B liposomal y la presencia de EiCHA. No se detectó ningún caso de refractariedad de causa inmune. Como complicaciones hemorrágicas se observaron 10 menores y 3 mayores sin mortalidad secundaria.

Conclusiones: En el Alo-TPH existen una serie de factores claramente desfavorables para el rendimiento plaquetario postransfusional, la mayoría de ellos relacionados con complicaciones específicas de dicho procedimiento, asociados a factores previamente descritos en otros contextos. Además en nuestra serie una pobre recuperación plaquetaria no se asoció a una mayor morbi/mortalidad. Por ello un mejor control y prevención de las complicaciones del Alo-TPH puede determinar una mejora en los rendimientos plaquetarios postransfusionales.

EVALUACIÓN DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE 360 CAMAS

PO-346

M.ª. Candela, A. Hurtado, E. Bernal, A. de Haro, M.ª. Cano, F. de la Cerda, A. López Rodríguez, A. Cascales, M.ª. Moreno, V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia

Una de las funciones del Comité Hospitalario de Transfusión es evaluar la práctica transfusional según los estándares y protocolos previamente establecidos. Desde el año 2007 contamos en el hospital con una guía de transfusión de componentes sanguíneos basada en la publicada por la SETS en el año 2006. Esta guía fue repartida por todos los servicios y se encuentra accesible en la red interna del hospital.

Objetivo: Valorar el cumplimiento de los estándares de la guía en la transfusión de concentrados hematíes (CH) en el Servicio de Urgencias (SU).

Pacientes y métodos: Se han analizado las transfusiones realizadas en el SU durante 3 meses (enero-marzo de 2010). Se ha estudiado la hemoglobina pretransfusional (Hb-pre), postransfusional (Hb-post), sexo, edad, número de CH transfundidos, motivo de la transfusión y diagnóstico. Para ello se revisaron todas las solicitudes de transfusión y la historia clínica de los pacientes transfundidos.

Resultados: Se transfundieron 70 pacientes (34 mujeres y 36 hombres), la mediana de la edad fue 74 (33-98). Se realizaron 73 transfusiones y el total de CH transfundidos fue de 184. La mediana de la Hb-pre fue 7.3 g/dl (3.5-11) y la Hb-post 9.4 g/dl (7.1-12), la mediana de CH transfundidos por cada transfusión 2 (1-7). Sólo en 5 pacientes la Hb pretransfusional fue mayor de 9 g/dl, presentando todos ellos hemorragia activa siendo grave en 4 casos. Los motivos de transfusión fueron la hemorragia en 26 pacientes y en 47 anemia. De los 47 pacientes con anemia, 25 presentaban ferropenia con microcitosis e hipocromía. De los 25 pacientes con anemia ferropénica, 13 eran mujeres y 12 hombres con una mediana de edad de 71 (39-90), la mediana de la Hb-pre fue 6.8 g/dl (3.5-8.7) y la Hb-post 9.3 g/dl (7.5-11.6), la mediana de los CH transfundidos por transfusión fue de 3 (2-4). Se analizaron otros factores añadidos para la indicación de la transfusión encontrando en 3 pacientes anemia sintomática, en 1 sangrado activo y en 3 una cifra de Hb-pre menor de 5 g/dl. En 18 pacientes no se detectó morbilidad añadida para requerir la transfusión de CH de forma urgente.

Conclusiones: Un dato importante destacado en este estudio, que posiblemente suceda en otros SU es la desviación detectada en los pacientes que presentan anemia ferropénica en los que se puede claramente reducir o impedir el número de CH transfundidos y, en los que esté indicado, estimular el tratamiento farmacológico sustitutivo. En vista a este estudio se ha realizado un protocolo para el tratamiento de los pacientes con anemia ferropénica grave en el SU para evitar la transfusión innecesaria en buena parte de esos pacientes.

EVALUACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE TRALI NOTIFICADAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

PO-347

N. García-León, M.ª. Fernández-Villalta, S. Martínez-González, M. Royg, A. Velasco, R. Vidal R

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: El TRALI se trata de una reacción transfusional con una tasa de mortalidad de entre 5% a 25%, que presenta dificultad para establecer su frecuencia real debido al desconocimiento por parte de los facultativos y su difícil diagnóstico.

Métodos: Se recogieron todas las notificaciones de reacciones transfusionales con sospecha de TRALI desde el 1999 hasta Enero del 2010. Basándose en los criterios establecidos por la "Canadian Consensus Conference Panel on TRALI" del 2005.

Resultados: Se recogieron un total de 18 casos con sospecha de TRALI, en los que todos presentaron disnea y desaturación brusca en relación con la transfusión. 4 (22,2%) fueron confirmados como TRALI mediante técnicas de citometría de flujo y de histocompatibilidad, realizadas por el Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid. En 9 casos (50%) los resultados no confirmaron el TRALI. En 5 casos (27,8%) no se pudo completar el estudio por diferentes motivos. Los pacientes presentaban una mediana de edad comprendida entre los 35 y los 55. 13 de éstos tenían antecedentes de enfermedad oncohematológica (77%) y de ellos 9 habían recibido tratamiento quimioterápico recientemente. 3 de los casos presentaban neutrófilos con cifras por debajo de 1000, 9 estaban inmunosuprimidos y los 6 restantes no presentaban ninguna alteración del sistema inmune. 4 de los casos de sospecha de TRALI necesitaron ventilación asistida e ingreso en UCI, 1 de ellos se confirmó mediante técnicas de laboratorio, mientras que los otros 3 presentaron un cuadro compatible pero no han podido ser confirmados. Como presentación clínica los 18 pacientes (100%) sufrieron un cuadro brusco de disnea con imagen radiológica compatible con edema agudo de pulmón sin datos de sobrecarga izquierda. Así mismo 6 de los pacientes (33,3%) presentaron también aumento de la temperatura y en otros 2 (11%) hipotensión. En los casos confirmados como TRALI el producto sanguíneo implicado fue en 2 casos (50%) plasma fresco congelado, en 1 caso (25%) concentrado de hematíes y en otro caso (25%) los síntomas aparecieron tras la transfusión de varios concentrados de hematíes y un pool de plaquetas. La notificación de los casos a lo largo de los años se realizó de la siguiente manera: 1 caso en 1999, 2000 y 2002, 3 en 2004 y 2005, 1 caso 2006 y 2008, y 4 en 2009. Y un caso en 2010 sólo hasta el mes de Enero.

Conclusión: El TRALI se trata de una reacción transfusional que puede llegar a ser mortal que puede presentarse relacionado con cualquier producto sanguíneo aunque es más frecuente con plaquetas o plasma y presenta una mayor incidencia en pacientes con enfermedad oncohematológica.

EVALUACIÓN Y MEJORA DE LA CUMPLIMENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TRANSFUSIÓN EN UN HOSPITAL DE 360 CAMAS

PO-348

M.ª. Candela¹, J.M. Muñoz Camarena², C. Sánchez Rodríguez², M.ª. L. Gil Broceño¹, N. Garitaonandia¹, J.M.ª. Martínez Sánchez¹, A. Hurtado¹, A. Rodríguez Murcia¹, J.J. Sánchez Blanco¹, V. Vicente¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. ²Servicio de Cirugía General. Servicio de Urología. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia

Según la ley 41/2002 de 14 de noviembre reguladora de la autonomía del paciente y el Real Decreto 1088/2005 de 16 de noviembre, el médico que establezca la indicación de transfusión deberá explicar al paciente los riesgos de la transfusión sanguínea y posteriormente solicitarle la conformidad mediante la firma del consentimiento informado para la transfusión (CIT).

Objetivo: Mediante este estudio, se pretende conocer el grado de cumplimentación del CIT en este Hospital y valorar el impacto de una actuación de mejora.

Pacientes y métodos: Se han analizado un total de 433 historias clínicas (HC) de pacientes transfundidos en los servicios (S.º) de Cirugía General, Urología, Medicina Interna y Urgencias entre julio y diciembre de 2008 (210 HC) y el mismo periodo de 2009 (223 HC). Se ha estudiado la existencia o no de CIT en la HC, considerando suficiente 1 CIT por ingreso del paciente y con fecha anterior a la de la transfusión. Entre estos dos estudios se realizaron varias actuaciones de mejora. Además en el año 2009 se ha revisado el grado de cumplimentación del documento, analizando los siguientes indicadores: correcta identificación del paciente, correcta identificación del médico responsable, firma del paciente y fecha de realización.

Resultados: En el año 2008 tenían CIT el 45.7% de las HC analizadas, después de la actuación en el año 2009 el porcentaje de HC con CIT era del 51.5%. Se ha producido una pequeña mejora pero la diferencia no es estadísticamente significativa. Analizando en detalle los datos del año 2009 se detectó que en los So quirúrgicos el porcentaje de pacientes con consentimiento informado era de 43% y en los no quirúrgicos de un 62% siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.003). Los datos en cuanto al grado de cumplimentación del documento son los siguientes: falta la etiqueta identificativa del paciente en el 7% de los CIT, incorrecta identificación del médico en el 92%, falta la firma del paciente en el 82% y la fecha en el 28%.

Conclusiones: Tras la actuación de mejora se observa una pequeña mejoría de los datos iniciales pero ha sido insuficiente. Aunque exista CIT, la cumplimentación es incorrecta en más del 90% de los documentos. Ante estos datos consideramos necesario aplicar un nuevo ciclo de mejora más enérgico. Existe una diferencia significativa en el grado de cumplimiento del CIT a favor de los servicios no quirúrgicos, esto puede deberse a que en los So quirúrgicos y en concreto en la cirugía programada, hay un desconocimiento sobre quién es el médico responsable del CIT.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN PARCIAL EN DREPANOCITOSIS COMO PREVENCIÓN DE CRISIS OCLUSIVA

PO-349

R. López Rodríguez, M. Yera Cobo, R. Garrido Ruiz, M. Sánchez Ramírez, M.C. Fernández Valle, M.V. Martín Reina
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Fundamentos: La complicación más frecuente y limitante para los pacientes diagnosticados de Drepanocitosis son las crisis vaso-oclusivas, que son producidas por el bloqueo de los vasos de menor calibre por la falciformación. Factores precipitantes como la hipoxia, deshidratación, acidosis e infecciones pueden ocasionar desde crisis dolorosas hasta accidentes cerebro-vasculares agudos, síndrome torácico agudo, priapismo etc. Dentro de las medidas de prevención y tratamiento de las crisis vaso-oclusivas se encuentran la realización de exanguinotransfusión parcial, con la intención de reducir la Hb S.

Material y métodos: Se recogen datos de dos pacientes diagnosticados en nuestro servicio de Drepanocitosis, analizando la incidencia de crisis vaso-oclusivas y la efectividad de la exanguinotransfusión parcial como medida preventiva de las mismas (2008-Mayo 2010). La indicación del procedimiento se basa en síntomas clínicos o niveles de hemoglobina S > 80% con/sin síntomas clínicos y cifras de hemoglobina < 9. La técnica de exanguinotransfusión parcial la realizamos por método manual, por imposibilidad técnica: Canalizamos un acceso venoso para extracción de un volumen de sangre total y otra vía para la reposición con hematies, en la misma cuantía. En pacientes pediátricos, si es posible, se realiza este procedimiento a través de una sola vía periférica (llave de 3 vías).

Resultados: Caso 1: Mujer, procedente del Congo, diagnosticada a los 7 años de Alfa-talasemia homocigota y Drepanocitosis, por microinfartos cerebrales. En tratamiento con Ácido fólico. Caso 2: Mujer, procedente de Brasil, diagnosticada a los 15 años de Drepanocitosis. No ha tenido complicaciones neurológicas ni cardiológicas. En tratamiento con Ácido fólico. De sus antecedentes destaca una gestación a término. Ver tabla adjunta.

Se objetivaron descensos de Hb S por exanguinotransfusión parcial del 20-30% siendo bien toleradas por los pacientes y con percepción subjetiva de mejoría.

Conclusiones: 1. La exanguinotransfusión es un método eficaz como alternativa en el manejo y prevención de las crisis dolorosas en pacientes con drepanocitosis. 2. En nuestra serie, aunque es escasa, debido al corto período de seguimiento, parece observarse un descenso del número de crisis, con estabilización de los niveles de hemoglobina. 3. El uso de esta técnica no se ha correlacionado con la aparición de complicaciones y efectos adversos.

| | Parámetros | Caso 1 (*) | Caso 2 (**) |
|------|--|-------------------|-------------------|
| 2008 | Nº exanguino/año | 4 | 1 |
| | Nº crisis dolorosas/año | 3 | 4 |
| | Niveles medios de Hb S pre-procedimiento | 69,57 (55,5-85,9) | 85,6 |
| 2009 | Nº exanguino/año | 1 | 2 |
| | Nº crisis dolorosas/año | 1 | 1 |
| | Niveles medios de Hb S pre-procedimiento | 74,68 (66-85,1) | 78,7 (62,4-85,7) |
| 2010 | Nº exanguino/año | 1 | 1 |
| | Nº crisis dolorosas/año | 1 | 1 |
| | Niveles medios de Hb S pre-procedimiento | 84,3 (83,4-85,2) | 68,55 (59,5-81,2) |

INCREMENTO DEL CONSUMO DE HEMODERIVADOS HOSPITALARIOS COINCIDIENDO CON LA IMPLANTACIÓN DE LA LEUCODEPLECIÓN UNIVERSAL Y LAS ALERTAS DE SEGURIDAD DE LA EPO

PO-351

J.A. García-Erce^{1,2}, J. Cuenca^{1,2}, A. Borque¹, C. Sierra Aisa¹, A. Iborra Muñoz¹, M. Abío Calvete¹, M. Guillén Gómez¹, I. Parra¹, L. Costilla¹, M. Muñoz^{1,2,3}
¹Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²GIEMSA. Universidad de Málaga. ³AWGE

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. En ocasiones, algunas medidas incorporadas para aumentar su seguridad no son coste-efectiva, y ampliamente criticadas como la inactivación con azul de metileno del plasma o la leucodepleción universal (LDU). Recientemente se ha publicado la objetivación del incremento del consumo de CH coincidiendo con la implantación de la LDU en España.

Objetivo: Revisar el consumo de hemoderivados en un centro hospitalario de nivel IV con 1300 camas antes y después de la implantación de la LDU en nuestra región con la apertura del Centro de Transfusión y el cierre de nuestro Banco de Sangre hospitalario en Septiembre 2006. Analizar los datos oficiales sobre la actividad médica y quirúrgica de nuestro centro y compararlo con lo ocurrido en España (1997-2007). Analizar la evolución del consumo en los Servicios de Hematología y Oncología Médica de nuestro hospital.

Método: Los datos se obtuvieron a partir del programa informático del Centro de Donación (Net Gold Bank, Izaasa SA), de las memorias oficiales del centro e información de consumo de fármacos del Servicio de Farmacia.

Resultados: En la siguiente Tabla se puede observar la evolución del consumo de hemoderivados en nuestro centro en los tres períodos anuales pre y post de la LDU. Se puede observar una inversión en la tendencia del consumo global de hemoderivados experimentado en los cinco años previos con un incremento global del consumo de casi todos los productos plaquetarios y hematínicos. En los últimos tres años el consumo de los servicios estudiados han incrementado un 23%.

Comentarios: Coincidiendo con los datos publicados del incremento de la transfusión en España en nuestro centro hemos experimentado un incremento significativo tanto en cifras absolutas, como el volumen por paciente transfundido (de 3,69 U a 4,21 U de media). La aparición de la alerta sobre la seguridad de la EPO ha podido influir en el incremento del consumo. Son necesarios estudios multicéntricos prospectivos para confirmar ambas hipótesis.

FACTORES DE RIESGO PREDICTORES DE TRASFUSIÓN EN NEFRECTOMÍA

PO-350

E. Carceller Tejedor¹, M.A. Suárez Broto¹, R. Espílez Ortiz¹, Á. García de Jalón Martínez¹, L.A. Rioja Sanz¹, C. Sierra Aisa², Á. Borque¹, J.A. García Erce²

¹Cátedra de Urología. ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: En una reciente auditoría hemos objetivado que el 32,2% de los pacientes sometidos a nefrectomía en nuestro centro reciben al menos una transfusión sanguínea alogénica (TSA). Con esos datos consideramos necesaria la implantación de un programa de ahorro de sangre tal como tenemos establecido en las prostatectomías radicales.

Objetivos: Identificar factores predictores de riesgo de TSA para la correcta selección de los pacientes que se van a beneficiar de dicho programa de ahorro.

Material y métodos: Hemos revisado retrospectivamente todas las nefrectomías realizadas durante 4 años en un centro de referencia urológica. Hemos realizado un análisis univariante y multivariante de las variables consideradas (según bibliografía internacional), intentando objetivar diferencias entre el grupo de trasfundidos frente al no trasfundido.

Resultados: Entre enero 2006 y diciembre 2009 se realizaron un 204 nefrectomías (solo tenemos datos de trasfusión de 199). El análisis univariante se recoge en la Tabla 1. Otras variables analizadas no mostraron diferencias significativas: edad, sexo, índice de masa corporal, fumador, ECOG, síntomas, lado, ubicación y tipo afectación (tumor), monorenal, características TAC, A. Patológica, tipo y abordaje cirugía, experiencia cirujano y suprarrenallectomía.

Comentarios: Creemos necesario un modelo predictivo que identifique pacientes que se beneficiarán de las alternativas a la TSA. La hemoglobina preoperatoria es la única variable predictora de TSA sobre la que podemos actuar. Ante nuestra alta tasa de trasfusión convenida implantar un programa de autotrasfusión predeposito. Es necesario conseguir un diagnóstico precoz y técnicas quirúrgicas menos hemorragicas.

| Variables cuantitativas: | Transfusión (%) | No transfusión (%) | p |
|---------------------------|---|--|--------|
| Hemoglobina preop.(g/dl) | No Sí | 14,0(13,0-15,3) 12,2(10,8-13,5) | <0,001 |
| Tamaño tumor TAC(cm) | No Sí | 4,5(2,9-7,0) 5,8(3,3-10,5) | 0,032 |
| Diámetro mayor A Pat.(cm) | No Sí | 4,5(3,2-6,6) 5,2(3,7-12,1) | 0,04 |
| Variables cualitativas: | Transfusión (%) | No transfusión (%) | p |
| Sdr. constitucional | 59(30,4%) 5(100%) | 135(69,6%) 0(0%) | 0,001 |
| Adenopatías TAC | 27(22,7%) 20(66,7%) | 92(77,3%) 10(33,3%) | <0,001 |
| Necrosis TAC | 45(28,8%) 8(61,5%) | 111(71,2%) 5(38,5%) | 0,015 |
| Estadio patológico | 13(24,1%) 10(25,6%) 9(39,1%) 7(46,7%) 3(75,0%) 3(100%) | 41(75,9%) 29(74,4%) 14(60,9%) 8(53,3%) 1(25%) 0(0%) | 0,016 |
| Metástasis Dx | 34(30,1%) 3(30%) 8(66,7%) | 79(69,9%) 7(70%) 4(33,3%) | 0,037 |
| AP sarcomatoides | 41(32,8%) 7(63,6%) | 84(67,2%) 4(36,4%) | 0,04 |
| Tto adyuvante | 34(28,6%) 9(100%) | 85(71,4%) 0(0%) | <0,01 |

MÁNEJO DE GESTANTE PORTADORA DE anti-Tj(A) (anti-PP1PK)

PO-352

A. Tolosa Muñoz, A. Páccios Álvarez, A. Abad, R. Ferrer
Servicio de Hematología. Hospital de Dénia (Marina Salud).
Agència Valenciana de la Salut

La existencia de un aloanti-Tj(a) es una situación extremadamente rara, ya que se da en sujetos con fenotipo eritrocitario Tj(a) (PP1Pk) negativos (1/200000) que habitualmente desarrollan el anticuerpo de forma natural. Se relaciona con la presencia de abortos de repetición en el 1.º y 2.º trimestre de la gestación (50-70%), con enfermedad hemolítica del recién nacido y con reacciones transfusionales hemolíticas severas.

Presentamos el manejo de una gestante de 27 semanas en la que se detectó un anti-Tja, con historia de una gestación a término anterior sin datos de hemólisis en el recién nacido. Historia obstétrica de un aborto de primer trimestre. Estudio inmunohematológico

Hematies:
Gupo A, RhoD: negativo
Fenotipo eritrocitario:
M+N+S-s+P1-D-C-c+E-e+Lu(b+)-K-Kp(b+)-Js(b+)-Le(a-b)-Fy (a+b+)
Fenotipo eritrocitario extendido:
I+Co(a+)-Di(b+)-Jr(a+)-Vel+ Tj(a-)

Suero: Se detecta aloanticuerpo anti-Tj(a), a título de naturaleza IgG (1:16) e IgM (1:32) con actividad hemolítica a título 1/8. Se descarta la coexistencia de otros aloanticuerpos clínicamente significativos. Enfrentamos suero a hematies de su marido y su hijo anterior con resultado de hemólisis en salina y en coombs, ambos Tj(a+).

Se realizó control obstétrico de alto riesgo con determinación periódica del pico de velocidad media de la arteria cerebral media y maduración fetal a partir de la semana 29. Ya que el estudio funcional del anticuerpo mediante quimioluminiscencia era positivo decidimos la administración de IgIV a altas dosis (1g/kg peso x 2 días).

Estudiamos a los hermanos de la paciente, siendo uno de ellos PP1Pk negativo por lo que realizamos extracción de dos unidades de concentrado de hematies para disponer de ellos en caso de requerirlos para la paciente o bien para el recién nacido si fuera necesaria exanguinotransfusión. En la gestante se desestimó la autodonación por pequeña superficie corporal.

En la semana 36 se realizó inducción del parto obteniéndose un recién nacido varón de características normales, coombs directo negativo, Tja positivo, en el que no se detectaron datos de hemólisis.

Describimos las características del caso, revisamos la literatura y planteamos las diferentes pautas de actuación y posibilidades terapéuticas.

RECAMBIO HEMÁTICO PREOPERATORIO EN PACIENTE HOMOCIGOTA DE ANEMIA FALCIFORME. NECESIDAD DE PROTOCOLO CLÍNICO

PO-353

M. Abio, A. Iborra, C. Sierra, M. Guillén, A. Godoy, N. Padrón, J.J. Gimeno, M.T. Cortés, D. Rubio-Félix, J.A. García Erce
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La exanguinotransfusión ha mostrado su utilidad en pacientes con anemia falciforme en el tratamiento de procesos agudos como el síndrome torácico, crisis de dolor agudo, priapismo o ACV y en casos de preparación para procedimientos de cirugía mayor con anestesia general.

Caso clínico: Mujer oriunda de Camerún, diagnosticada de anemia falciforme homocigota de hemoglobina (Hb) S, con antecedentes de episodios de crisis vasooclusiva, e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Estuvo bajo tratamiento con hidroxiurea (actualmente suspendido por escasa efectividad). Es remitida a consulta porque va a ser sometida a cirugía de "acortamiento de extremidad inferior" en septiembre de 2008, tras asumir los riesgos que conlleva. Es informada acerca de la necesidad de realizar protocolo de exanguinotransfusión o politransfusión profiláctica para reducir el porcentaje de Hb S en tomo a 30%, mantener Hb alrededor de 10 g/dL, buena oxigenación e hidratación; firma el consentimiento informado. Se procede a realizar estudio previo al proceso: análisis serológico, analítica completa, cuantificación de Hb S y F y fenotipado extendido. Se solicitan al Centro Regional 6 CH fenotípicamente idénticos a la paciente y con <10 días de antigüedad. Fenotipaje hemáticas paciente: Grupo B, Rh D+ C+ E+ c+ e+, M+ N+, S- s+, K- k-, Fya- Fyb-, Jka+ Jkb-. ESCRUTINIO de anticuerpos negativo y prueba cruzada compatible. Edad: 24 años. Talla: 170 cm. Peso: 67 Kg. Volemia: 4143 mL. Se estimó gracias a la fórmula clásica el volumen a sustituir, con el objetivo de obtener Hb>10 g/dL y HbS<40% con reposición 100% sin devolución final, con el programa de RH de la Cobe Espectra®. Se realiza exanguinotransfusión, con valores a fin del proceso: tiempo 69 min; balance 100%; anticoagulante 211 mL; vol entrada 2738 mL; vol plasma 1744 mL; vol reposición 1548 mL. Valores de hemograma y Hb S pre y post recambio hemático: tabla 1. El proceso se llevó a cabo sin incidentes y buena tolerancia.

Comentarios: 1. El recambio hemático, es un procedimiento complejo y requiere un control exhaustivo por el personal implicado. En nuestro caso no hubo complicaciones relevantes, y se consiguió en una sesión la preparación correcta de la paciente para la cirugía. 2. Creemos que es fundamental la selección de hemoderivados adecuados: <10 días, fenotípicamente idénticos al paciente e incluso irradiados. En este punto pueden aparecer dificultades, dada la etnia de la mayoría de los pacientes, y se debe recurrir al fenotipo más idéntico posible. 3. En próximas fechas la paciente va a ser sometida a un nuevo proceso con Cobe Optia® y equipo común de Recambio Plasmático, con la ventaja que reportaremos.

SÍNDROME DE HIPERHEMÓLISIS DE REPETICIÓN EN MUJER SANA PORTADORA DE BETATALASEMIA. TRANSFUNDIDA EN DOS OCASIONES TRAS HÉMORRAGIA AGUDA

PO-355

M.ªÁ. Correa, G.D. Méndez, I. Sánchez, V. Rubio, R. Romero
Servicio de Hematología. Hospital de Jerez de la Frontera. Jerez (Cádiz)

Las reacciones transfusionales hemolíticas retardadas (RTHR) pueden manifestarse con hiperhemólisis, que es una complicación grave de la transfusión (Tx). Se caracteriza por anemia severa y persistente con cifra de hemoglobina (Hb) por debajo del valor pretransfusional y signos de hemólisis intravascular, que acontece aproximadamente una semana después de una Tx de hematies. Se ha descrito en pacientes con drepanocitosis, pero también en talasemia mayor, mielofibrosis y anemia de trastornos crónicos. Presentamos el caso de una mujer con β-talasemia menor, que por hemorragia aguda requiere Tx en 2 ocasiones y presenta en ambas RTHR con hiperhemólisis.

Caso clínico: Mujer de 47 años, diagnosticada de β talasemia heterocigota. 5 gestaciones. No Txs previas. En 1999, tras accidente de tráfico ingresa en otro hospital con politraumatismo. Recibe múltiples Txs de hematies. El escaso rendimiento y datos de hemólisis motivan consulta a Hematología. Se diagnostica de RTHR por anti-S Las Txs siguientes, con hematies S-, se acompañan de fiebre, colúria y nulo rendimiento, descendiendo la Hb a 4.5 g/dl. Se diagnostica de anemia hemolítica inmune e inicia tratamiento esteroideo. Dos meses después la Hb era 12.1 g/dl, el test de Coombs directo (TCD) negativo y se identifican: anti-E y anti-K. En 2007, antes de una intervención solicitan pruebas de compatibilidad. La Hb era 12.4 g/dl y la LDH 207 U/L. El estudio muestra: grupo A+, fenotipo Rh: C+, c+, E- e+. EAI positivo, IAI: anti-E y anti-Leb, y TCD negativo. Se interviene sin complicaciones. 24 horas después la Hb era 6.6 g/dl y la ecografía muestra colección líquida en cavidad abdominal. Se reinterviene y antes se transfunden 2 concentrados de hematies (S-, E-, K- y Leb-) sin complicaciones. La Hb posTx es 8.4 g/dl. A los 8 días de la Tx, presenta fiebre, ictericia y colúria. La Hb es 6.6 gr/dl, LDH 1161 U/L. Bilirrubina 3 mg/dl, haptoglobina 0. Reticulocitos (no corregidos) 3.8% y TCD +. Estudio inmunohematológico: grupo A+, TCD + (IgG y C 3d). EAI positivo, IAI: anti-E, anti-Leb y anti-Fya. Se realiza elución. Estudio eluido: anti-Fya. Fenotipo eritrocitario: K-Fya-Fyb+Jka+Jkb+S-s+. Se diagnostica RTHR por anti-Fya. En los días siguientes, persiste la fiebre, y la Hb continúa bajando. 18 días después de la Tx la Hb era 4.5 g/dl. Ante la sospecha de hiperhemólisis, se decide no transfundir e iniciar tratamiento corticoideo. Dos días más tarde presenta mejoría clínica, desaparece la fiebre y comienza a subir la Hb. Una semana después es dada de alta con 7.3 g/dl de Hb. Dos semanas después la Hb era 11.2 g/dl.

Comentario: Las RTHR con hiperhemólisis, al parecer, no son infrecuentes en pacientes diagnosticados de drepanocitosis o β-talasemia mayor politransfundidos. No hemos encontrado referencias bibliográficas de este síndrome en portadores de β-talasemia, transfundidos por otros motivos. Diagnosticarlo pronto es importante para evitar las Txs de hematies, que exacerban la hemólisis, y para comenzar tratamiento inmunosupresor.

SEGUIMIENTO DEL ESCRUTINIO DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN MUESTRAS DE ANTICUERPOS IRREGULARES NO IDENTIFICABLES

PO-354

E. Carretero López, M.S. Infante, C. Falero Ruiz, L. Bento de Miguel, I. González-Gascón y Marín, A. Pérez Corral, J. Anguita Velasco, J.L. Díez-Martín
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La detección e identificación de anticuerpos irregulares (AI) es imprescindible para el funcionamiento correcto y eficaz de un banco de sangre. Sin embargo, en un porcentaje de estudios con un escrutinio de anticuerpos irregulares EAI positivo no se llegan a identificar los AI responsables. El objetivo de este estudio fue identificar el número de muestras con EAI positivo en las que no se encuentran AI, cuantificar la proporción que suponen del total analizadas y realizar su seguimiento para comprobar si finalmente se identificó (AI) y cuantas determinaciones fueron necesarias para conseguirlo.

Métodos: Se recogió los EAI positivos en 438 pacientes entre los años 2008 y 2010. A todos los pacientes se les realizó EAI con tres células en tarjeta. En aquellos en los que resultó positivo se procedió a su identificación mediante combinación de hasta tres paneles comerciales de 11 células; la mayoría con la técnica en tarjeta y en ocasiones realizando estudio en tubo con medio salino, albuminoideo, y suero Coombs poliespecífico. En 386/438 (88%) se identificaron AI, (dos AI distintos en 25/386). En 52/438 (11%) no se identificaron AI, en 27 por una panaglutinina y en 25 por resultados no concluyentes en el EAI. Con técnicas de disociación e inmunoadsorción en caso de las panaglutininas y realizando nuevos EAI en los pacientes en los que no se identificaron AI se intentaron identificar los AI responsables.

Resultados: En el grupo de los pacientes con panaglutinina, ambos AI se identificaron en pacientes politransfundidos. De los pacientes con AI no identificado tres de los anticuerpos se relacionaron con inmunización materno-fetal, uno con una vacuna anti-D y el resto con politransfusiones.

Conclusiones: Un porcentaje de EAI positivos en esta serie (10%) no logró identificar el AI responsable con técnicas inmunohematológicas de rutina. Por ese motivo, fue necesario realizar entre 1 y 3 veces el EAI en casos de AI no identificados y técnicas disociación y adsorción en las panaglutininas para identificar el AI. De los AI finalmente identificados, 7 tienen significación clínica, uno puede tenerla en raras ocasiones y otro carecía de relevancia clínica. El seguimiento de los EAI positivos en los que no se identifica AI en una primera determinación debe ser considerado con el fin de evitar potenciales reacciones transfusionales y EHRN.

| VALORES | Hb (g/dL) | Hto (%) | Plaquetas (x 10 ⁹ /L) | Hb S (%) | Hb F (%) |
|---------------|-----------|---------|----------------------------------|----------|----------|
| PRE | 9,8 | 25 | 349 | 84,2 | 3,6 |
| RECAMBIO POST | 11,1 | 31,5 | 189 | 38,5 | 3,2 |

TEST DE KLEIHEUER-BETKE: IMPORTANCIA ANTE UNA TRANSFUSIÓN FETOMATERNA MASIVA

PO-356

C. Sierra Aisa, M. Abio Calvete, A. Iborra Muñoz, M. Guillén Gómez, N. Padrón, A. Godoy Molias, B. Soria Santabábara, J.A. García Erce, J. Gimeno, D. Rubio Félix
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Fundamentos: Transfusión fetomaterna (TFM): paso de eritrocitos fetales a circulación materna. En 40-50% de gestaciones normales durante el final de la gestación, secundaria a lesiones microscópicas placentarias. 98%, hemorragia < 0.1 ml². TFM masiva: pérdida > 150 ml de sangre fetal o 50% de volemia. Frecuencia 0.09-0.45% de todas las gestaciones y constituye una complicación con elevada morbilidad y mortalidad fetal.

Paciente: Secundigesta 34 años, controlada en el servicio de Inmunohematología Materno-fetal para profilaxis de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (RN). Grupo sanguíneo (ORh positivo, fenotipo D+C+E-c-; genotipo RhDCe/dce(R1r), Coombs Directo negativo, LDH normal y resto de parámetros de hemólisis negativos. En periférica: Segmentados 57, Eosinófilos 6, Monos 4, Linfocitos 24, Metamielocitos 4, Mielocitos 4, Blastos 1 y Eritroblastos 34. El tratamiento inicial se basa en transfusión de concentrados de hematies (CH) tras canalización de vena umbilical. Se inicia perfusión sanguínea a 20 cc/kg/1 hora y se pauta fluidoterapia y antibioterapia. Preciso transfusión de 3CH, 3 alícuotas de PFC y una alícuota de plaquetas. A las pocas horas, mejoría paulatina de síntomas, estado general y coloración sanrosada. RN isogrupo e isoRh con la madre y Coombs directo del neonato e indirecto de la madre negativo. El Test de Kleiheuer-Betke, contabilizó existencia de hematies fetales en sangre materna (60 por mil). El diagnóstico con estos datos es de TFM masiva. 12 días tras parto, pudo ser alta con Hb 16.5 g/dL, Hto46%, fórmula leucocitaria y hemostasia sin alteraciones.

Conclusiones: La TFM es una entidad rara, con alta mortalidad y etiología desconocida. Signos orientativos: disminución de movimientos fetales y registro cardiotocográfico anormal. Test Kleiheuer-Betke positivo en sangre materna (>5% HbF), establece el diagnóstico de certeza. Como tratamiento en feto prematuro, transfusión intrauterina y, si madurez fetal, finalización de la gestación. En este caso, alerta ante la posibilidad de requerir soporte transfusional urgente.

TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA LA TRANSFUSIÓN EN LAS PETICIONES URGENTES DE 45 MINUTOS. IMPACTO DEL TURNO ENFERMERÍA, MES Y PERSONAL TRANSFUNDIDOR

PO-357

M. Díaz Sánchez, Á. Forteza Coscojuela, A. Gutiérrez García, J. Martínez-Serra, C. Truyvols Juan, S. Melián García, T. Lirón Sánchez, T. Navarro Febrer, J. Besalduch Vidal
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Introducción y objetivos: En el contexto del sistema de gestión de calidad (SGC) en nuestro servicio de transfusión (ST) uno de los indicadores de calidad propuestos fue estudiar el tiempo transcurrido entre el registro de la petición urgente de 45 minutos y el inicio de la misma.

Material y métodos: Se revisaron el total de peticiones de 45 minutos del año 2009 llevadas a cabo por un equipo de 31 enfermeros/as del ST. 5 de las personas sólo transfundieron un total de 11 CH por lo que fueron excluidos del análisis de regresión. Se elaboró un score en función del tiempo transcurrido hasta la transfusión: 5 puntos si se realizó en 45 minutos, disminuyendo 1 punto por cada 15 minutos de retraso acumulado. Se analizó el impacto del turno de enfermería (mañana, tarde, noche), factor humano (enfermero-a transfundidora) y mes en dicho score. El análisis estadístico se hizo con el paquete SPSS, aplicando tests no paramétricos en el análisis univariante y regresión lineal en el multivariante.

Resultados: Durante el año 2009 se realizaron 1355 peticiones de CH urgentes de 45 minutos, sobre un total de 12.552 (9,26%) transfusiones. De las 1355 transfusiones urgentes, 413 (30%) fueron efectuadas dentro de los 45 minutos (score 5), 294 (22%) entre los 45-60 minutos (score 4), 212 (16%) entre los 60-75 minutos (score 3), 210 (15%), entre 1h 15-1h 30 minutos (score 2), 226 (17%) el tiempo superó la hora y media (score 1). No hubo diferencias mensuales en el no de transfusiones (rango de 105-120, media 112,91). Si hubo diferencias (χ^2 p 0,000) en el no de transfusiones realizadas por turnos de trabajo: 323 en el de noche (23,83%), 620 (45,75%) en el de mañana, 412 (30,40%) en el de tarde. Hubo diferencias (χ^2 p 0,000) en el no de transfusiones por persona transfundidora (rango 1-117, media 33,70), si bien 5 personas transfundieron un total de 11 ocasiones. Hubo diferencias significativas (ANOVA p<0,00) en el score de puntuación en función de los turnos de enfermería (Noche: 3,83±1,29, Mañana 3,05±1,5, Tarde 3,39±1,43). No hubo diferencias significativas en el score de puntuación en función de las personas que transfundieron (rango 2,81-3,86, Test Scheffé, p 0,996). El análisis de regresión lineal puso de manifiesto el impacto del turno de enfermería (0,000), mes (p 0,024) pero no de la persona transfundidora (p 0,13) en el score (tiempo transcurrido hasta la transfusión).

Conclusiones: En 2009, 9% de las transfusiones fueron urgentes (45 minutos. 40% se realizaron en 45 minutos; 22% se retrasaron 15 minutos y 16% 30 minutos. El turno de trabajo y el mes influyeron en el tiempo de transfusión, no la persona transfundidora. No puede excluirse posibles sesgos en el grado de urgencia, afectando negativamente al porcentaje de peticiones transfundidas a tiempo. A la luz de los resultados, esperamos llegar a un 80% de transfusiones dentro de plazo en 2010.

Bibliografía: 1. Mc Cullough Jeffrey. The role of physicians in blood centers. Transfusion 2006;46:854-861. 2. Council of Europe Publishing. Guide to preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R(95)15, 11a edición, Estrasburg, Europa, 2005, pp 19-30.

USO DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS Y PLASMA FRESCO CONGELADO EN UN HOSPITAL DE CONSUMO MEDIO

PO-359

A. Pereda Vicandi, M.I. Pujana Zaldegi, M.A. Achaerandio López, B. Aguirrezabal García de Cortázar, J. Moreno Morillo, I. Sáez de Castillo Sedano, A. López Bardeci
Servicio de Hematología. Hospital Santiago. Vitoria-Gasteiz

Objetivos: Nos propusimos valorar la adecuación de la transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado (PFC) en un hospital como el nuestro sin unidad de oncohematología ni trasplantes distinguiendo entre las unidades transfundidas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en otros Servicios.

Material y método: Se seleccionaron al azar receptores que recibieron unidades de plaquetas (n=79) o unidades de PFC (n=54) durante los años 2008 y 09. Se realizó una revisión retrospectiva de sus H clínicas, analíticas pre y posttransfusionales, motivos que justificaban la transfusión, momento en que se realizaba y cantidad transfundida. De acuerdo con todos estos datos y los criterios de la Guía de la SETS y la guía de transfusión intrahospitalaria, se calificaron las transfusiones como adecuadas, de dudosa adecuación e inadecuadas. Utilizando tablas de contingencia (mediante Chi cuadrado) y comparación de porcentajes se investigó la existencia de diferencias estadísticas significativas en adecuación transfusional entre unidades de plaquetas y PFC transfundidas en UCI (n= 44 y n=26, respectivamente) y en resto de servicios (n=35 y n=28).

Resultados: En UCI el 70.4% (31/44) de las transfusiones de plaquetas fueron apropiadas, el 13.7% (6/44) de dudosa adecuación y un 15.9% (7/44) claramente inapropiadas. En el resto de Servicios la transfusión de plaquetas fue apropiada en el 17.1% (6/35), dudosa en 42.8% (15/35) e inadecuada en 40% (14/35). El análisis estadístico de los datos mostró una diferencia significativa (p<0.0001) en el número de transfusiones adecuadas entre la UCI y el resto de Servicios. Así en UCI se transfundieron las unidades de plaquetas con una diferencia de transfusión correctamente realizada con respecto al resto de unidades que oscilaba entre un 19.35% al 43.85% mejor (IC95%). En el caso de las unidades de PFC las transfusiones apropiadas en la UCI fueron el 65.4% (17/26), dudosas el 15.4% (4/26) e inadecuadas el 19.2% (5/26). En el resto de Servicios fueron respectivamente el 64.3% (18/28), el 10.7% (3/28) y el 25% (7/28). En el análisis estadístico no se observaron diferencias de adecuación entre UCI y resto de Servicios (p=0.8).

Conclusión: Se detecta una diferencia significativa en la apropiada transfusión de plaquetas entre UCI y resto de Servicios. Un aumento de la muestra y un análisis más pormenorizado según los diferentes Servicios nos podría identificar aquellas Unidades con peores tasas de adecuación y más susceptibles al desarrollo de acciones de mejora. Por otra parte, no hemos encontrado diferencias en la transfusión del PFC. Finalmente, independientemente de las diferencias entre Unidades, en todas ellas es mejorable la adecuación de las transfusiones.

TRASFUSIÓN SANGUÍNEA ALOGÉNICA EN NEFRECTOMÍAS. ¿JUSTIFICA LA BÚSQUEDA DE ALTERNATIVAS?

PO-358

M.Á. Suárez Broto, E. Carceller Tejedor, R. Espílez Ortiz, Á. García de Jalón Martínez, L.Á. Rioja Sanz, C. Sierra Aisa', Á. Borque, J.A. García Erce'
Cátedra de Urología. 'Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La transfusión sanguínea alogénica (TSA) supone un importante consumo de recursos sanitarios y conlleva efectos secundarios. La necesidad de reservar sangre ante índices trasfusionales mayores del 10% y la escasez de donaciones acarrea, muchas veces, la suspensión del programa quirúrgico en nuestra región con su trastorno organizativo y familiar.

Objetivos: Conocer el consumo de TSA (porcentaje transfundidos y volumen) en pacientes sometidos a nefrectomía en nuestro centro sanitario y valorar el desarrollo de un protocolo clínico basado en alternativas trasfusionales.

Material y métodos: Hemos revisado retrospectivamente todas las nefrectomías realizadas durante cuatro años en un centro de referencia urológica. Hemos analizado la tasa de TSA según una serie de posibles factores de riesgo (demográficas, clínicas, histológicas y quirúrgicas).

Resultados: Entre enero 2006 y diciembre 2009 se realizaron un total de 204 nefrectomías. Tenemos datos de transfusión de 199. El tasa trasfusional fue 32,2% (64/199). Las variables estudiadas se recogen en la Tabla I. La mediana de estancia de los pacientes transfundidos fue 8 días frente a 7 de los no transfundidos. La mediana de unidades de concentrados de hematies transfundidos fue 2 (rango 1-16) siendo 1 unidad en 17 pacientes (26,5%).

Comentarios: Nuestra tasa de transfusión del 32,2%, con una mayor estancia hospitalaria de los transfundidos, sí justificaría poner en marcha un programa de ahorro de sangre tal como tenemos establecido en las prostatectomías radicuales. Habrá que valorar qué alternativa(s) trasfusional(es) (programa de autotrasfusión pre-depósito, hierro v.o./i.v. ambulatorio y/o EPO). Conviene realizar un estudio para identificar los pacientes con mayor riesgo transfusional para ofertar sólo a éstos el programa.

| | N | % |
|---------------------|-----|-------|
| Fecha cirugía | 46 | 32,6% |
| -2006 | 47 | 44,7% |
| -2007 | 46 | 21,7% |
| -2008 | 60 | 30,0% |
| -2009 | | |
| Sexo-Mujer | 93 | 31,2% |
| -Varón | 106 | 33,0% |
| Cirugía | 130 | 35,4% |
| -Radical | 53 | 20,7% |
| -Parcial | 16 | 43,8% |
| -Simple | | |
| Vía acceso | 31 | 25,8% |
| -Laparoscópica | 39 | 32,9% |
| -Lumbotomía | 33 | 37,7% |
| -Subcostal | 8 | 62,5% |
| -Iliacofreno | | |
| Lado | 90 | 27,8% |
| -Derecho | 109 | 35,8% |
| -Izquierdo | | |
| Suprarrenallectomía | 63 | 36,5% |
| -Sí | 33 | 28,2% |
| -No | | |
| Cirujano | 101 | 40,5% |
| -Senior | 59 | 23,7% |
| -Intermedio | 35 | 22,8% |
| -Junior | | |
| Ubicación Tumor | 57 | 24,5% |
| -Polo superior | 50 | 32,0% |
| -Mesorrenal | 45 | 26,8% |
| -Polo inferior | 17 | 64,7% |
| -Gran masa | | |
| Mortología Im | 144 | 30,5% |
| TAC -Sólido | 11 | 21,4% |
| -Quístico | 12 | 50% |
| -Mixto | | |
| -Necrótico | 3 | 33,3% |

VALORACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE UN COMITÉ HOSPITALARIO DE TRANSFUSIÓN DURANTE UN PERIODO DE DOS AÑOS

PO-360

C. Fernández Álvarez, E. González García, A.P. González Rodríguez, M.L. Paramio Paramio, J. Peñalba Maqueda, A. Lozano Vázquez, A. Álvarez Salgado, R. García Panjul, A. Hevia Méndez, A. Carrocera Cabal, O. Rodríguez Maroto, D. Díaz González, B. Ordóñez Fe'
Hospital de Cabueñes. Gijón. 'Centro Comunitario de Sangre y Tejidos

Fundamentos y objetivos: Valorar la opinión y el posible impacto sobre la práctica clínica de las intervenciones realizadas por el Comité Hospitalario de Transfusión durante un periodo de dos años en un Hospital Docente de 500 camas.

Métodos: Durante el periodo 2008-2010 el Comité de Transfusión de nuestro Hospital ha desarrollado las siguientes acciones e intervenciones con los Servicios Clínicos: 1. Actualización de documento de consentimiento informado; 2. Actualización y edición de la Guía de Uso de componentes sanguíneos y plasmaderivados; 3. Actualización y edición de la Guía de diagnóstico y tratamiento de la reacción transfusional; 4. Edición y distribución de todos los documentos en formato papel y soporte electrónico (Intranet), en el caso del formato papel entrega de una carpeta especial serigrafada con el nombre y logo del Comité; 5. Envío de Guía resumida de bolsillo a cada facultativo; 6. Charlas informativas en cada Servicio; 7. Sesión general hospitalaria dentro del programa de la Comisión de Formación Continuada. Para conocer la opinión de los facultativos de los diferentes Servicios en 2010 se distribuyó una encuesta con 7 preguntas (se describen en Resultados), con un rango de puntuación de 0 a 10 (pésimo-excelente).

Resultados: Se distribuyeron 300 encuestas y se obtuvieron 91 respuestas (33,3%); 45 correspondían a facultativos de Servicios Médicos, 34 a Quirúrgicos y 12 no identificados. Las valoraciones medias y los rangos fueron: 1. Conocimiento de la Guía de Uso 6.04 (0-10); 2. Disponibilidad de la Guía 7.35 (1-10); 3. Utilidad de la Guía 7.31 (2-10) 4. Actividades realizadas para la difusión de la Guía 6.98 (0-10); 5. Conocimiento del Consentimiento informado 7.41 (0-10); 6. Disponibilidad del documento de consentimiento 7.07 (0-10); 7. Utilización del consentimiento 6.53 (0-10). La nota media global fue de 7. Si analizamos por separado las respuestas de los Servicios Médicos y Quirúrgicos la valoración de estos últimos fue inferior con una nota global de 6.66 frente a 7.41, destacando los peores resultados del Conocimiento de la Guía con 5.61 y el Uso del Consentimiento con 5.54 y una mejor valoración sólo en el ítem de las actividades de difusión del Comité.

Conclusiones: Los resultados obtenidos pueden considerarse discretos teniendo en consideración el tiempo y esfuerzo realizado por los miembros del Comité. Esto indica la necesidad de realizar nuevas y mejores o más efectivas acciones. Ningún ítem alcanzó una puntuación 8 o superior (muy satisfactorio-excelente). El grado de conocimiento y satisfacción es ligeramente superior en los Servicios Médicos que en los Quirúrgicos; sobresaliendo en estos últimos la baja nota alcanzada en el uso del Consentimiento Informado.

GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

ALBUCASIN: UNA PLATAFORMA EN LA RED PARA EL SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE PACIENTES CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

PO-362

 M.E. Mingot¹, A. Palomo-Bravo¹, D. Cobos², J. Santas²
¹Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

²Equipo Informático facilitado por Baxter SL.

Fundamentos: 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 mas solicitados por los pacientes y la obtención de la información estadística que consideremos del grupo de pacientes incluidos.

Material y método: El sistema está basado en tecnología web, permitiendo acceder a él desde cualquier punto del entorno hospitalario y contando con las siguientes características principales: -Cumplir con lo dispuesto en la Ley orgánica de protección de datos -Posibilidad de conexión con el sistema de admisión/citas hospitalario (captura de los datos administrativos del paciente de manera automática). -Conexión en tiempo real con el laboratorio del hospital (incorporación automática de las pruebas analíticas una vez validadas). -Conexión con el sistema de historia clínica electrónica del hospital, de manera que otros datos clínicos de interés de otras especialidades se puedan incorporar al sistema y viceversa. -Emisión de informes médicos estandarizados. -Conexión con otros servicios como los de Farmacia o Radiología que permita el acceso a la información necesaria de seguimiento del paciente. -Contemplar un modulo para el volcado de la información que el paciente suministre sobre eventos hemorrágicos y uso de tratamiento. -Sistema de manejo fácil y versátil, donde podremos configurar tanto la apariencia de pantallas de seguimiento como el orden y disposición de la información.

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 solo 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.

Con el patrocinio de Baxter SL.

ANÁLISIS DE LOS MOTIVOS DE CONSULTA Y RESULTADOS DIAGNÓSTICOS EN UNA CONSULTA DE HEMOSTASIA: ¿USAMOS ADECUADAMENTE LOS RECURSOS SANITARIOS?

PO-363

M.R. Prieto-Bonilla, C. Castro, J. Coin, M.E. Mingot, M.S. Díaz-Gallardo, M.I. Muñoz, A.I. Heiniger

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Fundamentos: Los recursos sanitarios de los que disponemos son limitados y debemos hacer un uso eficiente de los mismos. En los últimos años, asistimos a un incremento progresivo de la demanda asistencial por lo que el análisis de situación, planificación y diseño de mejoras que optimicen los resultados resultan básicos.

Objetivos: Describir y analizar los resultados diagnósticos de las primeras visitas a una consulta de hemostasia para implementar los sistemas de derivación y gestión de los recursos.

Material y métodos: La población a estudio son usuarios adultos no gestantes remitidos a Consulta de Hemostasia de nuestro Centro por sospecha de trastorno de la hemostasia. Variables analizadas: edad, sexo, motivo de consulta, diagnóstico final y origen de la derivación. La fuente de información ha sido el programa de gestión de citas e historias clínicas de nuestro Centro (Novahis/Diraya) y utilizamos estadísticos básicos de frecuencia para la descripción de los datos.

Resultados: Sobre una población de referencia de 282.932 personas (Zona básica de Salud), de enero de 2007 a marzo de 2010, se han confirmado 517 primeras visitas por sospecha de trastorno de hemostasia, dirigidas a la consulta correspondiente de nuestro Centro. La media de edad es 43.5 años (14-87 años), mujeres el 65.3%. En 222 de las consultas realizadas (42.6%), no encontramos trastorno de la hemostasia o situación que precise atención por nuestra parte. Desglose de diagnósticos no hematológicos: descartada trombofilia 39%, descartada coagulopatía 33%, errores de laboratorio 19%, trombopenias secundarias y pseudotrombopenia 9%. Cabe destacar que solo se identifica trombofilia en el 53% de los casos consultados, de los cuales el 58% son estudios familiares en los que aun ante una trombofilia congénita no podemos tomar medidas terapéuticas o preventivas. Un total de 46 consultas son errores de laboratorio solventables repitiendo el estudio por el médico que la solicitó evitando los costes de la derivación correspondiente. El 38% de las consultas por trombopenias se confirman como secundarias o falsas trombopenias, solucionables con una buena anamnesis y un frotis de comprobación, asequible a cualquier médico. Las solicitudes de derivación se distribuyen equitativamente intermedias.

Conclusiones: Tras el análisis de estos datos resulta evidente la necesidad de medidas de mejora en la derivación, enfocadas por igual a los niveles de Primaria y Especializada. Dichas medidas van desde acciones meramente formativas hasta la elaboración de vías clínicas, procesos y protocolos de actuación que optimicen los resultados alejándonos de una utilización estéril de los recursos sanitarios.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

PO-361

 L. Entrena, G. Sánchez, M. Cerdá, G. Ramírez, C. Íñiguez, S. del Castillo
 Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción: Cuando se prescribe un fármaco se cumple teórica, fisiológica y empíricamente las condiciones de un cuidado óptimo, pero se ignoran aspectos que conciernen al paciente y que determinarán su adherencia al tratamiento. Según un informe de OMS de 2003(1) hasta un 50% de los fármacos prescritos en enfermedades de larga evolución no se toman según lo indicado, lo que supone un perjuicio para pacientes, profesionales sanitarios y empresas farmacéuticas. Las repercusiones incluyen empeoramiento de la enfermedad y un importante aumento de los costes (hasta 100 billones año en US)(2). El tratamiento con ACO se aplica a más del 1% de la población, con un crecimiento anual estimado superior al 10%. Se han realizado varios estudios referente a complicaciones hemorrágicas/trombóticas y estudios coste-beneficio(3), pero no existe evidencia del grado de cumplimiento del tratamiento ACO.

Pacientes y método: Estudio del grado de adherencia al tratamiento con ACO en una muestra de 100 pacientes, a través de un cuestionario con siete preguntas en relación con la toma del medicamento. La medición del grado de adherencia se basó en la medida del INR, método directo y objetivo, con la desventaja de que existen variaciones metabólicas del fármaco y la adherencia de "bata blanca".

Resultados: Patrón de adherencia: De los 100 pacientes (86 en rango y 14 con INR alterado) 31 incumplen el tratamiento (aunque solo uno lo admite), 5 de los cuales muestran INR fuera de rango y 26 dentro de su rango terapéutico. De los incumplidores, el 81% lo olvidan 1-2 veces al mes y 19%, 3 ó mas veces. El 84% de ellos no toma el fármaco por olvido y el 16% por otras razones (incluyen encontrarse mal e indisponibilidad del fármaco). Solo a el 3% le resulta difícil cumplir el tratamiento indicado por su medico. Todos afirman conocer la importancia del tratamiento para su salud, aunque el 2% creen que su médico no le informó adecuadamente. En el 32% de nuestros pacientes la familia no le recuerda que debe tomar la medicación. Los datos se muestran en la tabla adjunta.

Conclusiones: El grado de adherencia al tratamiento ACO en nuestro centro es superior al de los estudios publicados (69 versus 50%), aunque un 31% no toma siempre la medicación. A pesar de que un pequeño porcentaje de pacientes le resulta difícil el tratamiento(2%), todos comprenden la necesidad de tomarlo y hasta en un 32% se trata de una decisión individual, ya que la familia no se implica en la toma de la medicación. Se necesitan series más amplias de pacientes para valorar el grado de adherencia al tratamiento y el impacto real del olvido de la medicación sobre el INR, así como su relación con fenómenos trombóticos.

| n=100 | En rango | Patológico |
|---|----------|------------|
| Rango INR | 86 | 14 |
| | SI | NO |
| ¿Toma siempre su medicación? | 99 | 1 |
| ¿Es fácil tomar las dosis indicadas por su médico? | 97 | 3 |
| ¿Cree que el tratamiento es necesario y beneficioso para usted? | 100 | 0 |
| ¿Su familia le recuerda cuando tiene que tomar la medicación? | 68 | 32 |
| ¿Le informó bien su médico del tratamiento que iba a recibir? | 98 | 2 |
| | 1-2 | >3 |
| ¿Cuántas veces al mes olvida su medicación? | 25 | 6 |
| | Olvido | Otras |
| Cuando no toma su medicación es por... | 26 | 5 |

DESARROLLO DE UN PROGRAMA AUTOMATIZADO PARA EL CONTROL DE LA ANTICOAGULACIÓN HOSPITALARIA EN PACIENTES INGRESADOS

PO-364

E. Gutiérrez-Gamarrá, M.C. Fernández, S. Muñiz, F. Jiménez, J. Cuesta, A. Rodríguez, A.F. Remacha

Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo

Desarrollo de un programa automatizado para el control de la anticoagulación hospitalaria en pacientes ingresados.

Introducción: Existen múltiples programas informáticos para el control ambulatorio del tratamiento anticoagulante oral (TAO). Sin embargo, apenas hay sistemas automatizados para la anticoagulación en pacientes hospitalizados. El disponer de un sistema informatizado para el control de estos pacientes, facilitará y supondrá una rápida gestión de este tratamiento.

Objetivo: Desarrollo de un programa de gestión hospitalaria de la anticoagulación en pacientes ingresados.

Metodología: Se ha desarrollado un módulo para control de la anticoagulación en ingresados (módulo de INGRESADOS) usando Intranet informática del Sescam y la herramienta TAOAM desarrollada por Roche Diagnostics y Servicios Centrales del Sescam. De manera que el programa TAOAM consta actualmente de dos módulos: ambulatorio e ingresados. El control ambulatorio del TAO se basa en la punción digital y evaluación del INR mediante COAGUCHECK (Roche Diagnostics). En Mayo del 2009, se modificó el programa TAOAM para implantar un programa automatizado que permitiese controlar la anticoagulación de pacientes ingresados. En Noviembre del 2009, se comenzó la implantación de este módulo en el Complejo Hospitalario, que consta de tres hospitales interconectados en una misma ciudad.

Resultados: Al ingresar un paciente que sigue control ambulatorio del TAO, se incluye en el módulo de ingresados. Así, también se incluyen pacientes a los que se les inicia anticoagulación durante el ingreso. Una vez efectuadas las determinaciones plasmáticas (INR, TTPa y otros parámetros), éstas se introducen en el módulo de ingresados junto a datos clínicos y demográficos del paciente. A continuación, el hematólogo pautará el tratamiento adecuado. El módulo de ingresados permite usar hasta 4 fármacos al mismo tiempo durante un periodo máximo de 6 días. La pauta establecida se envía en formato PDF a la historia virtual del paciente ingresado. Por último, cuando el paciente es dado de alta, se pasa del módulo ingresados al módulo ambulatorio, conservando en su historia datos y pautas del ingreso para su consulta posterior.

Conclusión: El módulo de ingresados del programa TAOAM permite pautar el tratamiento anticoagulante a pacientes hospitalizados mediante conexión informática. Se trata de un método ágil, uniforme, automatizado y de fácil manejo, que además permite conservar la información del paciente ingresado que recibe anticoagulación.

EL TELECONTROL SINTROMAC-WEB COMO GESTIÓN ASISTENCIAL RUTINARIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL: EXPERIENCIA ACUMULADA DE 2 AÑOS Y 6 MESES

PO-366

F. Ferrando, Y. Mira, G. Plumé, A.R. Cid, S. Haya, J.A. Aznar

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe, Valencia

El desarrollo de la telemedicina (TM) representa un paso adelante al del autocontrol de la terapia anticoagulante oral (TAO), al no desvincular al paciente de su médico ni del hospital, la información se recoge en su historia clínica y el control es realizado por un experto. El seguimiento de los pacientes con TAO en casa tienen una correlación positiva con la satisfacción y el bienestar del paciente. Casi la totalidad de los sistemas de TM aplicados al control de la TAO han sido diseñados para una utilización limitada, con restricciones para la ulterior implementación en el hospital o centro sanitario y nulo desarrollo en la actividad habitual. Sin embargo, el Telecontrol (TC) Sintromac-Web (SW) con el monitor INRatio es utilizado de manera asistencial habitual, desde hace 2 años y 6 meses, poniendo de manifiesto que es un modelo alternativo a la actuación asistencial de rutina. El sistema de gestión del paciente con TAO mediante el TC SW es viable, fiable y respaldada por la eficacia, seguridad y mejora de la calidad de vida del paciente. Desde la implantación del TC (diciembre de 2008) se ha realizado seguimiento a un total de: 180 (Hombres (H): 77 - Mujeres (M): 103) pacientes, actualmente activos: 127 (H: 59 - M: 68), han causado la baja del sistema: 53 (H: 18 - M: 35) como consecuencia de: exitus: 30, otros: 16, retirada de TAO: 6, abandono voluntario telecontrol: 1. Debemos resaltar que este sistema permite dar solución a las personas de edad avanzada o con limitaciones orgánico-funcionales de importancia que son atendidos en Residencias de la 3.ª edad, repercutiendo en las tareas asistenciales y organizativas de las mismas. En este sentido, son 6 Residencias las que llevan TC de pacientes con TAO, con un total de: 56 (H: 7 - M: 49) estando en activo: 28 (H: 2 - M: 26) y han causado baja: 28 (H: 5 - M: 23). Las visitas en rango de los pacientes de Telecontrol, Asistencia convencional, y TC-Residencias han sido: 63,72%, 61,61% y 53,70%, respectivamente. El seguimiento de los pacientes, además, propicia que en la mayoría de incidencias de índole prequirúrgico, manipulaciones diagnósticas invasivas, valores fuera del rango correcto, consultas médicas y de fármacos se den respuesta vía internet con la consiguiente mejora para los pacientes y personas que lo atienden, agilización de pautas de actuación y es positivo en aspectos de contención del coste económico. Dos años y 6 meses permiten mostrar que el TC SW está plenamente consolidado y que la experiencia acumulada ofrece al resto de centros sanitarios la posibilidad de valorar este modelo como alternativa a la asistencia convencional.

DETECCIÓN DE TALASEMIA MINOR MEDIANTE ALGORITMOS DE DECISIÓN EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

PO-365

G. Sánchez, L. Entrena, B. Pérez, G. Ramírez, S. del Castillo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Objetivos y fundamentos: Detectar la presencia de talasemia minor desde el hospital de referencia, a partir de la realización de Hemogramas con el fin de enviar los resultados conjuntos y evitar remitir al paciente al servicio de Hematología, al que muchos centros de atención primaria tienen instaurado como "derivación por protocolo".

En un primer paso se ha validado el procedimiento, y una vez obtenido, se prevee el envío de hojas de recomendaciones básicas para el paciente afecto de talasemia.

Materiales y métodos: Se analizaron 531 determinaciones analíticas, que incluyeron edad, sexo, hemograma, hierro, ferritina, HbF y HbA2. Se realizó un filtrado eliminando a los pacientes procedentes de hospitalización o consultas hospitalarias. Se seleccionaron 380, tras filtrado con VCM<80, Fe 47-175 y ferritina 10-270. Se consideró susceptible de talasemia valores de HbA2 superiores a 3,5%. Se realizó estudio descriptivo para VCM: media 73,4, mediana 76, rango 55-79, y para HbA2: media 3,2, mediana 2,8, rango 2,5-9, y ADE: media 17,13, mediana 16,3 y rango 12-32,4.

VCM (fL) HbA2 (%) ADE (%)

Media 73.6 3.2 17.1

Mediana 76 2.8 16.3

Rango 55-79 2.5-9 12-32.4

Resultados: Comparando VCM con HbA2, con curva ROC (sensibilidad vs. especificidad), el punto de mayor Sensibilidad y Especificidad es VCM 71 (95,7 S, 91,3 E). Comparando dos variables, VCM y ADE, con HbA2, se concluye que ADE no tiene poder discriminatorio para la beta-talasemia persistente VCM. (Tabla 1)

Discusión: Una vez validado el punto de corte, es procedente un siguiente paso, para realizar HbA2 a pacientes con VCM≤71 y enviar análisis e informe al médico de atención primaria. La detección de talasemia minor y su conocimiento por el médico de atención primaria permitirá disminuir un número no desdeñable de consultas externas en el Servicio de Hematología, aumentando la eficiencia en la gestión sanitaria.

ESTÁNDAR DE CALIDAD EN EL HOSPITAL DE DÍA DE ONCOHEMATOLOGÍA

PO-367

M. Guillén Gómez¹, I. Gil Arnáiz², A. Iborra Muñoz¹, M. Abio Calvete¹, C. Sierra Aisa¹, P. Astier¹

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia y ²Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: El paciente oncohematológico representa 80% de la carga asistencial de las unidades polivalentes al requerir cuidados, relaciones afectivas y de entorno con el personal clínico y cuidadores, muy definido y manejo programado. En el Hospital de Día (HdD) durante horas, se diagnóstica o trata a pacientes que no pueden ser ambulatorios, por precisar un control continuado pero que no justifica la estancia completa en el hospital.

Objetivo: Estudio de gestión previo a implantación de HdD. Identificar criterios de necesidad de tratamientos. Análisis demográfico del entorno, de infraestructura arquitectónica. Estudio de necesidad de personal y equipamiento, demanda teórica de tratamientos, económico. Definición de funcionamiento con referencias al manual de normas. Configurar circuito asistencial, formas de asistencia médica post-alta y relaciones funcionales con el resto de estructuras.

Materiales y métodos: Se han utilizado datos del sistema informático del HUMS para planificar HdD de acuerdo a las necesidades hospitalarias.

Resultados: La Unidad de HdD Especializada debe tener: Proceso de atención al paciente (ver tabla). Organización: Organigrama (disposición física de la unidad, recursos estructurales y equipamiento que se dispone, organización y normas, cartera de servicios). Gestión del paciente durante su estancia (ver tabla). Documentación clínica, del proceso asistencial (Historia clínica, Consentimiento informado, Informe de ingreso, traslado y alta médica). Registro de pacientes atendidos (identificación, fecha asistencia, alta y traslado, proceso, procedimiento, circunstancias del alta, identificación médico responsable del alta). Recursos y estructuras: Zona de recepción (acceso, acogida y admisión de pacientes y acompañantes) Zona HdD (atención al paciente: consulta, puestos HdD). Zona de control de enfermería. Recursos humanos (médico y enfermería con CV adaptado y habilidades personales particulares de estos pacientes. Cálculo de los recursos necesarios: F = (Cons.HdD x TCons. HdD) + (TDOAHdDxDxDA)/HDxDx60xRA: F: no de facultativos, ConsHdD: no de consultas al año, TconsHdD: tiempo de consulta en minutos, TDOAHdD: tiempo que dedica el médico otras actividades, DA: días de trabajo al año, HD: horas de trabajo al día). Indicadores de calidad: datos relativos a estructura y actividad del HdD, para obtenerse indicadores de rendimiento y duración media de tratamientos. No existen indicadores específicos de calidad para estas unidades (ver tabla). Memoria de procedimientos realizados en HdD y evaluación (catálogo de procedimientos a realizar, analizar altas codificadas, estimar tiempos y costes para cada procedimiento, recoger indicadores de calidad expuestos; ver tablas memoria oncohematología).

Conclusión: 1) Pacientes: Programación de citas, menos demoras o cancelaciones, percibida menos agresiva, reduce potenciales efectos adversos a la hospitalización. 2) Médico: Programación de tratamientos de forma más directa y flexible. 3) Gestores: Propicia un uso más eficiente de los recursos, reduce listas de espera, tiempos de demora para ciertos procedimientos.

ESTUDIO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL DE LA GESTIÓN DEL PACIENTE CON TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL MEDIANTE LA HERRAMIENTA DE CONTROL SINTROMAC-WEB®**PO-368**

F. Ferrando, Y. Mira, G. Plumé, S. Haya, A.R. Cid, J.A. Aznar
 Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.
 Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: La terapia anticoagulante oral (TAO) reduce de manera efectiva el riesgo de tromboembolismo en pacientes con trombofilia hereditaria o adquirida, sustitución de válvulas cardíacas, fibrilación auricular y otras condiciones, al tiempo que minimiza el riesgo de complicaciones hemorrágicas. La TAO obliga al control analítico del paciente para mantenerlo dentro de su rango de índice internacional normalizado (INR) correcto. Existe numerosa bibliografía que respalda la eficacia, seguridad y mejora de la calidad de vida del paciente cuando la gestión de la TAO se realiza desde su residencia, reduciendo en una mayor satisfacción por su parte, como se ha demostrado recientemente en un estudio en nuestro centro. El paciente determina su INR mediante un coagulómetro portátil, introduce sus datos en un portal de Internet y recibe la respuesta por parte del equipo facultativo.

Objetivo: Con este estudio se pretende demostrar que los pacientes controlados mediante la herramienta de telecontrol Sintromac-Web® presentan un valor de tiempo en rango terapéutico (TRT) estadísticamente superior al de los pacientes gestionados mediante el control convencional.

Métodos: Se pretende incluir 85 pacientes que cumplan los criterios de inclusión (mayor de edad y al menos 3 meses previos con TAO) en cada uno de los grupos: el de intervención (con gestión de la TAO mediante la herramienta de telecontrol Sintromac-Web®), y el control, gestionado de manera convencional desde la Unidad de Hemostasia y Trombosis de nuestro hospital. La asignación de los pacientes a cada grupo se realizará de manera que mantengan su tipo de control habitual. La variable principal será el TRT, y las secundarias, la proporción de valores de INR en rango terapéutico, los valores extremos de INR, y los acontecimientos clínicos adversos (tromboembolismos y hemorragias). El seguimiento de los pacientes será de 6 meses. Se obtendrá consentimiento informado por parte de los pacientes, y se someterá el estudio al dictamen del Comité de Ética del hospital. En este momento el estudio se encuentra en la fase previa.

Resultados y conclusiones: Se espera que los resultados de TRT muestren una superioridad del Telecontrol Sintromac-Web®. La aplicabilidad de los mismos será la de proporcionar información útil para valorar la gestión de la TAO de manera individualizada, con el objetivo de mejorar la eficacia y seguridad de la misma, así como de proporcionar una mayor comodidad a los pacientes, y optimizar los recursos económicos destinados a este grupo creciente de población que requiere TAO.

IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD EN LA UNIDAD DE COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS DE LES ILLES BALEARS SEGÚN EL MODELO EUROPEAN FOUNDATION FOR QUALITY MANAGEMENT (EFQM)**PO-370**

M. Canaro, B. Galmés, V. Cortina, J. Besalduch
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

En 2007 iniciamos un proyecto integral en la Unidad de Coagulopatías Congénitas (UCC), con la apertura de consultas específicas de clínica y de rehabilitación, implementación de una historia clínica informatizada, de un programa de atención bucodental, realización de cursos de aprendizaje, etc. Esto ha contribuido a una mejora de la calidad de atención de nuestros pacientes. En este camino de la mejora continua, presentamos el proyecto de aplicación del Modelo EFQM (1) como sistema de gestión de Calidad en la UCC de nuestra comunidad. Este modelo está basado en la CALIDAD TOTAL, a través de las siguientes premisas: la satisfacción del paciente, de los profesionales y un impacto positivo en la sociedad, mediante el liderazgo en política y estrategia, una acertada gestión de personal, el uso eficiente de los recursos y una adecuada definición de los procesos, lo que conduce finalmente a la excelencia de los resultados.

Material y métodos: La implementación del EFQM en la UCC supone una propuesta innovadora que incorpora los elementos más importantes del modelo de gestión que son: a-Foco en el paciente b-Gestión por procesos c-Mejora continua de la calidad d-Modelo de gestión coherente con la naturaleza de la Unidad. Definida la Misión, Visión y Valores del modelo, a continuación desarrollamos los 9 criterios más importantes en el modelo EFQM, adaptados a nuestra unidad. Se desarrolló un grupo de trabajo para llevar a cabo el proceso de AUTOEVALUACION (2) de la Unidad, lo que proporciona datos fiables y precisos para su posterior análisis.

Resultados: 1. Garantizar la calidad de los procesos asistenciales mediante su evaluación y monitorización. 2. Implicar activamente a los profesionales en las estrategias de mejoras de la calidad. 3. Mejorar la calidad percibida por el paciente de la asistencia clínica, la información y el trato recibido. 4. Compromiso permanente con la formación de los profesionales en los conocimientos necesarios para implementar con éxito las estrategias de calidad. 5. Promover la mejora en la gestión clínica mediante la optimización de los sistemas de información.

Conclusión: El aplicar un modelo de calidad en la UCC, implica un compromiso con la buena práctica clínica y la medicina basada en la evidencia, volcada en procedimientos de trabajo que redundan en confianza del paciente en los profesionales que lo atienden. El EFQM es un modelo que asegura los procedimientos, la innovación y enfatiza la importancia de las actitudes, motivación y relaciones humanas entre el personal lo que conlleva aumento de la productividad y la satisfacción del paciente. La gestión de la calidad hoy día es importante para el desarrollo profesional de quienes integramos la UCC.

EVALUACIÓN DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE ANEMIA EN UNA CONSULTA SCREENING DE HEMATOLOGÍA**PO-369**

S. Esteban, P. González, M. Anguita, F. Almagro, M.ª J. Martínez, M.ª M. Nieto, J.A. López López, A. Alcalá
 Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: - El PAI (Proceso Asistencial Integrado) de Anemia está en vigencia en nuestro hospital desde el año 2006.

- Se pretende evaluar a aquellos pacientes a los que se ha realizado un estudio de anemias, con posterior seguimiento y tratamiento, controlando una serie de indicadores ó estándares como son:

- Normalización de la hemoglobina al mes del estudio y tras iniciar el tratamiento. Lo que se controla con análisis periódicos.
- Incremento en el recuento de reticulocitos a los 10 días del inicio del tratamiento. Al igual que en el apartado anterior, este indicador se controla solicitando recuento de reticulocitos de forma periódica.
- Mantenimiento del tratamiento con suplementos de sulfato ferroso oral, en las anemias ferropénicas, durante los 3 meses posteriores a la recuperación de dicha anemia.

Materiales y método: - En la consulta de screening de hematología de nuestro hospital atendemos diariamente un promedio de 3-4 pacientes con anemia derivados desde atención primaria (80%) ó bien desde otro servicio de atención especializada de nuestro hospital (ginecología, reumatología, medicina interna). - A todos estos pacientes se les integra en el PAI Anemias y se verifica que cumplan los indicadores anteriormente reseñados. - Estos indicadores se evalúan semestralmente mediante registro interno de la actividad de nuestro centro. - Las etiologías de anemia más frecuentemente detectadas son:

- Anemias Ferropénicas por pérdidas ginecológicas (60%).
- Anemias Megaloblásticas (déficit B12, fólico), por patología digestiva (30%) (pérdidas, malabsorción).
- Anemias Crónicas por diversas patologías (10%):
 - Hematológicas: Mieloma Múltiple, SMD, Leucosis Aguda, Beta-talasemias, HPN.
 - Endocrinas: Patología Tiroidea.
 - Renales: I. Renal.

Conclusiones: - El PAI Anemia es un elemento de control óptimo de dicha patología. - En nuestro servicio se ha verificado un cumplimiento del 100% del PAI Anemias con un control exquisito de los indicadores del proceso que se verifica mediante controles internos semestrales. - El PAI Anemia sirve para unificar criterios de actuación ante una patología tan frecuente en las consultas de hematología. - Se están incluyendo otros indicadores como es el estudio de infecciones por H. Pylori, en pacientes con mala tolerancia al hierro oral, ya que se ha demostrado su importante influencia en este tipo de patología.

VALIDACIÓN DE HEMOGRAMAS: PRINCIPALES CAUSAS DE REVISIÓN ÓPTICA DE FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA**PO-371**

M.A. Montañés, R. Rubio Escuin, I. Parra, L. Costilla, C. Gallegos, C. Pérez Barrachina, V. González, D. Rubio Félix
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Fundamento y objetivos: La validación de todos los hemogramas ordinarios recibidos en nuestro laboratorio se realiza por parte de personal facultativo. Ésta se realiza a través del sistema informática modular, de forma que los resultados incluidos dentro de los valores de referencia biológicos, se validarán de forma automática, los resultados que queden fuera de rango se muestran invalidados. El facultativo valorará cada uno de los hemogramas invalidados con algún resultado fuera de rango e interpretará éstos valorando situación del paciente, edad, sexo, servicio de origen y sospecha diagnóstica. Ante los resultados que no se consideren aceptables se solicitará revisión óptica de frotis de sangre periférica. El objetivo será detectar posibles hemopatías y asegurar unos valores hematimétricos fiables.

Metodología: Durante el mes de Marzo de 2010 se registran (al igual que el resto de meses del año) todos los hemogramas que son subsidiarios de revisión de frotis de sangre periférica según el procedimiento de validación descrito anteriormente. En dicho registro se recoge la fecha de la revisión, persona que la solicita, no de laboratorio de la muestra, procedencia (servicio o ambulatorio) y motivo de solicitarla, cuando se realiza la revisión se anotan los resultados de la misma.

Resultados preliminares: Se realizan un total de 229 revisiones morfológicas, de éstas las alteraciones analíticas más frecuentes: 105 solicitadas por trombopenias, 31 por leucopenias, 6 por bicitopenias, 12 eosinofilia, 37 linfocitosis, 7 leucocitosis, 12 por alarma blastos linfoides, 5 por blastos monocitoides y 14 por monocitosis. Tras realizar la revisión citológica gran parte de las trombopenias se corrigen (agregados y plaquetas gigantes); sólo en 2 ocasiones los blastos linfoides se corresponden con células mononucleares y en las 10 restantes fórmula normal, en 1 ocasión los blastos monocitoides se corresponden con 1 mielocito y en otra con 1 blasto mielóide. Las leucocitosis, eosinofilia y leucopenias se confirman al microscopio y de las linfocitosis algunas corresponden a SLPC.

Conclusiones: Las trombopenias son la principal causa de revisión óptica en la validación de hemogramas, y éstas son los parámetros cuyos valores más difieren entre los autoanalizadores y la revisión óptica. El resto de resultados alterados en el autoanalizador se confirma con nuestra revisión y a veces éstos son indicadores de sospecha de hemopatías o la confirman.

VALORACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD JACIE (JOINT ACCREDITATION COMMITTEE ISCT-EBMT) DE UN PROGRAMA CLÍNICO DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) POR PARTE DE LOS PROFESIONALES IMPLICADOS

PO-372

M.J. Jiménez, C. Ferra, M. Morgades, J. Linio, S. Aladrén, L. San Miguel, E. Feliu, J.M. Ribera
Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), Universidad Autónoma de Barcelona

Fundamento y objetivos: La implementación y mantenimiento de un sistema de calidad en un programa clínico de TPH requiere la participación de todo el personal implicado. Se analiza la valoración global del programa de gestión de la calidad (PGC) por los diferentes profesionales de un programa clínico de TPH.

Material y métodos: Entre abril y mayo de 2010 se distribuyó un cuestionario anónimo de 21 preguntas a todo el personal (sanitario y no sanitario) que interviene en el TPH. El cuestionario tenía una primera parte con 18 ítems donde se valoraban (en una escala de 0 a 3) aspectos del PGC y una segunda con 3 preguntas sobre el conocimiento del sistema de acreditación JACIE.

Resultados: Completaron la encuesta 61 de 84 profesionales (73%), de los cuales 17 (28%) eran facultativos especialistas (FE) en hematología, 27 (44%) diplomados universitarios de enfermería (DUE) y 17 (28%) profesionales no sanitarios. Edad mediana: 36 años [21-60], 10 varones y 51 mujeres. Puntuación media de los resultados para FE, DUE y no sanitario, respectivamente: Importancia calidad en actividad diaria: 2,65, 2,85 y 2,71; importancia que debería tener la calidad: 2,53, 2,85 y 2,71; impacto del PGC en actividad asistencial: 2,35, 2,30 y 2,24; impacto del PGC en asistencia al paciente: 2,59, 2,37 y 2,35; información recibida sobre JACIE: 2,25, 2,37 y 2,65; formación recibida tras implantación del PGC: 2,31, 2,37 y 2,41; mejora en comunicación entre profesionales: 2,24, 2,26 y 2,19; mejora en formación en TPH: 2,29, 2,11 y 2,38; mejora en calidad: 2,06, 2,19 y 2,25; detección de puntos de mejora: 2,35, 2,27 y 2,44; detección de errores (E)/desviaciones (D): 2,41, 2,26 y 2,44; prevención de E/D: 2,24, 2,22 y 2,50; mejora en documentación y registros: 2,47, 2,33 y 2,25 y mejora en establecimiento de circuitos: 2,41, 2,33 y 2,31. Diez FE (59%), 7 DUE (26%) y 4 (15%) no FE ni DUE han notificado y/o creado entre 1-10 informes de calidad y 6 FE (35%), 8 DUE (30%) y 4 (15%) no FE ni DUE han participado en la elaboración de documentos del PGC. Al analizar los resultados de las preguntas específicas de la acreditación JACIE se evidenció un mayor conocimiento por parte de DUE de la fecha de la primera auditoría, los estándares JACIE vigentes o la fecha prevista para la re acreditación.

Conclusiones: Todos los profesionales implicados en el TPH consideran importante la calidad dentro de su actividad y, han valorado positivamente el sistema de calidad JACIE. Para los FE el punto más débil fue la necesidad de mejora en la formación en calidad, mientras que para el personal DUE y el no sanitario el punto peor valorado fue la formación específica en TPH.

Financiado en parte con la beca P-EF-09 de la FJC, y RD06/0020/1056 de RTICC

ASOCIACIÓN DE ALTOS NIVELES DE CÉLULAS ENDOTELIALES CIRCULANTES CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y DE HIPERCOAGULABILIDAD EN PACIENTES PORTADORES DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

PO-373

V. Martínez-Sales, V. Vila, L. Micó, A.A. Escandell, E. Réganon

Centro de Investigación, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Fe, Valencia

Introducción. Los anticuerpos antifosfolípidos son al mismo tiempo marcadores para el diagnóstico formal del síndrome antifosfolípido y autoanticuerpos patógenos. Los pacientes con síndrome antifosfolípido muestran alteraciones del endotelio vascular en ausencia de otros factores tradicionales de aterosclerosis.

Objetivo. Determinar si los niveles de células endoteliales circulantes (CECs), microparticulas circulantes (MPs) y factor von Willebrand (FvW), están elevados en los pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos y si esta elevación se asocia con evidencia de inflamación y coagulación.

Pacientes y Métodos. Se han estudiado 12 pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos y 12 sujetos sanos. Se valoran los niveles circulantes de marcadores de daño endotelial, CECs por técnica inmunomagnética y microscopía, MPs por citometría de flujo y FvW por inmunometría; marcadores de inflamación, Proteína C reactiva (PCR) por inmunometría, Fibrinógeno (Fg) por turbidimetría de la cinética de formación del coágulo, Ácido siálico (SA) por enzimo-colorimetría e Interleuquina 6 (IL6) por ELISA; marcadores de coagulación: Factor tisular (FT) por ELISA, D-dímero (DD) por inmunometría.

Resultados. Al comparar los valores obtenidos en los pacientes con los de los sujetos sanos, se observa que están elevados los tres marcadores de daño endotelial estudiados, CECs (74±30 vs. 9±5 células/ml, p<0,001), MPs (6336±3788 vs. 1299±709 partículas/μL, p<0,001) y FvW (148±64 vs. 110±15%, p<0,05). Todos los marcadores de inflamación estudiados están elevados en los pacientes, sin embargo, los incrementos encontrados son estadísticamente significativos sólo en el Fg (351±114 vs. 261±43 mg/ml, p<0,05) y en la PCR (5,1±4,7 mg/L vs. 1,1±0,8, p<0,05). También se han encontrado significativamente elevados los marcadores de coagulación DD (406±310 vs. 166±54, p<0,05) y FT (270 ±137 vs. 171±49, p<0,05) en los pacientes respecto de los sujetos sanos. Existe correlación fuerte y positivamente entre los niveles de CECs y el Fg (r=0,69, p<0,05), AS (r=0,66, p<0,05), PCR (r=0,75, p<0,05) y DD (r=0,74, p<0,05). En todo el grupo de sujetos estudiados, los niveles de CEC se correlacionan fuerte y positivamente con FvW (r=0,59, p>0,05) y MPs (r=0,65, p<0,01).

Conclusión. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos presentan una disfunción endotelial asociada a un proceso inflamatorio, que unido a la presencia de niveles elevados de fibrinógeno, factor tisular y D-Dímero, puede contribuir a la aparición de un estado de hipercoagulabilidad.

MISCELÁNEA

BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER EN PACIENTES CON HEMOPATÍA MALIGNA

PO-374

L. Costilla Barriga, A. Godoy Molías, P. Delgado, J.C. García Zueco, I. Parra Salinas, C. Gallegos Llerena, D. Rubio Félix

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción: La bacteriemia asociada a catéter (BAC) presenta una elevada morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos, alcanzando alrededor del 24% de los episodios de neutropenia febril postquimioterapia.

Objetivos: Determinar la frecuencia de BAC en pacientes oncohematológicos. Describir el tipo de catéter infectado, agentes etiológicos más frecuentemente relacionados, factores de riesgo predisponentes (enfermedad oncohematológica activa, neutropenia post-quimioterapia), manejo terapéutico (sellado y/o retirada de catéter), antibioterapia y complicaciones.

Pacientes y métodos: Se colocaron 101 catéteres venosos centrales en 77 pacientes oncohematológicos, ingresados en la unidad de hematología clínica, al cabo de 22 meses. En el periodo analizado, se observaron 20 episodios de sospecha de BAC, 11 mujeres y 9 varones, con una mediana de edad de 46 años (27-65).

Resultados: El diagnóstico hematológico más frecuente fue leucemia mieloide aguda (35%). El 40% (n=8) presentaban enfermedad activa y el 45% (n=9) cursaban con neutropenia al momento de la infección. En nuestra muestra el catéter más frecuentemente infectado fue el tipo Hickman (50%). En los hemocultivos, se aisló: Staphylococcus coagulasa negativo (SCN) 40% (S. epidermidis n=5, hominis hominis n=2, lugdunensis n=1), bacilos gram negativos (BGN) 10% (enterobacter cloacae n=1, pseudomona aeruginosa n=1), cándida krusei 5% n=1, Staphylococcus aureus (SA) 5% n=1, corynebacterium striatum 5% n=1. En 3 casos se evidenció coinfección de SCN con cándida parasilopsis, bacteroides fragilis y pseudomona sp. respectivamente. El tratamiento antibiótico pautado fue en su mayoría, glucopéptidos o lipopéptidos (teicoplanina n=13, vancomicina n=2, daptomicina n=2). Se sellaron el 70% (n=14) y se retiraron el 90% (n=18). El 45% de los cultivos de catéter fueron positivos, siendo el agente etiológico más frecuente el SCN 28% (epidermidis n=5) seguido de cándida Krusei n=1 y BGN n=1. La BAC no fue causa directa de mortalidad en ninguno de nuestros pacientes.

Conclusiones: La documentación microbiológica de la BAC puede resultar dificultosa, debido a múltiples factores: inmunodepresión, neutropenia, tratamiento antibiótico previo, etc. La elevada tasa de infección se ha relacionado con la intensidad y duración de la neutropenia. Son necesarias estrategias de prevención protocolizadas que nos permitan disminuir su incidencia, así mismo una adecuada valoración clínica, diagnóstica y tratamiento empírico precoz, con el objetivo de reducir la morbimortalidad asociada.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, GENÉTICAS Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LA PENÍNSULA IBÉRICA **PO-375**

P. Giraldo^{1,2,3}, P. Alfonso^{1,2}, P. Iñán^{1,2}, A. Chabas^{1,4}, M. Poci^{1,2,3}, L. Villageliu^{1,5}, D. Grinberg^{1,5}, M.C. Sá Miranda⁶
¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Zaragoza y Barcelona. ²Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza. ³Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEC). ⁴Instituto de Biología Clínica, Barcelona. ⁵Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona. ⁶Portuguese Coordinating Committee for the Treatment of Lysosomal Storage Diseases. ⁷Institut for Molecular and Cell Biology of Porto, Portugal

La población de la Península Ibérica (PI) es aproximadamente 55 millones de habitantes constituida por diferentes grupos étnicos. El objetivo de este estudio es describir la distribución y características clínicas de los pacientes con EG en la PI.

Material y métodos: Los datos se han obtenido del Registro Español de Enfermedad de Gaucher (desde 1993), del Instituto de Bioquímica Clínica y Departamento de Genética de la Universidad de Barcelona (desde 1970) y del Comité Coordinador para el Tratamiento de Enfermedades de depósito Lisosomal (1993-2005). Se han analizado los datos demográficos, la distribución geográfica de las mutaciones de GBA y su frecuencia alélica. Se han identificado agrupaciones y la distribución de diferentes tipos. Variables: edad al diagnóstico, SSI, tipo de tratamientos y años.

Resultados: La prevalencia fue 436 pacientes con EG, (421 nacidos en PI). Edad media al dx: 26,3 ± 19,88 años. Mujeres: 47,74%, varones: 47,98%, desconocido: 4,28%; tipo 1: 375 (89,1%), tipo2: 27 (6,4%), Tipo3: 19 (4,5%). La media de SSI en tipo1: 7,7 (1-30), el 72,7% grado leve, el 25,5% grado moderado y 1,7% grave. El 24% habían sido esplenectomizados y el 77% presentaban afectación ósea. Se han identificado 70 alelos y 76 mutaciones diferentes. Las frecuencias alélicas más frecuentes: N370S: 48,8%, L444P: 18,3%, D409H: 3,1%, G377S: 2,9%, doble mutación: L444P + E326K: 2,0%, que representan el 75% del total de los alelos, en el 3,3% de los alelos la mutación no ha sido todavía identificado y los alelos restantes corresponden a mutaciones privadas. Los genotipos más frecuentes fueron N370S/L444P, 27,8%, N370S/N370S, 15%, N370S/S, 5,2%, G377S/D409H, N370S/G202R, N370S/c.84insG, 2,4%, respectivamente. N370S es más frecuente en Portugal que en España (57,1% vs. 46,5%) y L444P es más frecuente en España frente a Portugal (19,4% vs. 14,3%). 247 pacientes (58,7%) han recibido tratamiento enzimático sustitutivo (media: 10,2 ± 3,89 años), y 53 (12,6%) han recibido tratamiento oral con miglustat (media: 2,1 ± 1,9 años). El 90,4% de los pacientes tipo 1 y el 31,0% de los tipo 3 están vivos y todos los tipo 2 han fallecido.

Conclusiones: Hay un amplio espectro de mutaciones del gen de la GBA entre los pacientes con EG de la PI, lo que traduce la mezcla étnica. El 75% corresponde a 5 diferentes alelos mutantes. No hay diferencias de género, ni de distribución geográfica. El 98,2% de los pacientes tipo 1 tienen un grado de enfermedad leve o moderado, el 23,0% nunca ha recibido tratamiento.

Trabajo realizado con una ayuda a la investigación FIS 09/2556 y CIBERER.

COLOCACIÓN DE FILTROS ANTIBACTERIANOS EN UNA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA PARA PREVENIR LA ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE **PO-377**

S. Saumell¹, A. Álvarez-Larrán¹, A. Angona¹, E. Abella¹, E. Gimeno¹, A. Salar¹, C. Ballano¹, J.P. Horcajada², M. Salvador³, R. Tarrades⁴, M. Riu¹, X. Castells¹, C. Besses¹
 Servicios de ¹Hematología, ²Medicina Interna, ³Microbiología y ⁴Epidemiología Clínica. Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: Las bacterias multirresistentes de adquisición nosocomial suponen un importante problema en el paciente oncohematológico. Pseudomonas aeruginosa habita en las zonas húmedas de los hospitales, desde donde puede colonizar o infectar a los huéspedes susceptibles, especialmente el paciente neutropénico.

Objetivo: Evaluar si la colocación de filtros antibacterianos en grifos y duchas disminuye la adquisición nosocomial de Pseudomonas aeruginosa multirresistente (PAMR) en una unidad de Hematología.

Pacientes y métodos: Período de estudio: desde el 1 de julio de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2009. Se estudió la aparición de nuevos casos de PAMR en 407 ingresos en una unidad de Hematología/Oncología dotada de 4 habitaciones de presión positiva y 32 habitaciones convencionales antes y después (15/9/08) de la instalación de filtros antibacterianos en los grifos y las duchas únicamente en las habitaciones de presión positiva. La probabilidad de adquirir PAMR se calculó mediante el método de Kaplan-Meier usándose el test de log rank para la comparación de variables. Se identificaron las variables asociadas a un mayor riesgo de adquisición de PAMR mediante regresión de Cox. Resultados: durante el periodo de estudio hubo 20 aislamientos de PAMR (infección n=11, colonización n=9) siendo la probabilidad de adquirir PAMR del 5% tras 14 días de ingreso y del 17% tras 28 días de ingreso. La probabilidad de PAMR al día 28 de ingreso fue del 30% en el año 2008 frente al 9% en el año 2009 (p=0.005). Esta disminución fue más marcada en los pacientes ingresados en presión positiva (probabilidad PAMR día 28: 43% en el año 2008 frente al 12% en el 2009, p=0.05) que en los pacientes ingresados en habitaciones convencionales (probabilidad PAMR día 28: 19% año 2008 frente al 6% del año 2009, p=0.047). La probabilidad de PAMR al día 28 fue del 59% en los pacientes ingresados en presión positiva antes de la colocación de filtros frente al 11% tras la colocación de los mismos (p=0.004). Las variables que se asociaron a un mayor riesgo de PAMR en el análisis multivariado fueron la neutropenia (HR: 4.4, IC95%: 1.3-14.6, p=0.015), la presencia de herida cutánea (HR 3.2, IC95%: 1.1-9.7, p=0.036), el diagnóstico de leucemia aguda (HR 3.2, IC95%: 1.04-9.6, p=0.04) y la ausencia de agua filtrada durante el ingreso (HR: 3.85, IC95%: 1.14-12.9, p=0.03).

Conclusión: los filtros antibacterianos son eficaces en disminuir la adquisición nosocomial de PAMR a través del agua.

CATÉTERES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO. ANÁLISIS DE 20 MESES DE SEGUIMIENTO **PO-376**

M. Cervera¹, L. Escoda¹, N. Martí¹, A. Marco¹, P. Ramentol¹, G. García², R. Vallansot¹, C. Talamí¹, R. Aguinaco¹, A. Ugarriza¹, T. Giménez¹, J. Donascimiento¹, A. Vicent¹, A. Llorente¹
¹Servicio de Hematología. ²Control d'Infecció. Hospital Joan XXIII. IISPV. Tarragona

La mayoría de los pacientes hematológicos necesitan un acceso venoso adecuado y seguro que pueda permanecer durante periodos de tiempo prolongados. El acceso a una vía central mediante los catéteres de inserción periférica (CCIP o PICC por sus siglas en inglés), se ha convertido en una técnica cada vez más utilizada por su facilidad de inserción, la asequibilidad, y el bajo índice de complicaciones en comparación con otros tipos de catéteres venosos centrales (CVC). En el hospital de día de Hematología de nuestro centro se está utilizando este método desde hace 24 meses.

Objetivo: 1) Determinar los pacientes hematológicos candidatos a utilizar CCIP; 2) Cuantificar el número de días de tratamiento y la duración del catéter, y 3) Analizar las complicaciones de los mismos, calculando la tasa de infección. 4) Identificar a los pacientes que más se pueden beneficiar. 5) Conocer el nivel de satisfacción de estos pacientes.

Material y métodos: Estudio de cohorte descriptivo prospectivo, realizado durante 24 meses de seguimiento. Se inició el estudio en Junio de 2008, y se han registrado y seguido todos los pacientes portadores de CCIP. Se cuantifica el tiempo de duración del catéter recogiendo la fecha de implantación y la de retirada. Se analizan todas las complicaciones, especialmente las infecciosas y tromboticas. Además se realiza una encuesta a los pacientes para valorar el nivel de satisfacción.

Resultados: El número total de pacientes con CCIP fue de 33 (con un total de 40 CCIPs colocados), 12 mujeres y 21 hombres, con edades comprendidas entre los 24 y los 80 años. En todos los pacientes excepto en uno, el CCIP se usó para la administración de tratamiento quimioterápico (en tres de ellos se ha utilizado además para tratamiento de acondicionamiento y posterior autotransplante de progenitores de sangre periférica).

El número total de días con CCIP fue de 3390, con una duración media de 102 días (1-377). En el momento de la recogida de datos, se han retirado 35 catéteres. Las complicaciones analizadas fueron: 3 tromboflebitis, 3 infecciones, 3 trombosis venosa profunda, 4 mal funcionamiento, 2 infecciones del punto de inserción, 2 flebitis y 1 sangrado. En un 45% de los casos no hubo complicaciones.

Conclusiones: Los catéteres de inserción periférica, son una buena alternativa a la implantación de otros catéteres venosos centrales, más invasivos y con mayores complicaciones potenciales. En nuestra experiencia, es un procedimiento rápido, y fácil que ofrece una mejor seguridad y eficacia, sobre todo en el caso de los pacientes ambulatorios.

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA CORRECCIÓN DE ANEMIAS FERROPÉNICAS CON HIERRO INTRAVENOSO (FERINJECT® VERSUS VENOFER®) EN UN HOSPITAL COMARCAL **PO-378**

J. Martínez Marcos¹, P. Amantegui Ibarzabal², A.C. Monteiro Ramalhinho¹
¹Serviço de Imunohemoterapia. ²Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar Cova da Beira. Beira Baixa (Portugal)

Introducción: La carboximaltosa férrica (Ferinject®) es una nueva formulación de hierro intravenoso que puede ser administrada en dosis más elevadas que los complejos férricos tradicionales, como el sacarato de hidróxido de hierro III (Venofer®), que requiere la administración de múltiples dosis en varias sesiones de tratamiento.

Objetivo: Comparar la eficacia del tratamiento realizado con Ferinject® o Venofer® en la normalización de los parámetros del hierro y de la hemoglobina en pacientes con anemia ferropénica.

Material y métodos: La población estudiada consiste en 73 pacientes, 38 con anemia del foro digestivo (neoplasias digestivas, enfermedad inflamatoria intestinal y hemorragias digestivas) y 35 del foro ginecológico (anemia moderada en el embarazo o posparto, metrorragias e histerectomías). 33 pacientes fueron tratados con Venofer®, recibiendo una dosis semanal de 200 mg administrado por vía i.v. durante 60 minutos y 40 pacientes fueron tratados con una dosis única de 600 mg de Ferinject®, administrado por vía i.v. durante 30 minutos.

Resultados: Los valores medios de los resultados laboratoriales antes y después de la reposición con hierro fueron, para el grupo del tratamiento con Venofer®, hemoglobina (10,15±1,60 y 11,40±1,43 g/dL, p=0,0004), y ferritina (22,42±57,28 y 144,85±130,40 ng/mL, p=0,00002) y, para el grupo tratado con Ferinject®, hemoglobina (10,08±1,62 y 11,40±1,90 g/dL, p=0,004), y ferritina (19,74±34,91 y 295,63±293,15 ng/mL, p=0,004). La media de las edades de los pacientes fue de 53,40±20,22 años, siendo 52 pacientes (65,8%) del sexo femenino. La dosis media de Venofer® fue de 859,50±382,58 mg y la de Ferinject® fue de 642,86±295,61 mg. Los días de tratamiento en el grupo de Venofer® fueron de 4,30±2,14 y en el grupo de Ferinject® de 1,13±0,34 (p<0,001).

Conclusiones: La administración de Ferinject® en dosis única demostró producir efectos semejantes en el aumento de los niveles de hemoglobina, hierro y ferritina sérica, a los del Venofer®, administrado en varias sesiones de tratamiento. El tiempo de administración reducido del Ferinject®, asociado a poder aportar una gran cantidad de hierro con la administración de una sola dosis y sin efectos secundarios reseñables ofrece grandes ventajas a los pacientes y a los diferentes servicios hospitalarios. La opción de tratamiento proporcionada por el Ferinject®, debe ser tenida en cuenta en pacientes con necesidad de un rápido aumento de los valores de hemoglobina, en pacientes anémicos pre-quirúrgicos y también como estrategia potenciadora de una política de disminución del consumo de componentes sanguíneos.

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MORTALIDAD EN RELACIÓN CON LA SOBRECARGA FÉRRICA EN UNA SERIE DE 189 PACIENTES CON
PO-379
HEMOPATÍAS QUE INGRESAN EN UNA UNIDAD DE MEDICINA INTENSIVA
 B. Xicoy¹, L. San Miguel¹, J.R. Grifols², M. Morgades¹, P. Marcos³, T. Tomasa³, M. Misis⁴, C. Ferrà⁴, A. Ester², J. Juncà¹, J. Klamburg³, F. Millà¹, J.M. Ribera¹, E. Feliu¹
¹Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia. ²Banc de Sang i Teixits. ³Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Fundamento y objetivo: La mayoría de los pts con hemopatías reciben múltiples transfusiones de concentrados de hematies (CH) y ello puede provocar SF. La mortalidad de los pts con hemopatías que ingresan en una UMI es elevada. El objetivo de este estudio fue comparar las características clínicas y la mortalidad de los pts con hemopatías que ingresan en una UMI en función de su estado de SF.

Pacientes y método: Entre 2000 y 2010 se estudiaron 187 pts ingresados en una UMI. Se analizaron las características clínicas, la toxicidad hepática (GPT>100 U/L), la mortalidad global, precoz (≤ 7 d) y tardía (>15d) de los pts ingresados en la unidad y la supervivencia global (SG) a largo plazo y la correlacionaron con la SF (≥ 20 CH transfundidos). Se excluyó la ferritinemia >100 ng/mL por ser un reactante de fase aguda en el paciente crítico.

Resultados: Cuarenta y tres pts (23%) tenían SF. Los pts con SF tenían menor edad (mediana de edad en años (extremos): 46 [16-71] vs. 55 [2-33/42 (78%) $\leq 15-77$], $p=0,015$), habían recibido más líneas de quimioterapia (vs. 131/143 (91%), >2 9/42 (21%) vs. 12/143 (9%), $p=0,024$ y un mayor número de ellos había sido sometido a TPH (23/42 (55%) vs. 30/142 (21%), $p<0,001$). No hubo diferencias en el sexo, tipo de hemopatía, grado de respuesta al tratamiento, líneas de tratamiento recibidas, motivo de ingreso en UMI e índice APACHE al ingreso. En función de la presencia o no de SF, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad global, precoz y tardía (25/43 (58%) vs. 79/144 (58%), $p=0,704$, 11/25 (44%) vs. 40/79 (51%), $p=0,563$, 14/25 (56%) vs. 39/79 (49%), $p=0,365$), respectivamente. Durante su estancia en UMI, de los 43 pts con SF, 6 (14%) presentaron toxicidad hepática. Con una mediana [extremos] de seguimiento post-UMI de 13 meses [1-60], la mediana [extremos] de SG de los 18 pts con SF que sobrevivieron fue de 9 [0-22] meses y la probabilidad de SG post-UMI a 2 años fue de 37% \pm 28%.

Conclusiones: Una cuarta parte de los pts con hemopatía que ingresaron en la UMI presentaron SF. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad global, precoz y tardía, aunque las características de los pts con SF o sin ella no fueron completamente comparables. Un 60% de los pts con SF fallecieron en UMI mientras que un tercio de los pts con SF dados de alta de UMI son largos supervivientes.

Subvencionado en parte por la beca P-EF-09 de FIJC (Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia) y RD06/0020/1056 de RETICC.

DESARROLLO DEL PLAN DE MEJORA DE LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN CONTINUADA DE LOS PROCESOS HEMATOLÓGICOS EN UN HOSPITAL DE DÍA
PO-381

 A. Cejador¹, C. López-Puente², T. Galego², J.L. Santiago², M.J. Ciria², L. Quilez², A. Rubio-Martínez², P. Mayayo², P. Giraldo²
¹Novotec. ²Hospital de Día de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La implantación de los sistemas de calidad permite activar procesos de mejora continuada en la atención sanitaria. Desde 2007, el Hospital de Día (HD) de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet ha trabajado en la implantación de un programa de calidad con la colaboración de todo el equipo: médicos, enfermería, personal auxiliar y administrativo, para obtener la acreditación ISO-9001-2000 que se ha conseguido en enero 2010.

Objetivo: detectar oportunidades de mejora. Material y Métodos: Para conseguir los objetivos del Proyecto de Mejora, se han establecido las siguientes acciones: 1.- calendario de reuniones trimestrales de obligado cumplimiento (enero-abril-junio-octubre) para realizar seguimiento de las no conformidades y acciones pendientes, que evalúe la eficacia de los procesos a través de los indicadores y se favorezca la implicación de todo el personal en el proyecto. 2.- Elaboración de la hoja de acogida con toda la información/documentación que es necesario aportar al personal que se vaya incorporando y relativa a los diferentes puestos y sistemática de trabajo y valoración de la formación realizada basada en criterios objetivos. 3.- Utilizar las herramientas informáticas y aplicaciones existentes para facilitar la recogida de datos y su seguimiento y simplificar la estructura de los indicadores de gestión. 4.-Aumentar el grado de respuesta de las encuestas de satisfacción entregadas a los pacientes y familias.

Resultados: Se ha completado la primera etapa de implantación de protocolos normalizados de trabajo y de información a todos los participantes, coincidiendo con la política general del HUMS por la cual los trabajadores hagan de la calidad una manera natural de pensar y actuar, implicándose activamente en la mejora. Esto significa que, cuando un paciente es atendido en el HD, todo el circuito: acogida, valoración clínico-analítica, establecimiento del esquema de tratamiento, solicitud y administración de fármacos, cuidados de enfermería y siguiente citación, se realizan de manera sistemática para eliminar errores y satisfacer expectativas garantizando la calidad, seguridad asistencial y trazabilidad. Los datos de implantación del proceso y resultado de la encuesta de satisfacción se proporcionaran en la presentación.

Conclusiones: establecer una política de calidad, mejora el grado de cumplimiento de los procesos asistenciales sistematizados, la implicación de los profesionales en la unidad y la satisfacción de los usuarios.

DESARROLLO DE UN MODELO ANIMAL DE EICH OCULAR: AFECTACIÓN DEL LIMBO ESCLEROCORNEAL
PO-380

R. Lorenzo, I. Sánchez-Abarca, T. Caballero-Velázquez, T. Flores, S. Carrancio, C. Herrero, B. Blanco, S. Gutiérrez-Cosío, C. Cañete-Campos, F. Cruz González, E. Hernández-Galilea, J.A. Pérez-Simón

Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: En la actualidad se dispone de numerosos modelos animales para el estudio de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) sistémica, pulmonar o de tubo digestivo. Sin embargo, y a pesar de su elevada frecuencia y su morbilidad, no hay ningún modelo animal claramente establecido para el estudio de la EICH ocular, lo que dificulta el desarrollo de estudios preclínicos.

Objetivos: Nos planteamos (1) desarrollar y sistematizar un modelo animal de EICH ocular que (2) nos permitiera estudiar desde el punto de vista histopatológico las alteraciones que se producen en la superficie ocular, fundamentalmente en córnea y limbo esclerocorneal, donde se localizan las células madre corneales.

Material y métodos: Hemos estudiado 16 ojos de 8 ratones Balb/c a los que se induce EICH sistémica mediante irradiación e infusión de médula ósea de ratones donantes C57BL/6 más esplenotomizados. Dos veces a la semana se evaluaban los signos sistémicos de EICH y además se analizaba la afectación ocular macroscópica, considerando los siguientes parámetros: pelo periocular, borde palpebral y blefarospasmo. Tras 5 semanas los ratones eran sacrificados, y ambos ojos enucleados y procesados para su evaluación anatomopatológica.

Resultados: El análisis macroscópico nos permitía establecer una gradación de 0 a 2 que presentaba un alto grado de correlación con los signos sistémicos de EICH. Histológicamente se apreciaron lesiones características de EICH principalmente vacuolización, satelitosis, cuerpos apoptóticos e infiltrado inflamatorio, en la piel de los párpados, la glándula lagrimal, la conjuntiva, la córnea y el limbo esclerocorneal, existiendo un alto grado de correlación entre la histología y los signos macroscópicos previamente descritos.

Conclusiones: En este estudio se establece un modelo animal para la evaluación de la EICH ocular. Si bien estos hallazgos ya han sido descritos a nivel de la glándula lagrimal y la conjuntiva, la información respecto a la afectación corneal es escasa y no hay ningún estudio previo que haya descrito que el limbo esclerocorneal sea diana de la EICH. Este dato es especialmente relevante teniendo en cuenta que a este nivel se localizan las células madre de la córnea lo que sugiere que la afectación del limbo podría generar una insuficiencia funcional que contribuye a la fisiopatología de la afectación ocular.

EL SÍNDROME DE HIPERFERRITINEMIA Y CATARATAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: DESCRIPCIÓN DE 7 NUEVOS CASOS
PO-382

 É. Morán¹, M.ª J. Pérez-Lucena², J. Féliz³, A. Altés⁴, M.ª J. Giménez López⁵, J. García Bautista⁶, I. Hernando⁶, M. Sánchez¹
¹Instituto de Medicina Predictiva i Personalizada del Cáncer. ²Badalona ABS Serrapareira. ICS. ³Cerdanyola del Vallés (Barcelona). ⁴ABS Canaleles. ICS. ⁵Cerdanyola del Vallés. (Barcelona). ⁶Servicio de Hematología. Hospital de Alhaja. Manresa (Barcelona). ⁷Unidad de Hematología. Hospital de Poniente (Almería). ⁸Servicio de Genética. Hospital Central de Oviedo

Introducción: En 1995 se describe por primera vez el síndrome de hiperferritinemia y cataratas congénitas (HHCS, del inglés Hereditary Hyperferritinemia-Cataract Syndrome) (OMIM 600886) caracterizado por niveles elevados de ferritina sérica sin sobrecarga de hierro, cataratas congénitas y herencia autosómica dominante. La excesiva producción de ferritina se debe a mutaciones en el elemento regulador llamado Iron-responsive element (IRE) de la ferritina-L (FTL). El exceso de ferritina se acumula principalmente en linfocitos y hepatocitos, donde no se han descrito niveles tóxicos, pero su acumulación de en el cristalino, conlleva al desarrollo de cataratas. El grado de afectación varía incluso en individuos con la misma mutación.

Objetivo: La descripción del HHCS en la literatura ha sido escasa y su prevalencia es desconocida. Algunos pacientes con HHCS han sido erróneamente diagnosticados de hemocromatosis, siendo estudiados mediante biopsia hepática e incluso en algunos casos tratados con sangrías, provocando la consiguiente anemia ferropénica. Por ello, es importante difundir el conocimiento de esta enfermedad a pediatras, oftalmólogos, gastroenterólogos, hematólogos y médicos de familia, ya que el diagnóstico genético precoz permitirá instaurar un tratamiento adecuado.

Material y métodos: Se llevó a cabo el diagnóstico genético en 12 personas pertenecientes a 4 familias españolas, mediante amplificación por PCR seguida de secuenciación directa del IRE de la FTL. Se obtuvo consentimiento informado y se revisó el historial clínico de todos los participantes en el estudio.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 12 personas con edades comprendidas entre los 9 y 79 años. De estas 12 personas, 7 estaban afectadas de HHCS y 5 eran familiares controles. En todos los participantes se analizó la presencia de mutaciones del IRE del ARNm de la FTL. Los resultados indican la presencia de 4 mutaciones previamente descritas y distintas en cada familia: +39C>T (London1); +32G>GA (Pavia1), +41G>GC (Verona) y +33C>CA (París).

Conclusión: En este grupo de pacientes hemos estudiado clínicamente 7 casos de HHCS. En 6 de estos casos, disponemos además de resultados genéticos que identifican 4 mutaciones en el IRE de la FTL. El conocimiento de esta enfermedad y su diagnóstico genético permiten evitar pruebas diagnósticas innecesarias y tratamientos inadecuados en los pacientes afectados.

Este estudio ha sido financiado por los proyectos FIS03/0459 de J. Féliz, FIS 08/0956 de M.ª J. Pérez-Lucena, y los proyectos PS09/00341 y RYC-2008-02352 de M. Sánchez.

ENFERMEDADES RARAS Y HEMATOLOGÍAE. Sánchez-Valle¹, E. Gutiérrez-Gamarra², A. Villaverde Hueso³, M. Posada de la Paz³*Servicio de Hematología y Hemoterapia.*¹Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas. Ciudad Real. ²Hospital Virgen de la Salud. Toledo.³Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras**PO-383**

Fundamento y objetivos: Enfermedades Raras o enfermedades huérfanas (ER) son aquellas con alto riesgo de mortalidad y/o debilitamiento/invalidez crónica que ocurren infrecuentemente en la población general, con una prevalencia inferior a 1 caso por cada 2000 personas según criterios de la Unión Europea. Muchas de las enfermedades hematológicas son raras, pero mientras algunas son rápidamente identificadas, otras adolecen de muchos de los problemas de las ER, cuya baja frecuencia suele llevar implícita una dificultad y retraso en el diagnóstico y problemas de adecuado tratamiento.

Métodos: En este estudio se han utilizado los Microdatos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria y el Registro Anonimizado de Defunciones con Causa de Muerte del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2007. Para la relación de ER Hematológicas se utiliza la lista descrita en Orphanet con las correspondencias en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

Resultados: Con las limitaciones de la sistemática de estudio utilizada y de correcta identificación de ER en la CIE, en este trabajo se expone la relación de diagnósticos de mortalidad y de morbilidad hospitalaria de las ER hematológicas en España. Mientras algunas, como la Leucemia Mieloide Crónica, cuya facilidad de sospecha en el Microscopio Óptico y confirmación diagnóstica por Biología Molecular, representan un porcentaje significativo en el total de casos, otras ER hematológicas no han aparecido como diagnosticadas en ningún caso en la población española en el año 2007 con este sistema de trabajo.

Conclusiones: Es necesario aumentar el conocimiento existente acerca de muchas de las ER hematológicas, mejorando la identificación y las técnicas diagnósticas, asegurando de este modo profundizar en la naturaleza y evolución de estas enfermedades y hacer posible una mejoría en el tratamiento y cuidado de las personas que lo padecen. Este trabajo pretende contribuir al pensamiento en estas patologías.

ESTUDIO MIEBOMET-QOL: UTILIDAD CLÍNICA DEL CUESTIONARIO BOMET-QOL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y LESIÓN ÓSEA. RESULTADOS PRELIMINARES

K. de la Rubia, M.S. Durán, F. de Arriba, J. López, A. Alegre, C. González,

J.A. Hernández, I. García, J. Petit, J.M. Calvo

*Hospital Universitario La Fe. Valencia. Complejo Hospitalario Jaén. Hospital Universitario Morales**Meseguer. Murcia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Hospital Universitario de La Princesa.**Madrid. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. Hospital Infanta Leonor. Madrid. Hospital**General de Castellón. ICO-Durán i Reynals. Barcelona. Hospital General de Lanzarote***PO-385**

Objetivo: Evaluar la utilidad clínica del cuestionario BOMET-QoL en pacientes con MM con LO, en el contexto de la práctica clínica habitual.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico. Ha estado de 4 visitas cuatrimestrales. En todas ellas los investigadores recogieron datos referidos al estadio de la patología, localización de LO, eventos relacionados con el esqueleto (ERE), sintomatología, índice ECOG, tratamiento y otras enfermedades concomitantes; los pacientes completaron el cuestionario de calidad de vida específico para LO (BOMET-QoL), la EVA del dolor y percepción general de su salud. Los pacientes evaluados disponían de los datos cumplimentados por parte del investigador y del paciente, además de tener completas las variables principales para evaluar los objetivos.

Resultados: Se ha realizado un análisis preliminar, a la espera de recibir la totalidad de los datos y proceder a realizar el análisis definitivo. Se han recogido datos de 99 pacientes, analizables en la v1 el 93,9%. Así se han evaluado 93 pacientes en la v1, 71 en la v2, 51 en la v3 y 37 en la v4. Media de edad: 66,8 años (DS: 6,8); media de tiempo desde el diagnóstico: 1,8 años (DS: 2,3). El 45,2% tenían MM estadio I y la localización de la LO más frecuente era la de columna vertebral (69,9%); el 21,5% tenían fracturas patológicas; el dolor lumbar fue el síntoma más común (64,5%) y el 41,9% presentaban un índice ECOG=1. El ácido zoledrónico es el tratamiento administrado con más frecuencia durante el seguimiento. La evaluación del dolor percibido por los pacientes mediante EVA empeora durante el seguimiento. La calidad de vida (cuestionario BOMET-QoL) mejora entre la v1 y la v2, empeora entre la v2 y la v3, volviendo a mejorar entre la v3 y la v4.

Conclusión: El ácido zoledrónico es el tratamiento para la LO administrado con más frecuencia en estos pacientes. Se observa un empeoramiento del dolor percibido por los pacientes durante el seguimiento ligada a una percepción de la calidad de vida variable. Este análisis vislumbra tendencias en la utilidad del cuestionario BOMET-QoL, aunque será en el análisis definitivo donde podrá evaluarse su utilidad en relación con la evolución de otras variables clínicas del paciente.

ESTUDIO HEMATOLOGICO DESCRIPTIVO EN 231 PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA

J.M. Puerta Puerta, I. García Cabrera, C. de la Mata Espinosa, P. López Garrido, M. Jurado Chacón

*Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada***PO-384**

Fundamento: Las personas con Síndrome de Down (SD) presentan mayor riesgo a desarrollar procesos leucémicos agudos (LA). Los últimos estudios han identificado la alteración del gen GATA1, que produce una proteína incompleta que afecta su función de regulación, favoreciendo esta hemopatía. Su incidencia es de 10 a 20 veces mayor a la de la población general, con un riesgo acumulado del 2% al llegar a los 5 años de edad. La mayoría de los casos se tratan de un tipo de LA muy rara en la población general como es la LA megacariocítica. Así mismo, los niños con SD presentan frecuentemente macrocitosis sin anemia, generalmente de causa desconocida, circunstancia que nos invita a descartar procesos que se asocian a ella como el déficit de vitamina B12 o fólico, hipotiroidismo o aplasia medular. Desde 1993, el Servicio de Hematología del HUVN de Granada, en colaboración con la Asociación Granadina de SD (Granadown), realiza los estudios hematológicos de los asociados con SD de la provincia de Granada.

Objetivo: Describir y dar a conocer la casuística de hemopatías neoplásicas y no malignas, en personas con SD diagnosticadas y tratadas por el Servicio de Hematología del HUVN de Granada.

Pacientes y método: Estudio descriptivo retrospectivo en 231 personas con SD, con el que presentamos sus características hematológicas generales y los casos de LA diagnosticados en el Servicio de Hematología del HUVN de Granada desde el año 1993 hasta 2009.

Resultados: De las 231 personas analizadas, un 63% presentaba hemoglobina normal con VCM mayor de 100 fl (77%) siendo en la mayoría de los casos normales la determinación de fólico y vitamina B12. (90% y 71% respectivamente), sin reticulocitosis y haptoglobina normal. En el metabolismo férrico, 86% con sideremia normal destacando un 42% con cifras bajas de ferritina. Leucopenia detectada en un 30%. Diagnosticados 4 casos de leucemias agudas, 2 varones y 2 mujeres con una mediana de edad de 18 años, 3 casos de LAL y 1 LAM. De estos 4 casos de LA, 2 pacientes en remisión y 2 exitus por causas concomitantes no relacionadas con progresión de su enfermedad.

Conclusiones: En serie roja, destaca la macrocitosis sin anemia y sin datos de hemólisis en la mayoría de los estudiados. La dosificación sérica de vitamina B12 y fólico es normal. En el metabolismo del hierro observamos sideremia normal con ferritina baja. Leucopenia en un tercio de los analizados. Las LA en personas con SD presentan unas características especiales, mayor riesgo de padecerlas y mayores complicaciones en el tratamiento, acorde con el estado constitucional de inmunosupresión en el SD. 2 de nuestros casos fallecieron por causas independientes a progresión de su enfermedad.

ETIOLOGÍA Y PREVALENCIA DE MICROORGANISMOS EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES HEMATOLOGICOSM.A. Morales², L. Robles³, M.J. Valdés², A. Marín¹, L. Albelo², C. Panadero¹, A. Martínez¹, E. Riquelme², M.D. Crespo³, L. Navarro², J.C. Gómez¹¹Servicio de Hematología, ²Análisis Clínicos y ³Microbiología.*Complejo Hospitalario Universitario de Albacete***PO-386**

Fundamentos u objetivos: Las infecciones son la principal complicación de los pacientes hematológicos. Como profilaxis antimicrobiana, el Servicio de Hematología emplea de forma habitual quinolonas (ciprofloxacino) y azoles (fluconazol o itraconazol). El hemocultivo es una prueba fundamental para establecer el diagnóstico etiológico del síndrome febril. El objetivo del estudio es conocer el tipo y prevalencia de microorganismos en los pacientes hematológicos ingresados del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, y su sensibilidad antimicrobiana.

Métodos y/o pacientes: Estudio descriptivo y retrospectivo de los hemocultivos solicitados por el Servicio de Hematología al Laboratorio de Microbiología de 2007 a 2009.

Resultados y conclusiones: Durante el periodo de estudio fueron remitidos un total de 2.748 hemocultivos. Resultaron positivos 365(13.2%) de los cuales, 167(6%) tenían valor clínicamente significativo [73(6,8%) en 2007; 54(6,9%) en 2008; 40(4,4%) en 2009] mientras que 198(7,2%) se consideraron contaminantes [77(7,2%) en 2007; 56(7,2%) en 2008; 65(7,2%) en 2009]. En los años estudiados, se aislaron 99(59,3%) microorganismos grampositivos, 87(52%) gramnegativos y 9(5,4%) hongos levaduriformes. Las especies aisladas con mayor frecuencia respectivamente: Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli y Candida parapsilopsis. En cuanto al estudio de sensibilidad obtuvimos: para E.coli resistencias del 74% a cotrimoxazol y 66,6% a ciprofloxacino (66,6% en 2007, 62,5% en 2008 y 71,4% en 2009). Se aisló un total de 5 cepas de E.coli productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) resistentes a ciprofloxacino. Para Klebsiella pneumoniae el 8,3% de las cepas fueron resistentes a ciprofloxacino y el 25% a cotrimoxazol. En cuanto a Staphylococcus aureus, la resistencia a ciprofloxacino fue del 40% y 3 de las 10 cepas aisladas a meticilina. El 75% de los enterococos eran resistentes a estreptomicina. Todos los grampositivos fueron sensibles a vancomicina y linezolid. Se observa una disminución del número de hemocultivos positivos en el último año. La tasa de contaminaciones se mantiene constante durante el periodo de estudio. Su alto porcentaje indica la necesidad de revisar los protocolos de obtención de las muestras. No se encuentran cambios en las especies aisladas con mayor frecuencia. La resistencia de los microorganismos más frecuentemente aislados a ciprofloxacino fue elevada, obteniéndose un incremento en el último año, con lo que la utilidad de este antibiótico como profiláctico resulta limitada. Los protocolos de antibiografía empírica de los pacientes hematológicos deberían adaptarse a las sensibilidades observadas en las especies más frecuentes.

FACTORES PRONÓSTICOS Y RESULTADOS CONSEGUIDOS EN PACIENTES CON HEMOPATÍA MALIGNA, INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
PO-387

A.B. Martínez García, C. Martínez Redondo, A. Carrillo, M.L. Amigo, C. Castilla, E. Pérez-Ceballos, F. de Arriba, I. Heras, V. Vicente
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Pacientes con hemopatías malignas deben ingresar en UCI con frecuencia, siendo en ocasiones tema de debate entre intensivistas y hematólogos.

Objetivo: Analizar la supervivencia y factores pronósticos de pacientes con hemopatía maligna que ingresan en UCI en nuestro Hospital.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo en pacientes con hemopatía maligna que ingresaron en UCI entre Enero/00 y Abril/10. Se recogieron datos demográficos y clínicos de la hemopatía, enfermedades crónicas, motivo de ingreso y datos biológicos al ingreso y durante su evolución. Se calculó puntuación en escalas SOFA y SAPSII y control de la mortalidad durante el ingreso hospitalario, a los 30 días del alta de UCI y al año.

Resultados: Se analizaron 252 episodios de ingreso en UCI de pacientes con hemopatía maligna. La mediana de edad fue de 41 años (rango 11-71). El 56% (n=141) eran hombres. La enfermedad de base era una leucemia aguda en 84 (33%), síndrome linfoproliferativo en 86 (34%) y síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos en 82 (33%). La situación de la enfermedad al ingreso fue: al diagnóstico en el 34%, remisión completa en el 16%, remisión parcial en el 8%, enfermedad estable en el 16% y progresión en el 27%. En 59 casos se había realizado trasplante de progenitores hematopoyéticos (20%), 36 de los cuales (61%) eran alogénicos. Habían recibido quimioterapia el mes previo al ingreso 142 (60%). Los motivos de ingreso predominantes fueron: insuficiencia respiratoria (35%), sepsis (27%) y patología cardíaca (17%). La media de estancia previa hospitalaria fue de 15 días y de estancia en UCI de 5.7. El 44% requirió ventilación mecánica no invasiva (VMNI), invasiva (VMI) un 36% y drogas vasoactivas el 59%. La supervivencia hospitalaria fue del 51% (n=129). En el análisis univariante se identificaron como factores pronósticos de mortalidad durante el ingreso hospitalario: situación de la enfermedad de base, motivo de ingreso en UCI, requerimiento de VMNI y VMI, necesidad de drogas vasoactivas, portar CVC, puntuación en escalas SOFA y SAPSII y duración de neutropenia y trombopenia. En el estudio multivariante tuvieron valor pronóstico la situación de la enfermedad de base y necesidad de ventilación mecánica y de drogas vasoactivas.

Conclusión: Los motivos más frecuentes de ingreso en UCI fueron fracaso respiratorio y sepsis. La mortalidad estuvo relacionada con el estado de la enfermedad y el requerimiento de soporte respiratorio y drogas vasoactivas. El ingreso en UCI supuso una contribución en la supervivencia de 129 pacientes (51,2%). Estos datos apoyan el beneficio del ingreso en UCI de pacientes con hemopatías malignas y situaciones clínicas comprometidas.

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS QUE REQUIEREN VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA
PO-388

A.B. Martínez García, C. Martínez Redondo, A. Carrillo, M.L. Amigo, C. Castilla, I. Heras, E. Pérez-Ceballos, F. de Arriba, V. Vicente
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción: Los pacientes con hemopatías malignas presentan complicaciones graves que en ocasiones conducen a insuficiencia respiratoria aguda. La Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) es un procedimiento que puede mejorar la evolución de los pacientes hematológicos que requieren soporte ventilatorio.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de hemopatía maligna que de forma consecutiva ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital durante el periodo enero 2000 a abril 2010 y que requirieron VMNI. Se han recogido datos demográficos, de la hemopatía, enfermedades crónicas concomitantes, motivo de ingreso, días de estancia previa hospitalaria, datos biológicos al ingreso y durante su evolución, puntuación en escalas SOFA y SAPSII y mortalidad durante el ingreso hospitalario, a los 30 días del alta de UCI y al año.

Resultados: Se recogieron los datos de 111 ingresos con hemopatía en la UCI que necesitaron VMNI. De ellos, 40 (36%) eran leucemias agudas, 35 (31%) procesos linfoproliferativos y el resto otros procesos hematológicos. La mediana de edad fue de 53.5 años (rango 23-71), siendo 61 hombres y 50 mujeres. El 20% presentaban cardiopatía previa y el 15% EPOC. En 32 casos se había realizado trasplante de médula ósea, 22 de ellos alogénicos y 10 de ellos autólogos. Habían recibido quimioterapia el mes previo al ingreso 64 (61%). El motivo de ingreso fue la insuficiencia respiratoria en 35% de los pacientes, seguida de la sepsis en 25%. El 33% precisó ventilación mecánica, 86.5% la colocación de catéter venoso central y 64% el aporte de drogas vasoactivas. El índice medio SOFA era de 13.87 (rango 2-22). La mortalidad hospitalaria fue del 62.2% (69 pacientes). Mediante el análisis univariante se identificaron como factores pronósticos de mortalidad durante el ingreso hospitalario: Cardiopatía y broncopatía previas, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, necesidad de drogas vasoactivas, ser portador de catéter venoso central, puntuación en las escalas SOFA y SAPSII, las cifras de leucocitos al ingreso y la duración de neutropenia y trombopenia. Mediante el análisis multivariante, sólo se identificó como factor pronóstico de mortalidad la puntuación en la escala SOFA.

Conclusión: Nuestro estudio indica que en aquellos pacientes con hemopatías malignas que ingresaron en UCI y requirieron VMNI, el factor con mayor valor pronóstico de mortalidad fue la puntuación en la escala SOFA, marcador de fracaso multiorgánico. El resto de factores investigados tuvieron claramente un menor valor.

INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR) EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDICO OBTENIDO DE PLASMA VERSUS HemoSense INRatio2
PO-389

F. Ferrando¹, Y. Mira¹, A.R. Cid¹, G. Plumet², S. Haya¹, A. Moret¹, M.T. Contreras², J.A. Aznar¹

¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.

²Laboratorio de Hemostasia. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

En algunos pacientes con Síndrome Antifosfolipídico (SAF) tratados con antivitaminas K (AVK), en los monitores portátiles antiguos, se han observado diferencias del INR obtenido de plasma (P) con respecto al obtenido de sangre total (ST), mediante punción digital. Se ha descrito que el riesgo para el paciente anticoagulado con SAF acontece por la posibilidad que en ocasiones los INRs de ST mediante punción digital estén falsamente elevados y por tanto, puedan originar un nivel de hipocoagulabilidad inferior al rango recomendado. La fiabilidad de los actuales monitores portátiles coagulométricos en pacientes con SAF es controvertido y evaluado en el presente estudio. El Tiempo de Protrombina basado en los factores II (FII) y X (FX) son utilizados para la monitorización de la terapia anticoagulante oral (TAO) cuando el INR puede estar artefactuado.

Objetivo: Comparamos los INR, en pacientes con SAF, de ST con los INR de P, y se correlacionan con el FII y FX.

Métodos: Se realizan INRs de ST y P de pacientes con AVK, con y sin SAF. De los 20 pacientes con diagnóstico de SAF de la consulta de control de la TAO (de un total de alrededor de 3900 pacientes con AVK), se recogen muestras de 14 tratados con acenocumarol o warfarina. Los INRs de ST fueron determinados utilizando el monitor portátil HemoSense INRatio2. (HINR2) Y del plasma, de flebotomía, se determinan el TP, INR de TP, TTPA, FII, FX, ratio FII/FX, anticuerpos anticardiolipinas y anti-β2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico.

Resultados y conclusiones: La comparación estadística, en los pacientes con AVK y SAF, con la prueba no paramétrica de Wilcoxon del INR de ST frente al INR de P da una p: 0,041. En este grupo de SAF los resultados evidencian valores más acortados en los INR de ST comparados con el INR P. En el grupo de pacientes con AVK sin SAF también muestran una tendencia a valores más cortos para el INR de ST, pero no existen diferencias estadísticamente significativas (p: 0,764). En el grupo con SAF la correlación del INR de ST frente al FII es de r=0,608 y frente al FX de r=0,479, mientras que la gráfica de regresión del INR de P frente al FII es de r=0,739 y frente al FX de r=0,734. La aplicabilidad del HINR2 para el control de la TAO en pacientes con SAF no evidencia, en este estudio, valores falsamente elevados, y sí una tendencia a valores de INR de ST más acortados. Debido al número pequeño de pacientes con SAF y a la existencia de concordancia de los niveles de INR de ST con los parámetros de FX, y con FII, (aunque mejores los obtenidos al compararlos con el INR de P), no se puede descartar la utilidad del monitor HINR2 para el control de la TAO en pacientes con SAF.

LDL-AFÉRESIS POR DOBLE FILTRACIÓN Y TERMORREGULACIÓN. EXPERIENCIA DE 5 PACIENTES
PO-390

S. Guedes Mesa, I. Nieves Plá, F. Fernández Fuertes, M. Tapia, V. Peri, M. Marrero, J.D. González, J.M. Díaz Cremades

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno genético con herencia autosómico dominante debido a mutaciones del Receptor de LDL, clínicamente determinada por el acumulo de LDL-colesterol en los tejidos y las complicaciones derivadas de esto, tomando especial importancia el acumulo en los vasos sanguíneos por las graves consecuencias que acarrea. En los heterocigotos presentan enfermedad coronaria a edad temprana, y en los homocigotos ya la presentan a los 10-15 años. La LDL-aféresis tiene una categoría II según la American Society For Apheresis por lo que es un tratamiento aceptado de apoyo o coadyuvante con suficiente evidencia para ser eficaz en combinación con otros tratamientos. Presentamos nuestra experiencia con LDL Aféresis por Doble Filtración en 5 pacientes diagnósticos de HF.

Resultados: Hemos realizado LDL-aféresis por doble filtración y termorregulación (DFPP y TFPP) en 5 pacientes de nuestro centro afectados de HF. Todos presentaban historia familiar de enfermedad coronaria temprana y todos ellos en diferente grado presentaban síntomas relacionados con el depósito de LDL desde xantomas tendinosos y tuberosos hasta Infarto Agudo del Miocardio, con una media de LDL aféresis en suero de 438.9 mg/dL al diagnóstico. Todos tenían tratamiento con medidas higiénico dietéticas y medicación con al menos 2 fármacos a dosis máxima tolerable con control insuficiente.

En el paciente menor de edad se tuvo que modificar la técnica para evitar hipotensiones Después de comenzar la LDL-aféresis ha habido en todos los pacientes una mejoría importante sin que aparezcan nuevos eventos, y una disminución de la LDL en suero. En ningún caso hubo efectos secundarios de hipotensión, alergias, anemia o hemólisis.

Conclusión: 1. La LDL-Aféresis por Doble Filtración es una técnica eficaz en control analítico y clínico en las Hipercolesterolemias Familiares (disminución entre el 50-70% de LDLc y Lp(a) circulantes por sesión, sin reducción de HDLc, con disminución progresiva de acúmulos de colesterol en depósitos).

2. La LDL-Aféresis por Doble Filtración es una técnica segura (no anemia o hemólisis, problemas de coagulación).

3. La LDL-Aféresis (DFPP) es una técnica que puede utilizarse en niños pequeños (5 años) de y/o bajo peso diagnosticados de HF con el uso de una solución de Albúmina al 5% como líquido de purgado sin complicaciones hemodinámicas.

4. Es una técnica indicada en este tipo de pacientes, debiendo seguirse para su inclusión las recomendaciones actuales (G.R. Thompson, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Atherosclerosis 2008; 198: 247-255).

PREVALENCIA Y MANEJO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER EN TRATAMIENTO**PO-391**

J.L. Steegmann¹, J.M. Sánchez Torres², R. Colomer³, Á. Vaz³, J. López⁴, I. Jalón⁴, M. Provencio⁵, A. González Martín⁶, M. Pérez⁶
¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Servicio de Oncología Médica. Centro Oncológico M.D. Anderson Internacional España, Madrid. ³Departamento de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁴Departamento de Hematología. Clínica Riber. Madrid. ⁵Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda (Madrid). ⁶Servicio de Oncología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Objetivo: La Encuesta Europea sobre Anemia y Cáncer reveló que, aunque los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia (QT) presentan una elevada prevalencia de anemia (hemoglobina (Hb) <12 g/dl), la mayoría no recibe tratamiento para esta complicación. El objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de anemia en este contexto y su manejo en España.

Métodos y pacientes: Estudio observacional, transversal realizado en 2008 en 21 hospitales españoles. Los pacientes elegibles fueron: ≥ 18 años, con tumores no mieloides y tratados con terapia sistémica (QT, terapia hormonal (TH) o inmunoterapia (IT). Se recogieron datos actuales y de las 4 semanas previas sobre características clínicas, tipo de cáncer, tratamiento para la anemia y niveles de Hb. Se definió anemia como Hb <12 g/dl.

Resultados: El estudio incluyó 214 pacientes con una mediana de edad de 63 años (rango 20-91), el 58% mujeres, el 73% con tumores sólidos, y el 79% con enfermedad avanzada. La mayoría (91%) de pacientes recibían QT (de los cuales el 26% recibía platinos), el 8,5% TH, y el 8,5% IT. El 48% de los casos (intervalo de confianza del 95%: 45-59) presentaron anemia (de los cuales el 13% tenían niveles <10 g/dl y el 31% eran sintomáticos). La mediana de los niveles de Hb fue de 12 g/dl (7,4-16,1). Hubo una tendencia hacia una mayor prevalencia de anemia en las mujeres (52% vs. 42%, $p=0,14$) y en tumores sólidos (52% vs. 37%, $p=0,09$). No se encontró asociación entre la anemia y la edad, el estadio o tipo tumoral, ni el tipo de terapia para el cáncer. Se observó una mayor prevalencia en pacientes con QT (51% vs. 20%, $p=0,01$), QT basada en platinos (70% vs. 47%, $p=0,01$) o QT paliativa (61% vs. 39%, $p=0,003$). En los pacientes con anemia, el manejo de la misma en las últimas 4 semanas fue: el 62% no recibió ningún tratamiento específico, el 24% recibió agentes eritropoyéticos, el 14% recibió suplementos de hierro y el 8,7% recibió transfusión.

Conclusiones: En el ámbito hospitalario español, aproximadamente la mitad de pacientes con tumores no mieloides sometidos a terapia sistémica sufren anemia, especialmente los pacientes con quimioterapia, y más si ésta contiene platino o tiene carácter paliativo. Nuestros resultados revelan que más del cincuenta por ciento de los pacientes con anemia no recibe tratamiento específico, y que sólo un cuarto recibe agentes eritropoyéticos.

CITOLOGÍA Y CITOMETRÍA**SOPORTE NUTRICIONAL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO GRAVE: ESTUDIO DE SU IMPACTO SOBRE LA MORBIMORTALIDAD EN 147 EPISODIOS DE HOSPITALIZACIÓN****PO-392**

D. Mendoza Giraldo, M.I. Montero Cuadrado, J.L. Pereira Cunill, J. Fraile Bustos, J. González Campos, M.L. Martino Galiana, I. Espigado Tocino
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Objetivos: Describir las características clínicas de un grupo de pacientes con enfermedades hematológicas graves con soporte nutricional durante su ingreso. Analizar su influencia sobre el curso evolutivo del grupo y relacionarla con el tipo de nutrición prescrita. Se realizó un estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en el Servicio de Hematología que habían recibido soporte nutricional desde enero de 2008 hasta diciembre de 2009. Se indicó soporte nutricional en 147 ingresos, correspondientes a 111 pacientes. El tipo de nutrición prescrita fue: nutrición parenteral (NP), nutrición enteral (NE) con sonda nasogástrica y suplementación oral (SO). Realizamos un primer subanálisis con los datos demográficos y clínicos que analizamos mediante SPSS 15.0.

Resultados: La edad media fue 47,28 años, 53,2% varones, 46,8% mujeres. Los diagnósticos principales fueron linfoma (45%), leucemia (29,7%). En un 81,1% la enfermedad se encontraba activa, en un 9,9% estable y en un 9% en remisión completa. La mediana de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico fue de 10 meses. La indicación principal para el soporte nutricional fue la desnutrición asociada a anorexia en un 75,5%. Fallecieron el 28,6%, por progresión de enfermedad (52%) e infección (47%). Analizamos conjuntamente el grupo de NP y de NE por superposición en la mayor parte de los pacientes de ambos tipos de nutrición. Supusieron el 31% de los ingresos, frente al 69% de SO. No hubo diferencias entre ambos grupos en lo que se refiere a edad y diagnóstico más frecuente, aunque sí en cuanto a índice de Charlson que fue mayor en el grupo de SO (2,95 vs. 2,4) y en cuanto a mortalidad que fue superior en el grupo de NE/NP frente a SO (46,7% vs. 20,8%), con similares motivos de éxitos. Los pacientes que fallecieron presentaban como diferencias la edad mediana superior de 52 años, el ingreso mayoritario por infección (33%) y haber requerido NE y /o NP (50%).

Conclusiones: Los pacientes con diagnóstico de linfoma y enfermedad activa fueron los principales candidatos a recibir soporte nutricional de cualquier tipo, siendo la desnutrición el principal motivo de indicación de este soporte. El grupo de pacientes con NP presentó mayor mortalidad y una tasa considerable de complicaciones ligadas, siendo la edad > de 50 años y el ingreso por infección otros factores relacionados con el éxitos. Los pacientes con SO, a pesar de mayor comorbilidad inicial, presentaron la menor tasa de mortalidad de la serie, lo que parece validar este apoyo nutricional en el paciente "frágil".

UTILIDAD DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO Y LA FISH EN EL ESTUDIO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**PO-393**

N.R. Montes Barqueros, J. Monserrat Coll, F. Boix Giner, I.M. Marín Moreno, J. Ibáñez García, A. Perriago Peralta, J.M. Moraleda Jiménez, A. Morales-Lázaro, J.A. Campillo Marquina, J.M. Bolarián Guillén, M.R. Álvarez López, A. Minguela Puras
 Servicios de Inmunología y Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. Servicio de Hematología. Hospital Ntra. Sra. del Rosell. Cartagena (Murcia). Servicio de Hematología. Hospital Rafael Méndez. Lorca (Murcia)

Fundamentos y objetivos: Los Síndromes Mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de entidades clínicas que cursan con displasia y alteraciones de distribución y recuento celular que afectan generalmente a varios linajes. En los últimos años, se ha demostrado que la citometría de flujo (CF) puede contribuir al estudio y clasificación de estas alteraciones más allá del simple recuento de precursores CD34+, conduciendo a un incremento notable de estos estudios. El objetivo del trabajo es analizar la utilidad de la CF en el manejo de dichas patologías y contrastar los resultados con los datos obtenidos por FISH.

Pacientes y métodos: De diciembre de 2007 a mayo de 2010 se seleccionaron 172 aspirados de médula ósea de pacientes de la Región de Murcia -91 hombres (edad media 69,97) y 81 mujeres (edad media 65,53)-. Se solicitaron estudios de CF y FISH por sospecha de SMD. Fueron clasificados en 3 grupos: 1) Citopenias, entidades mejor caracterizadas como AREB y SMD confirmados ($n= 129, 75\%$); 2) SMD asociados a SMPc, descartando LMC, y casos dudosos de aplasia medular ($n=33, 19,2\%$); y 3) SMD secundarios a hematopatías malignas o a secuelas asociadas su tratamiento ($n=10, 5,8\%$). Se estudiaron por CF digital de 8 colores (FACSCanto-II y DIVASoftware, BD) marcadores de líneas linfóide, mielóide, monocitoide, serie roja y precursores hematopoyéticos: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD33, CD34, CD36, CD38 CD45, CD56, CD66, CD71 y HLA-DR. Las alteraciones definidas como compatibles con SMD fueron variaciones en la dispersión del Forward (FSC) y Side (SSC) scatter o la alteración de la intensidad de expresión de alguno de los marcadores analizados. Los pacientes se clasificaron en: sin alteración, con alteración leve y moderada. Mediante FISH se estudiaron deleciones de las regiones 5q y 7q y trisomía-8, para lo que se utilizaron las sondas VysisTM (Abbott). El estudio estadístico (análisis Chi-cuadrado) se realizó con SPSS 15.0.

Resultados y conclusiones: Se detectaron alteraciones citométricas leves y moderadas en 47 (27%) y 76 (44%) de los pacientes, respectivamente y citogenéticas en 71 (41%), con buena correlación entre las alteraciones detectadas por CF y las detectadas por FISH: se detectaron alteraciones cromosómicas en el 20%, 34% y 59% de los pacientes sin alteraciones citométricas o con alteraciones leves o moderadas, respectivamente ($p<0,001$). Por otro lado, un 63% de los pacientes con alteraciones citogenéticas mostraron alteraciones citométricas moderadas, y sólo el 30,7% de los pacientes sin alteraciones o alteraciones leves de citometría. Por patologías, la incidencia de alteraciones cromosómicas fue de 20%, 40% y 51% para los SMD secundarios, citopenias y SMPc, respectivamente, mientras que las alteraciones citométricas moderadas fueron del 40%, 41% y 57%, respectivamente. Por tanto, los SMPc presentaron más alteraciones citométricas y moleculares, mientras que los secundarios presentaron menor incidencia de alteraciones citogenéticas.

Anexo. Publicación

SERIE ROJA

HEMOGLOBINOPATÍA O ARAB: CASUÍSTICA EN NUESTRO CENTRO

Pb-002

M.^aA. Molina Arrebola, R. Pérez Moyano, J. Alejo García Bautista,
M.^a José Giménez López, J. Salas Coronas, C. Avivar Oyonarte
Hospital de Poniente. El Ejido (Almería)

Fundamentos: Las hemoglobinopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas debidas a alteraciones de la molécula de hemoglobina (Hb). Se producen por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican las cadenas de globina. La cadena que con más frecuencia se ve afectada es la beta. Aunque de distribución mundial, se presentan con más frecuencia en razas y zonas geográficas con mayor incidencia de paludismo endémico, por la protección natural que confieren respecto a la parasitación por *Plasmodium falciparum*. Dentro de las hemoglobinopatías con alteraciones en la carga superficial se incluyen la Hb D, la Hb E, la Hb O Arab y la Hb G. Habitualmente dan lugar a alteraciones de la carga superficial, pero no de la solubilidad. La Hb O Arab es una hemoglobinopatía poco frecuente, variante de la cadena beta (alfa2beta2 121Glu-Lys). Los heterocigotos son asintomáticos y presentan cifras normales de Hb, con ligera microcitosis e hiperromía, asemejando a la expresión de la Hb C. La forma homocigota puede ser asintomática con hemidosis compensada o presentar períodos de ictericia y anemia, asociando a veces esplenomegalia. En Almería residen más de 142.284 extranjeros, lo que supone un 20,8% de 684.426 habitantes, mientras que en España se estima en un 12% (INE, 2009).

Materiales y métodos: Presentamos los casos de Hb O Arab diagnosticados en nuestro hospital. Las muestras de sangre fueron analizadas en el contador hematológico ADVIA 2120 (Siemens®). Como prueba para el cribaje de variantes de hemoglobina, se utilizó el sistema Hi-AUTO A1c 8160 (Menarini®) de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Ante la obtención de bandas anómalas se solicitó estudio a centros de referencia (estudio molecular, cromatografía de mayor duración y electroforesis en gel de agarosa y en medio ácido).

Resultados: Se han detectado 4 casos de Hb O Arab, 2 heterocigotos y 2 homocigotos. Los estados heterocigotos han sido hallazgos de bandas de Hb anómalas al realizar la determinación de HbA1C, los 2 casos homocigotos, al realizar screening por HPLC. Las características se expresan en la tabla siguiente:

Conclusiones: Con la llegada de población inmigrante asistimos a una patología eritrocitaria hasta ahora desconocida en nuestro medio. El screening de hemoglobinopatías por HPLC es un método rápido, poco costoso y disponible en laboratorios clínicos. Destacar la observación del frotis como fundamental en la sospecha diagnóstica.

| | Heterocigotos | | Homocigotos | |
|--------------------------|--|---|----------------------------------|--------------|
| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 |
| Origen | Marruecos | Perú | Ghana | Marruecos |
| Sexo | Varón | Mujer | Varón | Varón |
| Clínica | Asintomático | Asintomático | Dolor abdominal y esplenomegalia | Asintomático |
| Hb (g/dl) | 17,7 | 7,9 | 12,5 | 12,2 |
| VCM (fl) | 76,8 | 51,5 | 72,1 | 64,7 |
| CHM (pg) | 27,9 | 16 | 26,3 | 24,9 |
| CHCM (g/dl) | 36,4 | 31 | 36,5 | 38,4 |
| Hierro (µg/dl) | 132 | 9 | 82 | 47 |
| Ferritina (mg/dl) | 187 | 12 | 101 | 170 |
| LDH (U/l) | 171 | 154 | 175 | 137 |
| Hb O Arab (%) | 41,7 | 31,8 | 100 | 98,3 |
| Morfología eritrocitaria | Discreta anisocitosis; hipocromía; aislados dianocitos | Intensa anisocitosis, con abundantes dianocitos | | |

DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA DE LA HEMOGLOBINA HOPE

Pb-001

M.^aA. Molina Arrebola, M.^aJ. Giménez López, J. Alejo García Bautista,
R. Pérez Moyano, J. Vázquez Villegas, C. Avivar Oyonarte
Hospital de Poniente. El Ejido (Almería)

Fundamentos: Las hemoglobinopatías constituyen los trastornos monogénicos más frecuentes en el hombre, y se deben a anomalías de la molécula de hemoglobina. Los individuos heterocigotos pueden mostrar alteraciones hematimétricas, pero raramente manifestaciones clínicas aunque sí pueden presentarse en homocigotos. Se deben a mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican las cadenas de globina. Aunque de distribución mundial, es conocido que la patología estructural del hematié es más frecuente en determinadas razas y localizaciones por la presión genética debida al efecto protector frente a la malaria. La hemoglobina (Hb) Hope es poco frecuente, producida por una mutación puntual en la cadena beta (alfa2beta2136Gly-Asp), y se ha descrito en varias familias de origen afroamericano, así como de Cuba, sudeste asiático y Mauritania. Se describe como ligeramente inestable y con reducción de la afinidad por el oxígeno aunque generalmente inocua desde el punto de vista clínico. En Almería, la población residente de extranjeros según INE de 2009 se estima en un 20,8% (142.284 de 684.426 habitantes), mientras que en España se considera de un 12%.

Materiales y métodos: Presentamos los casos de Hb Hope diagnosticados en nuestro hospital. Desde el año 2008, en el perfil analítico de primera visita a todos los pacientes atendidos en la consulta de la Unidad de Medicina Tropical de nuestro hospital se les realiza screening de hemoglobinopatías. Las muestras de sangre han sido analizadas en el contador hematológico ADVIA 2120 (Siemens®), y, como cribaje de variantes de hemoglobina, se ha utilizado el sistema Hi-AUTO A1c 8160 (Menarini®) de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para su caracterización definitiva se solicitó estudio a Laboratorio de Referencia.

Resultados: Se han detectado 4 casos de Hb Hope heterocigota, todas ellas como resultado del screening a pacientes de la consulta de Medicina Tropical y sin clínica relativa a la hemoglobinopatía, con las siguientes características.

Conclusiones. Con los movimientos migratorios asistimos a una patología eritrocitaria hasta ahora desconocida en nuestro medio. El screening de hemoglobinopatías estructurales por HPLC es un método rápido, automatizado, seguro, poco costoso y disponible para todos los laboratorios clínicos, puesto que se utiliza para la determinación de la HbA1C en el control de pacientes diabéticos. Y al contrario, la obtención de bandas anómalas de Hb al dosificar la HbA1C debe hacer sospechar la presencia de una hemoglobinopatía.

ESTUDIO DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ASTURIAS EN LOS ÚLTIMOS 4 AÑOS

Pb-003

Á. Bernardo Gutiérrez, C. Eugenia Alarcón Gil, R. Llorente de Jesús
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

En los últimos años se ha registrado un importante cambio en el tipo de hemoglobinopatías encontradas en nuestro medio. Ello se debe al aumento de inmigración y al estudio sistemático de estos pacientes desde la creación de la Unidad de Medicina Tropical.

Objetivo: Evaluar la incidencia de hemoglobinopatías estructurales y talasemias en nuestra comunidad.

Materiales y métodos: Desde enero de 2006 hasta abril de 2010 se realizaron 472 estudios de hemoglobinas, de los cuales 130 correspondían a población de color. Los estudios se realizaron con el aparato Variant Hemoglobin Testing de Bio Rad para HPLC y la electroforesis de Hemoglobinas, con placas de Paragon Hb suministradas por Beckman Coulter.

Resultados: Se encontró patología en 145 pacientes lo que supone solo el 30,7% del total. Los casos patológicos se distribuyeron: b talasemias 94 (65%), a talasemias 3(2%), db talasemia 7(5%) y hemoglobinopatías estructurales 41(28%). Del total solo 130 casos correspondían a población de color siendo patológicos 41 (31,5%), talasemias 2(4,8%) y hemoglobinopatías estructurales 37(90,5%) la mayoría de estas correspondían a pacientes heterocigotos asintomáticos; solo 4 casos presentaban clínica; 2 de ellos eran Hb SS conocidas y los dos restantes dobles heterocigotos uno Sba talasemia y el otro Hb SC. La mayoría de los países africanos estaba representados aunque existía un predominio de las dos Guineas, Senegal, Ghana y Nigeria y dentro de América latina: Brasil, Ecuador, República Dominicana y Colombia. Había un claro predominio de varones jóvenes(60%) con una edad media de 25 años similar entre sanos y portadores o enfermos. Los pacientes de raza blanca tenían una edad media de 30 años con un rango de 0 a 89 años y no había diferencia en cuanto a sexo.

Conclusiones: Existe poca selección de pacientes que requieren estudio de hemoglobinas, dado que solo presentan patología alrededor del 30% de los casos estudiados. En nuestro medio hay un predominio claro de b talasemia heterocigota, quizá por carecer de estudios moleculares de a talasemia.

En la población de color las hemoglobinopatías estructurales como era de esperar son el principal diagnóstico. En este grupo hubo un predominio de varones 60%, mientras que no hubo diferencias en razón de sexo en los pacientes de raza blanca. La incidencia de hemoglobinas estructurales en nuestra región es aún pequeña pero se ha visto un claro aumento en los últimos 2 años, en parte debida a una escasa tasa de inmigración afro americana.

El sistema HPLC es un método sencillo, rápido y eficaz en su diagnóstico, permitiendo incluso el cribado neonatal.

UN NUEVO CASO DE HEMOGLOBINOPATÍA DE LOUISVILLE**Pb-004**M.M. Nebro, M. Fernández, R. Vanegas, A. Muñoz, M. Tomás
Servicio de Hematología. Hospital General de Ciudad Real

Introducción: La Hemoglobinopatía de Louisville es una hemoglobinopatía inestable por baja afinidad con el oxígeno, caracterizada por la sustitución de los aminoácidos Phe por Leu en la posición 42 de la cadena beta. Existen en la literatura 6 familias diagnosticadas en el mundo desde 1971, cuando se diagnosticaron los primeros casos en una familia inglesa en Louisville y simultáneamente en una familia rumana en Bucarest. La herencia es autonómica heterocigoto dominante aunque se han detectado en 2 casos mutaciones de novo. Todos los casos son esplenectomizados, algunos de ellos con requerimiento transfusional posterior.

Caso clínico: Varón de origen mexicano, de 27 años, acude a Hematología con anemia hemolítica crónica sin filiar. Antecedentes Personales: Transfusiones de concentrados de hematies en 4 ocasiones durante la infancia secundaria a cuadro hemolítico agudo. Hace 4 años esplenectomía por esplenomegalia dolorosa y colecistectomía por litiasis biliar. No otros antecedentes de interés. No refiere antecedentes familiares. Actualmente se encuentra con ligera disnea de esfuerzo y tinte icterico en piel y mucosas, sin requerimiento transfusional. Pruebas Complementarias: Hemograma: Hemoglobina (Hb) 11.8 g/dl, VCM 107 fl, HCM 33.7 pg, hematíes 3.49 millones/ul, serie leucocitaria y plaquetas normales. Reticulocitos 0.28%. Hb A2 18.6%, Hb Fetal indetectable. Bioquímica: Bilirrubina total 1.9 mg/dl, indirecta 1 mg/dl, LDH 454 UI/l, vitamina B12 y fólculo normales. Resto de bioquímica normal. La determinación de P50 fue de 32 mmHg (25-30), demostrando una menor afinidad de la Hb por el oxígeno. La saturación de oxígeno era de 82%. Electroforesis de Hb: No se detectan Hb de migración anómala. Valoración de Hb A2 por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) 3.9% (1.5-3.9), apareciendo en el cromatograma obtenido un pico no habitual compatible con hemoglobina anómala. Valoración de Hb Fetal por HPLC inferior a 1%. Identificación de Hb anómalas por PCR: Se ha secuenciado el gen de la beta globina y se ha detectado la presencia en estado heterocigoto de la mutación beta42 (CD1) Phe-Leu (TTT-CTT) que define la Hb Louisville o Hb Bucuresti.

Conclusiones: • Detectamos el primer caso descrito en el mundo en un individuo mexicano y el segundo descrito en España de Hemoglobinopatía de Louisville. • Aunque no disponemos de estudios de PCR en familiares, probablemente se trate de una mutación de novo. • Ante una alta sospecha de hemoglobinopatía, a pesar de electforesis de Hb normal, es indispensable valorar detenidamente el cromatograma para identificar posibles bandas de migración anómala de difícil detección y poder secuenciarlas por PCR.

PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA: ANALISIS TRAS TRES AÑOS DE EXPERIENCIA**Pb-005**C. Mata-Castro, M.R. Prieto-Bonilla, J. Coín, M.E. Mingot,
M.S. Díaz-Gallardo, A.I. Heiniger
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Fundamentos: Los trastornos de la hemostasia engloban un conjunto heterogéneo de patologías trombóticas y hemorrágicas. La incidencia y prevalencia de las mismas puede resultar muy variable, ya que la sospecha diagnóstica se establece con frecuencia en base a estudios analíticos solicitados casualmente o el contexto de un preoperatorio.

Objetivos: Describir la prevalencia/incidencia de las distintas patologías de la hemostasia en nuestra población y analizar posibles desviaciones de los datos referidos en la literatura a nuestro perfil de población.

Material y método: La población a estudio se trata de pacientes adultos no gestantes con diagnóstico y seguimiento de trastorno de la hemostasia realizado en nuestro Centro, el cual responde a las necesidades de una Zona básica de Salud de 282.932 personas. En el ámbito de las coagulopatías hemorrágicas tipo hemofilia A (HA) y hemofilia B (HB) es referencia para toda la provincia (1.563.261 habitantes). La fuente de información consultada es el programa de gestión de citas e historias clínicas de nuestro Centro (Novahis/Diraya). Utilizamos estadísticos básicos de frecuencia para la descripción de los datos.

Resultados: En la consulta de hemostasia de adultos no gestantes de nuestro centro se realiza el seguimiento de un total de 672 pacientes, media de edad de 45 años (rango, 13-93 años), un 48% de ellos mujeres. Desglose por diagnósticos: 113 pacientes con trombofilia hereditaria (121/1x106hab/año), 226 trombopenias (4.4/1x106hab/año), 250 pacientes con patología hemorrágica congénita (1.7/10000 habitantes), 78 portadores de hemofilia A o B y 5 casos de coagulopatía adquirida inmune (1/1x106hab/año). La incidencia de trombofilia congénita es francamente inferior a la descrita. Entre las trombopenias englobamos PTI, PTT, Sd. Evans y trombopenias congénitas. Destaca la PTI (73%) con una incidencia de 2.3/1x106hab/año. En cuanto a las coagulopatías hemorrágicas la Enfermedad de von Willebrand encabeza los diagnósticos (114 casos), no pudiendo compararnos por no existir censos bien definidos. La prevalencia de HA y HB es la mitad de la esperable aunque similar a la del resto de comunidades españolas, probablemente por el efecto del SIDA sobre esta población.

Conclusiones: Según los resultados obtenidos podemos establecer que la prevalencia e incidencia de patologías de la hemostasia en nuestra población es extrapolable a la definida en la literatura para grupos similares. La excepción viene dada por el grupo de las trombofilias con cifras inferiores a las esperadas probablemente como consecuencia de un estudio indiscriminado y poco seleccionado que valore la historia familiar.

CORRELACIÓN DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN BÁSICAS CON LA EDAD Y SEXO EN ADULTOS SANOS**Pb-006**M.A. Zarco Gómez¹, M. Panadés Siurana², J. Trujillano Cabello³,
A. Pinacho Oyarzábal²¹Laboratori Clínic, ²Banc de Sang i Teixits, ³Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Objetivo: Analizar si existen diferencias en las pruebas básicas de coagulación en relación a la edad y el sexo.

Material y método: Se han analizado los resultados analíticos de 562 adultos aparentemente sanos, todos ellos donantes habituales de plasmaféresis, de ambos sexos (183 mujeres y 379 hombres) y edades comprendidas entre los 18 y 65 años, a los que se les incluyó un estudio básico de coagulación previo a una de sus donaciones: ratio del tiempo parcial de tromboplastina activada (rTPTA), ratio de protrombina (rPT) y dosificación de fibrinógeno. Las pruebas se procesaron en un coagulómetro modelo ACL TOP IzasaTM, kit SynthASil y RecombiPlas Tin 2G. El rango de normalidad de cada prueba fue establecido según los valores de referencia del laboratorio de hemostasia del hospital (rTPTA: 0.85-1.26, rPT: 0.90-1.26 y fibrinógeno: 2-5 g/l).

Método estadístico utilizado para el análisis de resultados:

1º.- Descripción de variables: mediana e intervalo intercuartil. 2º.- Para comparar los valores según edad y sexo se ha utilizado el test no paramétrico de U de Mann Whitney, aceptándose como diferencia significativa una $p < 0.05$. 3º.- La correlación entre las variables se estableció según el cálculo de los coeficientes de correlación de Pearson, aceptando como correlación significativa una $p < 0.05$. 4º.- Para demostrar si las distribuciones seguían un patrón normal, se utilizó el test de Kolmogorov Smirnov, aceptándose como criterio de normalidad una $p > 0.05$. 5º.- Se han calculado los intervalos de referencia con dos métodos según normativa CLSI (Clyncal and laboratory Standart Institute): Cálculo de percentiles no paramétrico y Método Robusto.

Resultados: 1º.- En relación a la edad: Se observa que a medida que aumenta la edad, el rTP y rTPTA se acorta ($p = 0.01$). Por el contrario, se observa que el Fibrinógeno aumenta a mayor edad de los donantes ($p = 0.03$). 2º.- En relación al sexo: No se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar la rTP y la rTPTA, pero sí se observó que el fibrinógeno aumentaba en las mujeres más que en los hombres ($p = 0.01$).

Conclusiones: 1º.- Los valores de normalidad obtenidos en el estudio son semejantes a los valores de normalidad utilizados en nuestro laboratorio. 2º.- Observamos un acortamiento significativo del rTP y rTPTA a medida que aumenta la edad. 3º.- El Fibrinógeno también aumenta con la edad y de forma significativa en las mujeres. 4º.- Otras conclusiones en cuanto a una posible aplicación clínica en relación a los resultados obtenidos merecerían estudios adicionales.

CONCEPTOS BÁSICOS EN HEMOSTASIA

VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DE UNA SEGUNDA PRUEBA EN LA DETECCIÓN DEL ANTICOAGULANTE LÚPICO
Pb-007

M. Cortés Sansa, E. Delgado Huertas, A. Domingo García, M.D. Vela Payán, R. López Ferré
Hospital General de Granollers, Barcelona

Fundamento y objetivo: El término anticoagulante lúpico describe a un grupo heterogéneo de anticuerpos que inhiben las pruebas de coagulación fosfolípido-dependientes. La determinación de este parámetro con una única prueba puede no detectar su presencia. El objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad de realizar dos técnicas fosfolípido-dependientes en la determinación del anticoagulante lúpico en pacientes con una primera prueba de detección negativa.

Métodos: Entre enero de 2009 y abril de 2010 se realizó la determinación de anticoagulante lúpico a 316 pacientes con antecedentes de trombosis, abortos recurrentes y/o sospecha de síndrome antifosfolípido, pacientes diagnosticados de lupus sistémico para evaluar el riesgo trombótico o pacientes asintomáticos con un aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada. En los casos en los que presentaban un aumento del tiempo de cefalina, se realizaba una prueba de mezclas para descartar un déficit de factores de la vía intrínseca de la coagulación. Una vez descartado el déficit, se realizaba la prueba de Russell y se consideraba que un resultado era positivo cuando el resultado era igual o superior a 1.2, y se recomendaba su recomprobación a las 12 semanas. En aquellos pacientes en los que el resultado era inferior a 1.2 se realizaba el test de Silica Clotting Time (SCT). Asimismo, en aquellos pacientes en los que el resultado de SCT era igual o superior a 1.2 se informaba que el resultado era positivo y se recomendaba también su recomprobación a las 12 semanas.

Resultados y conclusiones: Se obtuvieron 61 resultados positivos de ambas pruebas. La prueba de Russell resultó positiva en un 68.8% de los casos, mientras que el resto se pusieron de manifiesto al realizar la segunda técnica. Por tanto, es mandatorio incorporar en la rutina diaria la determinación de dos pruebas, y así poder aumentar la sensibilidad en la determinación del anticoagulante lúpico.

INSUFICIENCIA MEDULAR

DICUMARÍNICOS Y CÁNCER: DE LA ANTICOAGULACIÓN AL EFECTO ANTITUMORAL
Pb-008

A.I. Gallardo¹, E. Alba², S. de la Torre¹, S. del Castillo¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Fundamentos y objetivo: La asociación entre el sistema hemostático y el cáncer, se puede establecer como un sistema bidireccional, por un lado, toda neoplasia induce a un estado de hipercoagulabilidad, y por otro lado el sistema hemostático juega un papel muy importante en la progresión tumoral. Múltiples estudios y ensayos en animales tienden a mostrar cómo el efecto antiangiogénico que poseen los anticoagulantes tipo antivitamina K podría influir directamente en la inhibición de la progresión tumoral. La extrapolación de dichos resultados a los humanos, no está siendo tan satisfactoria de momento, pero también hay que considerar, que son estudios a largo plazo, cuyos resultados aún están por visualizar. Presentamos un estudio diseñado para intentar evaluar dicho posible efecto antitumoral en la población anticoagulada de nuestro hospital.

Pacientes, material y métodos: Estudio observacional, de cohortes retrospectivo. Cohortes a estudio: pacientes anticoagulados que comienzan tratamiento con acenocumarol, por problemas cardíacos (n=84), frente a otra cohortes de pacientes no anticoagulados (n=86) de características similares (grupo control). Se analizó la incidencia de neoplasia primaria de cualquier tipo y origen (excluyendo los tumores dermatológicos no melanocíticos) durante los 10 años siguientes.

Resultados: La incidencia de neoplasias primarias en el grupo de anticoagulados fue del 8,3% (7 casos) frente a un 15,1% en el grupo control (13 casos) (p = 0,23). La distribución de las neoplasias según su origen y grupo fue la siguiente: en el grupo de anticoagulados los tumores más frecuentes fueron los de origen endocrino (29%) y los ginecológicos (29%), seguidos de los urológicos (14%), digestivos (14%) y metastásicos (14%). En cambio en el grupo control, las neoplasias más frecuentes fueron las ginecológicas (51%), seguidas de las de origen pulmonar (14%), digestivas (14%), urológicas (14%) y dermatológicas (7%).

Conclusión: Los resultados obtenidos, aunque no son estadísticamente significativos, muestran una tendencia que sí podría ser clínicamente significativa, ya que la incidencia de neoplasias en el grupo a estudio fue de casi la mitad con respecto al grupo control. Es por esto, que sería interesante realizar estudios más amplios, con mayor número de pacientes, y quizás con una evolución aún mayor a la de este estudio, para poder obtener datos más fiables y satisfactorios.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AMEGACARIOCÍTICA ADQUIRIDA. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA
Pb-009

K. Quiroz, M. Perera, H. Luzardo, A. Suárez, S. Jiménez,
 A. Lemes, T. Molero
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La PTAA, es un desorden hematopoyético caracterizado por trombopenia 2ª a disminución de los megacariocitos en MO, con hematopoyesis normal. Su epidemiología es desconocida y en la literatura encontramos casos aislados o series pequeñas. Su diagnóstico precisa del despistaje de causas adquiridas de trombopenia y su patogenia, no bien conocida, describe un cuadro de trombopenia, aislada o asociada a anemia aplásica 2ª a viriasis (CMV o PB19) o tóxica, de base inmunológica. La mayoría idiopáticas aunque se han descrito asociadas a E. autoinmunes (LES). Característicamente se asocia a elevación del VCM. Paciente: Mujer, 63 años depresiva, remitida por trombopenia, sin clínica hemorrágica. La analítica mostró 95.000 plaquetas con resto de parámetros hematológicos, bioquímicos y serológicos normales salvo VCM de 110 fl. No adenopatías ni visceromegalias. Estudio de trombopenia donde se detectó ac. antiplaquetas IgG, diagnosticándose de PTI. La paciente deterioró progresivamente la cifra de plaquetas hasta 20000, apareciendo gingivorragias, petequias y equimosis, por lo que se inicia tratamiento corticoideo a 0.8 mg/kg/d. Sin respuesta tras 4 semanas, se añaden gammaglobulinas que no fueron efectivas. Ante la presencia de PTI de evolución tórpida se realiza BMO que resulta normocelular con hipoplasia megacariocítica y presencia de una población linfoides intersticial de significado incierto. No signos de displasia, carotipo y FISH normales. Estudio molecular negativo. 5 meses después persiste trombopenia (10-15000) sintomática descartándose la esplenectomía por hipoplasia megacariocítica, iniciándose tratamiento con Romiplostin, sin respuesta. A los 2 meses se aprecia descenso de la Hb con estudio de anemia normal repitiéndose MO que resultó normocelular con intensa hipoplasia megacariocítica sin displasia, pendiente de cultivo de progenitores hematopoyéticos. Con el diagnóstico de PTAA de probable etiología autoinmune, en paciente con deterioro clínico y necesidades trasfusionales se inicia tratamiento con ciclosporina a 150mg/12h, disminuyendo el no de transfusiones a pesar de persistir anemia y trombopenia. Conclusión: La PTAA es una enfermedad rara existiendo en la literatura escasas publicaciones. La evolución clínica es muy variada, con casos como éste de evolución rápida a anemia aplásica. Debe sospecharse ante trombopenia progresiva refractaria e hipoplasia megacariocítica. Se recomienda el tratamiento con Ciclosporina a 5mg/kg/d +/- ATG con respuestas tardías, y la realización de TPH en pacientes candidatos. Ante la dificultad diagnóstica y la mala evolución es importante considerar y tratar la PTAA como un Sdr. pre-leucémico.

APARICIÓN PRECOZ DE UNA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA EN UN PACIENTE AFECTO DE NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE**Pb-010**

A. Catala, S. Rives, T. Toll, M. Camos, M. Torredadell, R. Berruero, R. Castro, A. Quintero, A. Ruiz, N. Conde, J. Estella
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción: La neutropenia congénita grave (NCG) es un síndrome de fallo medular caracterizado por una neutropenia grave desde los primeros meses de vida acompañado de infecciones severas. La introducción del factor estimulador de colonias granulocíticas como tratamiento de mantenimiento de estos pacientes ha cambiado la evolución de éstos aumentando su supervivencia y mejorando su calidad de vida. Sin embargo un número no despreciable de ellos se verá afecto por una hemopatía maligna.

Objetivo: Presentar un interesante caso de un niño con NCG, portador de una mutación en el gen ELA2, y que desarrolló de forma precoz una mielodisplasia secundaria en forma de LMCC.

Caso: Lactante de 6 meses que fue remitido a nuestro centro por presentar una neutropenia grave $0.3 \times 10^9/L$ NT en el contexto de un proceso infeccioso. Su exploración física y desarrollo pondoestatural eran normales.

El aspirado de médula ósea reveló un stop madurativo a nivel de promielocito/mielocito, no había signos de displasia ni otras alteraciones. El análisis citogenético fue normal. El análisis mutacional del gen ELA2 demostró una mutación heterocigota no descrita hasta la fecha (ELA2/V36D).

Se inició tratamiento con G-CSF a dosis de 5mcg/Kg/día que se aumentó hasta 10 mcg/Kg día para mantenerlo en cifras alrededor de $1 \times 10^9/L$ NT. Durante el periodo de seguimiento presentó varias otitis y una varicela.

A la edad de dos años se detectó una anemia grave (60g/L), trombopenia $26 \times 10^9/L$, monocitosis ($5.6 \times 10^9/L$) y una gran esplenomegalia (8cm). Asimismo presentaba lesiones nodulares en el cuero cabelludo.

El aspirado de médula ósea mostró cambios displásicos en serie eritroide y mieloides. El análisis citogenético demostró una monosomía del cromosoma 7 y en el análisis molecular se encontró una mutación en el gen KRAS. El estudio mutacional de G-CSF fue negativo.

Discusión: La evolución a una hemopatía maligna es una de las principales complicaciones en los pacientes afectados de NCG (20% a los 15 años de seguimiento). Aunque existen trabajos que han intentado correlacionar el estado mutacional de ELA2 con mayor riesgo de malignización las evidencias son aún pobres. Este paciente presenta la aparición de una mielodisplasia secundaria de forma muy precoz en forma de LMCC. El único tratamiento curativo actual es el trasplante de médula ósea aunque existen ensayos abiertos con agentes demetilantes.

PERICARDITIS CON DERRAME MODERADO-SEVERO EN PACIENTE CON HEMOFILIA A GRAVE**Pb-011**

N. Alonso¹, F. Giménez², E. Delgado¹, A. Corbacho¹, C. López-S¹, J.M. Vagace¹, J. Groiss¹, R. Rincón¹, L.M. Pedrosa¹, R. Bajo¹, R. Vaca¹
Servicios de ¹Hematología y ²Cardiología.
Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Fundamentos: El derrame pericárdico es la principal complicación de la pericarditis, que puede tener graves consecuencias según la velocidad de instauración y su etiología. El pronóstico en general es bueno si se trata oportunamente, pero hay pocos casos descritos en hemofílicos, cuyo manejo en estas situaciones se complica dado que en pericarditis aguda de origen vírico o idiopática se emplean antiinflamatorios no esteroideos en dosis altas durante varias semanas. Y si hay derrame pericárdico importante, puede ser necesaria la punción o realización de ventana pericárdica. Además algunos casos pueden complicarse con una pericarditis constrictiva que requiera pericardiectomía.

Caso clínico: Varón, 19 años, hemofilia A grave, VIH, VHC, HBsAg negativos, sin inhibidor, en profilaxis con factor VIII recombinante 25 UI/Kg / 48h, derivado de Hospital Comarcal, donde acude porque tras cuadro gripal 7 días antes, comienza, con dolor torácico de características pleuríticas, ortopnea progresiva, se objetiva 7 días más tarde, derrame pericárdico moderado severo, con abundantes tractos fibrosos en ecocardiografía. No datos de taponamiento. Se inicia, antes del traslado, factor VIIIr a 50 UI/ kg / 12h, realizándose en nuestro Centro, a posteriori, controles seriados de nivel de factor VIII coagulante (muestras extraídas a la hora y 8 h de la dosis inicial y antes de la siguiente pauta), reduciéndose tras 24h, el factor VIIIr a 25 UI/ kg / 12h, manteniéndose esta pauta, tras alta a los 10 días, hasta un mes del diagnóstico. No se detecta inhibidor. Se añade paracetamol y metamisol alternantes, según dolor. Se decide no administrar ibuprofeno 400 mg/12h, dosis habitual en hemofílicos con patología articular, por considerarse insuficiente. No se administran coxibs por sus posibles efectos secundarios. Durante ingreso, desarrolla cuadro febril de probable foco urinario resuelto con antibioterapia empírica. Serología coxiella, chlamydia P, coxackie B, positiva, no demostrado aumento título. Evolución favorable en ecocardiogramas seriados. Asintomático tras un año.

Conclusiones: Creemos que es útil comunicar estos casos dada la escasa literatura sobre recomendaciones de manejo en derrames pericárdicos y hemofilia y las dificultades que conlleva su coincidencia. Posiblemente el nivel de factor basal a pesar de profilaxis en el paciente, ha sido insuficiente por la cuantía del derrame. Es conveniente un alto nivel de sospecha clínica si concurren ambas patologías e iniciar pauta terapéutica precozmente. La estrecha supervisión analítica, clínica y por ecocardiografía posiblemente ha contribuido a la buena evolución del paciente.

TRATAMIENTO DE INMUNOTOLERANCIA CON DOSIS BAJAS DE UN CONCENTRADO DE FVIII/FVV EN UN PACIENTE CON FACTORES DE MAL PRONÓSTICO**Pb-012**

M. Martorell, C. Altisent, J. Ayats, C. Barrenechea, R. Parra
Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Fundamento: El tratamiento de inducción de inmunotolerancia (ITI) es efectivo aproximadamente en el 70% de los pacientes hemofílicos con inhibidor. Como factores de mal pronóstico se ha identificado un título de inhibidor pre tratamiento > 10 UB, un título máximo histórico de inhibidor > 200 UB, edad > 6 años y un largo intervalo de tiempo entre la detección del inhibidor y el inicio del ITI. Estudios recientes indican que los concentrados que contienen factor VIII (FVIII) con factor von Willebrand (FVV) pueden ser eficaces en pacientes de mal pronóstico o que han fracasado a un tratamiento de inmunotolerancia previo. Presentamos el caso de un paciente de 28 años con hemofilia A grave e inhibidor de alta respuesta diagnosticado a los 6 años y fracaso a un ITI previo, que presenta respuesta completa al tratamiento de inmunotolerancia con un concentrado de FVIII/FVV.

Caso clínico: Paciente de 28 años con hemofilia A grave (FVIII<1%) y delección total del exon 14 del gen del F8. Diagnosticado a los 5 días de vida por hemorragia cerebral y tratado con FVIII plasmático durante 17 días. A los 7 años se diagnostica un inhibidor de alta respuesta (300 UB) después de 40 días de exposición. A los 3 años se realiza un ITI con ciclofosfamida, inmunoglobulinas y factor VIII a dosis bajas durante 6 meses sin conseguir respuesta. Controlado desde el año 2001 en nuestro centro. En el 2002 se determina que el anticuerpo va dirigido contra el dominio A2 del FVIII. Hasta la actualidad ha seguido tratamiento con complejo de protrombina activado (Feiba) a demanda o profilaxis, como consecuencia de hemorragias articulares y presenta artropatía moderada-grave en varias articulaciones. En febrero de 2008 se inicia ITI con un concentrado de FVIII de origen plasmático de alta pureza con alto contenido en FVV (Fanhdi) a dosis de 50 UI/kg cada 48 horas. El título de inhibidor pre-ITI fue de 2 UB y el título máximo alcanzado durante el tratamiento fue de 79 UB (post 2 meses). Tras 18 meses de tratamiento se consigue la negativización del inhibidor y a los 25 meses se normalizan los parámetros farmacocinéticos (recuperación in vivo del 79% y vida media de 8.6 horas). De los 25 meses del ITI se requirió la administración de Feiba solo durante los 10 primeros meses (140.000 UI). El consumo medio de Feiba antes del inicio del ITI era de 455.000 UI/año. En la actualidad el paciente sigue tratamiento profiláctico con Fanhdi a dosis de 50 UI/kg cada 48 horas.

Conclusiones: Este caso aporta datos sobre la utilidad del tratamiento de inmunotolerancia con concentrados de FVIII/FVV a dosis bajas en pacientes que presentan factores de mal pronóstico.

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

EXPERIENCIA EN UN CAMPAMENTO DE NIÑOS CON COAGULOPATÍAS**Pb-013**

A. Marín¹, C. Panadero¹, M.D. Martínez¹, M.A. Morales², L. Albelo², M. Maicas¹, A. Martínez², J.C. Gómez²
 Servicios de ¹Hematología y ²Análisis Clínicos.
 Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Fundamentos u objetivos: El objetivo de este estudio es valorar la experiencia en un campamento de niños diagnosticados de coagulopatías congénitas. Con esta finalidad, se clasificaron a los asistentes según su tipo de patología (hemofilia A o B, portadoras de hemofilia, enfermedad de von Willebrand), gravedad de la misma (leve, moderada o grave), clase de tratamiento recibido (profilaxis o a demanda) e incidencias ocurridas.

Métodos y/o pacientes: Se trata de una convivencia durante 2 semanas en las instalaciones de la urbanización "La Charca" en Totana (Murcia), donde, contando con la colaboración de médicos, enfermeros, fisioterapeutas, psicólogos y monitores; se tiene como fin la formación en el autotratamiento de los pacientes, el aprendizaje de su enfermedad mediante charlas y talleres prácticos, y fomentar las relaciones sociales entre ellos a través de excursiones, juegos y otras actividades. Han participado 55 niños de edades comprendidas entre 8 y 12 años, de los cuales 35 estaban diagnosticados de hemofilia A, 8 de hemofilia B, 10 portadoras y 2 con enfermedad de von Willebrand.

Resultados y conclusiones: Clasificando a los pacientes en función de la gravedad de su patología, objetivamos que dentro de los 35 hemofílicos tipo A, 6 eran de tipo leve, 4 moderados y 25 graves. En cuanto a los 8 hemofílicos B, todos eran de tipo grave. De las 10 portadoras, 9 eran de tipo A y una de tipo B. Por último, 2 asistentes presentaban enfermedad de von Willebrand. Por otra parte, 34 pacientes recibían tratamiento con profilaxis, 11 sólo recibían tratamiento a demanda, incluidos los diagnosticados de enfermedad de von Willebrand, y a los 10 restantes (portadoras) no se les administraba ningún tipo de tratamiento.

Se produjeron varias incidencias: hemorrágicas, con 6 casos de epistaxis sin traumatismo (4 eran hemofílicos A grave, uno hemofílico B grave y uno con enfermedad de von Willebrand); en un solo paciente con hemofilia A grave se produjo un leve hemartros. El resto de las incidencias fueron: leves traumatismos, algunos con pequeños hematomas, que no precisaron tratamiento específico; y otras complicaciones médicas no relacionadas con su patología de base: fiebre, cefalea, dolor abdominal, faringoamigdalitis, vómitos, estreñimiento, otitis, conjuntivitis, reacciones alérgicas, entre otras. Después de este análisis podemos concluir que el 45% de los asistentes (25) tenían hemofilia A grave, el 62% recibían tratamiento profiláctico y que las incidencias ocurridas fueron leves, resolviéndose sin mayores complicaciones.

PROGRAMA DE SALUD BUCO-DENTAL PARA PACIENTES CON COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LAS ISLAS BALEARES**Pb-015**

L. Lo Riso¹, B. Galmés¹, M. Canaro¹, V. Cortina¹, J.L. Flores², C. Gual¹, J. Besalduch¹
¹Hospital Universitario Son Dureta. ²Odonólogo Centro de Salud Son Rutlan.
 Palma de Mallorca

El cuidado dental profiláctico y terapéutico de los pacientes hemofílicos o con otras coagulopatías congénitas es muy importante para una detección temprana de daños dentales y/o alteraciones en el desarrollo de la dentición, pero durante muchos años el miedo al alto riesgo de hemorragias por parte de los pacientes y por parte de los profesionales sanitario ha determinado un descuido en los cuidados odontológico.

Por esto desde finales de 2008 la Unidad de Coagulopatías Congénitas del Hospital Son Dureta ha desarrollado un plan integral de atención odontológica en colaboración con Atención Primaria del IB-Salut, integrando en el proyecto hematólogos, odontólogos, higienistas dentales y auxiliares de enfermería.

El Programa ha supuesto la creación de un circuito entre la Unidad de Coagulopatías Congénitas y del Hospital Son Dureta y el centro de salud buco-dental de Atención Primaria en Palma de Mallorca Son Rutlan, para agilizar las consultas odontológicas y optimizar el tratamiento sustitutivo según el tipo de intervención. El Programa incluye un protocolo específico para atención pediátrica (prevención y tratamientos) y uno para adultos, especificando el tipo de cuidados pre operatorios, el tratamiento peri operatorio y las pautas de tratamiento sustitutivo por cada patología o intervención.

Durante el primer año de funcionamiento del circuito, nueve pacientes (1 enfermedad de vonWillebrand,6 hemofílicos A y 2 hemofílicos B) fueron atendidos de esta forma, de los cuales:

1 paciente precisó exodoncia de cuatro piezas dentaria, con inyección del Factor en el centro de salud por parte de la enfermera,

1 paciente precisó exodoncia de forma quirúrgica sin necesitar Factor.

2 paciente precisó exodoncia precisando Factor suministrado en HSD

2 pacientes han precisado de varias exodoncia sin necesitar Factor

3 pacientes han acudido a revisiones dentales sin precisar ningún tratamiento.

La finalidad del Programa ha sido permitir a todos los pacientes con coagulopatías congénitas ser atendidos por un equipo especializado, para ofrecer en cada situación el tratamiento sustitutivo mas adecuado e intentar disminuir o evitar las complicaciones hemorrágicas relacionadas con estos procedimientos.

Con este programa innovador se ha mejorado la atención buco-dental a los pacientes con coagulopatías congénitas de las Islas Baleares, optimizando los recursos fuera del ámbito hospitalario y mejorando la calidad del tratamiento integral que se ofrece a nuestros pacientes desde la creación de la Unidad de Coagulopatías Congénitas.

ERRADICACIÓN DE INHIBIDOR DE ALTA RESPUESTA EN DOS OCASIONES CON RITUXIMAB**Pb-014**

E. Fernández Fontecha, J.I. Tortosa Cavero, L.J. García Frade
 Hospital Universitario del Río Ortega. Valladolid

Fundamento: La presencia de un inhibidor frente al factor VIII o IX representa la complicación más importante en el tratamiento de un paciente hemofílico. El inhibidor disminuye la efectividad del tratamiento con el consiguiente aumento de la morbilidad y el coste del episodio hemorrágico.

Pacientes: Paciente diagnosticado de hemofilia B grave a los 12 meses de edad en Bulgaria. Presentó un primer episodio en Bulgaria a los 15 meses, recibiendo dos dosis de factor IX plasmático. A los 17 meses ingresa en otro hospital por hematoma submandibular; tras tratamiento de este episodio comienza con profilaxis tres veces semana con factor IX plasmático presentando reacción urticariforme con la quinta dosis remitiéndose al H. La Paz detectándose inhibidor de alta respuesta (6 UB). Se suspende la profilaxis y se comienza tratamiento con agentes bypass en varios episodios hemorrágicos leves. Ingresó en nuestro hospital (36 meses) con hematoma cerebral que precisa tratamiento con factor VIIa a altas dosis.

Resultados: Tras resolución de este episodio se realiza titulación del inhibidor (5 UB). Descartándose inmunotolerancia convencional por problemática familiar se comienza borrado del inhibidor con rituximab® a dosis de 375 mg/m² cuatro dosis semanales y posteriormente una mensual. La titulación del inhibidor fue de 1.4 UB tras la 4ª dosis y 0.60 UB tras la 10ª. Posteriormente presentó una epistaxis que se resolvió con factor IX recombinante. Se realizó dosificación de inhibidores tras estimulación con dos dosis de factor siendo de 0.25 UB con buena recuperación del factor infundido y de 0.48 UB tras ocho dosis por lo que se mantuvo inmunotolerancia con rituximab® mensual. Un año después ingresa en Bulgaria por hemartros y hematoma temporoparietal izquierdo, recibiendo de nuevo factor IX plasmático. Reingresa de nuevo en nuestro hospital un mes después por vómitos y cefalea objetivándose hematoma subdural frontoparietal izquierdo que se resolvió con factor VIIa. La titulación de los inhibidores fue en estos momentos 23 UB. Se realiza de nuevo inmunotolerancia con rituximab® a las mismas dosis con desaparición del inhibidor tras la cuarta dosis (0,24 UB). El paciente ha precisado posteriormente factor IX recombinante por hematoma en cuádriceps y glúteo izquierdo sin objetivarse aumento en los títulos de inhibidor.

Conclusiones: El Rituximab® es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que se ha mostrado útil en tratamientos de enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes y protocolos de inmunotolerancia en hemofilia congénita y adquirida. En nuestro caso fue un fármaco seguro y eficaz con buena tolerancia y sin efectos secundarios infusionales ni infecciosos.

HEMOFILIA ADQUIRIDA EN EXTREMADURA**Pb-016**

N. Bermejo, N. Alonso, E.J. Campano, E. Casado, H. Fernández
 Sociedad Extremeña de Hematología y Hemoterapia

La hemofilia adquirida es un trastorno autoinmune infrecuente secundario a la formación de autoanticuerpos frente al FVIII en pacientes no hemofílicos, lo que conduce a una coagulopatía hemorrágica grave. Objetivo: análisis retrospectivo de los casos de hemofilia adquirida diagnosticados en Extremadura entre enero de 2000 y enero de 2010. Pacientes: 8 pacientes, 5 varones y 3 mujeres, de edades comprendidas entre 64 y 90 años (m: 81 años) han sido objeto de este análisis. En tres casos existía una patología previa con alteración de la inmunidad: síndrome linfoproliferativo B con ANAs positivos, anemia autoinmune crónica CD negativo y Artritis Reumatoide, y coincidieron en ser los pacientes con peor evolución clínica. En todos los casos el diagnóstico se realizó tras la aparición de la clínica hemorrágica, siendo la forma de presentación mas frecuente los hematomas subcutáneos. No hubo correlación entre el título del inhibidor y la clínica hemorrágica, pero sí con la mortalidad: en los dos únicos pacientes con títulos superiores a 100 UB, no se erradicó el inhibidor y fallecieron en el transcurso de la enfermedad. En el resto se erradicó el inhibidor con la primera línea de tratamiento, esteroides y ciclofosfamida +/- inmunoglobulinas a altas dosis, salvo dos pacientes que precisaron una segunda línea con rituximab, uno de ellos con respuesta parcial, consiguiendo la erradicación del inhibidor con una tercera línea con ciclosporina. Este paciente es el único en que se objetivó recaída al retirar el tratamiento, reintroduciéndose ciclosporina a dosis bajas, tratamiento que mantiene dos años después del diagnóstico. El tratamiento homeostático se realizó en 7 pacientes con rFVIIa, mostrando eficacia en todos los casos salvo en la paciente con síndrome linfoproliferativo, que falleció.

Conclusiones: La incidencia de hemofilia adquirida en Extremadura ha sido de 0.8 casos por millón de habitantes/año. Todos los casos corresponden a ancianos, destacando la ausencia de pacientes jóvenes con inhibidores postparto. La mortalidad asociada al proceso ha sido del 25%, dos pacientes, y la causa de mortalidad relacionada con el sangrado. Los principales factores de mal pronóstico han sido la asociación con otros trastornos autoinmunes y la falta de respuesta al tratamiento erradicador: dos de los pacientes en los que coincidieron ambos hechos, fallecieron, y el tercero continúa bajo tratamiento inmunosupresor.

DÉFICIT COMBINADO DE KININÓGENO DE ALTO PESO MOLECULAR Y PRECALICREÍNA: A PROPOSITO DE UN CASO**Pb-017**A. Moret¹, I. García Navarro², A.R. Cid¹, J. Clavel², G. Cañigra², J.A. Aznar¹¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Castellón. Castellón

Introducción: La fase de contacto se inicia in vitro mediante la activación del FXII por superficies cargadas negativamente. El FXIIa convierte la precalicreína (PK) en calicreína y también activa el FXI iniciando la vía intrínseca de la coagulación. Tanto el FXI como la PK circulan formando complejos con el kininógeno de alto peso molecular (HMWK). Aunque todos los factores de la fase de contacto pueden ser deficientes, sólo la deficiencia de FXI podría presentar manifestaciones hemorrágicas.

Caso clínico: El estudio de coagulación preoperativo de un varón de 38 años revela un TTPA extremadamente prolongado, mientras que el TP y el fibrinógeno son normales. Los factores de coagulación de la vía intrínseca y común son todos normales, incluyendo el FXI y FXII. Además, se descarta la presencia de un anticoagulante lúpico. Ante un TTPA tan alargado se sospecha una deficiencia de los factores de la fase de contacto. Mediante plasmas deficientes se detecta una disminución de los niveles de PK y la ausencia de HMWK. Se descartan inhibidores de la fase de contacto mediante un estudio de mezclas. Se realiza estudio familiar en sus padres y hermano. Pensando que la ausencia de HMWK puede afectar la valoración de los niveles de PK se diluyó el plasma del paciente en un plasma deficiente en PK pero HMWK normal. El aporte de HMWK no corrigió los valores de PK.

Comentario: El propositus y su hermano presentan deficiencias de HMWK y PK, las cuales provocan un importante alargamiento del TTPA aunque no se asocian con diátesis hemorrágica. No podemos determinar si la deficiencia de PK es secundaria a la de HMWK in vivo, aunque si se ha descartado este efecto in vitro. Para descartar un déficit independiente de ambas moléculas sería preciso realizar un estudio molecular.

USO DE ROMIPLOSTIM EN TROMBOCITOPENIA AGUDA DE PROBABLE ORIGEN INMUNE**Pb-019**

J.A. Hernández, S. Nistal, C. Heras, M. Foncillas, J.C. López,

C. Muñoz, M. Ruiz

Servicio de Hematología. Hospital Infantil Leonor. Madrid

Caso clínico: Varón de 62 años que consultó por astenia intensa, petequias en extremidades inferiores y tórax, equimosis, epistaxis y gingivorragias. Un hermano había fallecido por un mieloma múltiple. Como tratamiento farmacológico el paciente únicamente tomaba condroitin sulfato desde hacía unos años. La analítica reveló trombocitopenia severa (recuento plaquetario (RP): $6 \times 10^9/L$) y presencia de anticuerpos antiplaquetarios. El tamaño del bazo por ecografía se encontraba en el límite superior de normalidad (12,5 cm) y el aspirado de médula ósea puso de manifiesto hiperplasia megacariocítica con morfología celular normal. Se diagnosticó de trombocitopenia aguda inmune. Se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día), al cual se añadió, tras 24 horas sin respuesta, inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis (1 g/kg/día) durante 2 días, tras firmar el paciente el consentimiento informado por escrito. Al no aumentar el RP, se incrementó la dosis de prednisona a 2 mg/kg/día. A las 72 h del ingreso el RP se mantenía en $5 \times 10^9/L$, y se observó además hematuria refractaria a tratamiento urológico que produjo anemia rápidamente progresiva (hemoglobina 5,6 g/dL) amenazando para la vida. El paciente rechazó la transfusión de hematies y plaquetas por motivos religiosos, y se contraindicó la esplenectomía por la anemia severa. Se decidió administrar romiplostim (1 µg/kg), tras lo cual el RP ascendió rápidamente: $26 \times 10^9/L$ a los 2 días y $98 \times 10^9/L$ a los 9 días. Tras 75 días de seguimiento, el RP se mantiene por encima de $150 \times 10^9/L$ y las cifras de hemoglobina también se encuentran dentro de la normalidad, tras tratamiento con hierro intravenoso. No se observó ningún efecto secundario a romiplostim.

Conclusión: A pesar de la ausencia de información sobre el uso de romiplostim en trombocitopenia aguda, en el caso presentado los resultados fueron buenos, con normalización de la cifra de plaquetas sin efectos secundarios asociados, aunque no se puede descartar una influencia de la evolución natural de la enfermedad. En situaciones agudas amenazantes para la vida, romiplostim podría constituir una alternativa válida si no se pueden utilizar otro tipo de tratamientos.

HEMOFILIA A ADQUIRIDA. DISTINTOS TIPOS DE PRESENTACIÓN DE UNA MISMA ENFERMEDAD**Pb-018**

R. del Campo, J. Bargay, E. González, A. Cladera, M. Mascaró,

J.M. Guerra, D. Gómez, J. Borrás

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Introducción: La Hemofilia Adquirida A es una rara enfermedad caracterizada por la presencia de un autoanticuerpo (principalmente IgG). Está asociada a varios procesos autoinmunes, dermatológicos, puerperio o fármacos, pero en al menos el 50% de los casos la etiología es desconocida.

Pacientes y métodos: Describimos 4 casos de Hemofilia adquirida diagnosticados en nuestro hospital con diferentes formas de presentación. Analizamos los tratamientos recibidos y la evolución.

Resultados: Dos casos tenían asma bronquial alérgico como enfermedad de base, uno de ellos como único antecedente. Los otros son idiopáticos sin patología médica relevante. La severidad de la clínica ha sido diferente. Un paciente presentó sangrado con riesgo vital, requiriendo tratamiento intensivo para control de la hemorragia y del inhibidor. 3 pacientes precisaron transfusión de hematies y 2 factor VII recombinante. Los pacientes que sangraron además recibieron antifibrinolíticos. 3 se diagnosticaron por sangrado: uno muy grave, uno moderado, uno leve. Un paciente se diagnosticó de manera casual por estudio por Tiempo de Cefalina alargado. 3 de 4 pacientes respondieron a corticoterapia y un paciente precisó intensificación del tratamiento inmunosupresor con Inmunoglobulinas polis específicas (Igs) y Rituximab®.

La mediana de tiempo a normalización de factor VIII fue 21 días (8-48 días). Un paciente falleció por causa no relacionada con la enfermedad. 3 pacientes están vivos, sin evidencia de recaída ni patología añadida, con mediana de seguimiento de 8 meses (1 a 80).

Conclusiones: La Hemofilia Adquirida a menudo es de difícil diagnóstico y en ocasiones amenazante para la vida. Existen pocos estudios acerca de la presentación y del curso clínico y eficacia del tratamiento, por lo que es importante la sospecha diagnóstica y la rápida actuación. La elección del tratamiento adecuado se vio condicionada por el grado de severidad de los casos. La mayoría respondieron pronto tras el diagnóstico como se refiere en la literatura. Las recurrencias no son infrecuentes (20-23%) pero en ninguno de nuestros casos ha evidenciado.

HEMOFILIA ADQUIRIDA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**Pb-020**V. Robles Marinas¹, M.E. González García¹, A.P. González Rodríguez²,A.J. González Huerta¹, J.F. Contesti¹, C. Palicio Martínez¹, E. Arija Sánchez¹,C. Fernández Canall¹, R. Llorente², C. Fernández Álvarez¹

Servicio de Hematología. Hospital de Cabueñes. Gijón.

²Hospital Central de Asturias. Oviedo

Fundamentos: La hemofilia adquirida es un trastorno autoinmune causado por la formación de un autoanticuerpo contra el FVIII o más raramente contra el IX, que produce un déficit de los mismos. Es una enfermedad rara con una incidencia de 1.48 casos por millón de habitantes y una mortalidad asociada ente 7.5 y 22%. La mayoría de las muertes ocurren en las primeras semanas.

Métodos y/o pacientes: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de hemofilia adquirida en nuestro hospital en los últimos 20 años.

Resultados: Caso 1: Varón de 66 años sin antecedentes hemorrágicos que consulta por presentar múltiples hematomas cutáneo-mucosos espontáneos. Analítica: Hemoglobina 6.8 gr/dl, VCM 80fl, TTPa 120 seg (ratio 4.14), Tiempos de protrombina y de trombina normales, FVIII <1%, título inhibidor 73UB. No se identificó patología asociada. Recibió soporte transfusional, FVIII a elevadas dosis y corticoides. El FVIII se normalizó desapareciendo el inhibidor. Caso 2: Varón de 80 años sin antecedentes hemorrágicos que consulta por hematuria intensa. En un primer momento se atribuyó la clínica a la colocación de sondaje vesical. Ante la persistencia de la hematuria el paciente fue ingresado. Analítica: Hemoglobina 8.2 gr/dl, VCM 82fl, TTPa 90 seg (ratio 3.10), Tiempos de protrombina y de trombina normales, FVIII <1%, título de inhibidor 16UB. No se identificó patología asociada. Recibió soporte transfusional, corticoides, desmopresina se trasladó a nuestro centro de referencia para recibir tratamiento hemostático con factor VII activado recombinante. Caso3: varón de 78 años, diagnosticado de Alzheimer muy evolucionado. No antecedentes de diátesis hemorrágica. Es remitido a urgencias de nuestro hospital por presentar importantes hematomas cutáneo-mucosos y musculares, hematuria macroscópica e hifema. Analítica: Hemoglobina 8.3 gr/dl. VCM 93.9. TTPa: no coagula, Tiempos de protrombina y de trombina normales. FVIII 15%, título de inhibidor 38UB. En ecografía abdominal se detectó una imagen compatible con neoplasia renal izquierda. Dada la situación del paciente los urologos indicaron tratamiento paliativo. Recibió soporte transfusional y corticoides. Se trasladó a otro centro para recibir tratamiento paliativo.

Conclusiones: Es preciso un diagnóstico precoz para realizar un adecuado enfoque terapéutico. Aunque sólo un 10% de las hemofilias adquiridas asocian neoplasia ésta debe buscarse siempre. El tratamiento tiene un doble objetivo: controlar el sangrado y erradicar el inhibidor.

TRASPLANTE DE PROGENITORES

ICTUS ISQUÉMICO ASOCIADO A LA INFUSIÓN AUTÓLOGA DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA CRIOPRESERVADAS EN DIMETILSULFÓXIDO

Pb-021

T.J. González-López¹, F.M. Sánchez-Guijo¹, A. Ortín², E. Crusoe¹, M. Corral¹, M.J. Nieto¹, L. Vázquez¹, M.D. Caballero¹

Servicios de ¹Hematología y ²Neurología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Fundamentos: El Dimetilsulfóxido (DMSO) es usado como crioprotector para el almacenamiento a largo plazo de células progenitoras de sangre periférica (CPSF). Se le considera relativamente seguro aunque se han descrito diversos efectos secundarios: náuseas, vómitos, fiebre, disnea, reacciones anafilácticas y eventos cardiovasculares.

Las complicaciones relacionadas con el SNC en el contexto del trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE) son raras, siendo la cefalea la más común.

Caso Clínico. Varón de 57 años de edad que ingresa en nuestro hospital para la realización de un TASPE. Diagnosticado de Mieloma Múltiple IgA Kappa, estadio IIA, ISS2 en Junio de 2008, fue tratado con 6 ciclos de poliquimioterapia alternante (VBCMP/VBAD) alcanzando una muy buena respuesta parcial (inmunofijación positiva) en Enero de 2009. Las CPSF se recogieron después del 4º ciclo de quimioterapia tras administración de 5 µg/Kg de G-CSF cada 12 horas 5 días recogiendo un total de 2.4 x 10⁶ CD34+ células/Kg en una sola procedimiento. Las células fueron criopreservadas en DMSO al 10% (36 ml). El régimen de acondicionamiento del TASPE consistió en melfalan 200 mg/m² dosis total.

Las CPSF se infundieron el día 0 a través de un catéter central. La infusión fue a un ritmo de 10 ml/min. Al final de la misma se comprobó un cuadro de insuficiencia respiratoria con ausencia de respuesta a estímulos dolorosos y pérdida posterior de conciencia con convulsión tónica asociada. Todas las determinaciones analíticas y el ECG de urgencia fueron normales. El paciente mantuvo en todo momento signos vitales estables manteniendo un estado postrictico durante una hora. Tras el episodio se objetivó disartria y una pérdida de fuerza del hemicuerpo derecho. Se realizó un TAC craneal y un ecocardiograma que fueron normales. 72 horas después del episodio mantenía una pérdida de sensibilidad en la mano derecha.

Una RMN cerebral reveló lesiones isquémicas bilaterales establecidas en la sustancia blanca y gris y lesiones en el tálamo izquierdo. En la reevaluación del día +100 el paciente movilizaba las 4 extremidades con pérdida leve de sensibilidad de la mano derecha como única secuela.

Conclusiones: Las complicaciones neurológicas tras la infusión en un TASPE son raras. Se ha sugerido la exposición previa a agentes quimioterápicos penetrantes del SNC como agentes facilitadores de la acción neurotóxica del DMSO. Se aconseja una dosis máxima de DMSO (1000 mg/kg) para evitar toxicidad. Estas tasas no se alcanzaron en nuestro paciente: 560 mg por Kg. Recientemente se han publicado casos donde la toxicidad del DMSO se pudiera considerar idiosincrásica. Nuestra comunicación apoya esta hipótesis.

DASATINIB COMO TRATAMIENTO DE RESCATE PARA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA ESCLERODERMIFORME

Pb-022

I. Sánchez-Ortega¹, O. Servitje², R.M. Penín³, T. Peralta¹, B. Patiño¹, R.F. Duarte¹

¹Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Barcelona. Servicios de ²Dermatología y ³Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

La enfermedad de injerto contra huésped crónica esclerodermiforme (EICHce) es una enfermedad inmune, similar a la esclerosis sistémica, con opciones terapéuticas limitadas y resultados decepcionantes. La activación de la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), se ha propuesto como un mecanismo causal clave de la fibrosis típica de estas enfermedades. Imatinib (IM) inhibe la actividad kinasa del PDGF-R, y se ha propuesto como una alternativa terapéutica para la EICHce refractaria a tratamiento inmunosupresor convencional. Dos pequeñas series mostraron que hasta un 50-79% de pacientes con EICHce pueden mejorar tras tratamiento con IM. Sin embargo, de un tercio a la mitad de ellos, no respondieron o fueron intolerantes. Dasatinib (DASA) es un inhibidor tirosina-kinasa del PDGF-R de 2ª generación con mayor potencia inhibitoria y seguridad y eficacia clínica probadas en el tratamiento de pacientes con LMC refractarios o intolerantes a IM. Describimos una serie de 3 pacientes afectados de EICHce que iniciaron DASA por uso compasivo, tras refractariedad o intolerancia a varias líneas de tratamiento previas, incluyendo IM. En los tres casos se obtuvo evidencia histológica de las lesiones de EICHce. DASA se inició a 50mg/d; fue bien tolerado, y la dosis escalada a 100mg/d en <2 meses. Los pacientes #1 y #2 presentaron respuesta parcial y mejoría clínica objetiva (mejoría en escala ECOG, escala de gravedad cutánea y en la amplitud de movimiento articular, disminución del% de superficie corporal afectada por esclerosis fija y resolución de úlceras cutáneas) a los 3 meses del inicio de DASA. La paciente #1 con afectación pulmonar severa, presentó además, mejoría objetiva en las pruebas funcionales respiratorias y reducción del uso de oxígeno ambulatorio. La paciente #3, tras progresión bajo IM (esclerosis fija en >30% de superficie corporal, limitación severa del movimiento articular y ECOG: 2), presentó estabilización de la enfermedad hasta los 3 meses del inicio de DASA, y mejoría posterior con normalización de la deambulación, hasta entonces restringida por rigidez de la rodilla izquierda. Durante el tratamiento con DASA, ningún paciente presentó empeoramiento de ningún área esclerótica. Es de destacar además, que la dosis de corticoides pudo ser reducida >75% a <0.1mg/kg de Prednisona oral en los tres casos. Esta pequeña serie sugiere que DASA podría ser una alternativa terapéutica efectiva y bien tolerada en pacientes con EICHce refractarios o intolerantes a IM. La evaluación de su papel en esta situación clínica precisa de mayor investigación.

ANÁLISIS DE LA RECOGIDA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA Y TOXICIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

Pb-023

M. Varela, E. Lavilla, J. Arias, A. de Andrés, A.M. Palomo, M. Pizarro, N. Díaz-Varela, M.A. González
Hospital Xeral-Calde. Lugo

Introducción: Actualmente, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (PH) de sangre periférica (TASPE) forma parte del to. estándar de 1ª línea en pacientes (p) jóvenes diagnosticados de mieloma múltiple (MM), si bien con un coste tóxico no desdenable.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 41 TASPE realizados a 36 p diagnosticados de MM <70 años, para evaluar la recogida de PH y toxicidad del procedimiento. Se colocó catéter central tunelizado para aféresis y TASPE. Acondicionamiento: Melfalan-200 en todos excepto 2 (BuMel). Profilaxis antimicrobiana con Septin y acidovoril; fluconazol en casos seleccionados. Soporte con hemoderivados radiados, nutrición parenteral total y G-CSF desde el día +7.

Resultados: Edad: 57 años (38-69). Sexo: V/M=58,6%/41,4%. Comorbilidades: 11p (HTA, EPOC, DM tipo 2, angor y marcapasos).

Recogida PH (n=40): 4/36p (11,1%) necesitaron 2 movilizaciones (mov). Esquema de mov: G-CSF 10µg/kg/24h: 45%; G-CSF 10µg/kg/12h: 45%; ciclofosfamida (1,5-4 g/m²) + G-CSF: 10%. No aféresis/mov: 2 (1-7). No CD34/mov: 4,09x10⁶/Kg (1,3-11,7). Toxicidad (5): aplasia, insuficiencia renal, neumotorax, bacteriemia (2), trombosis venosa (2).

TASPE (n=41). PH infundidos: 3,0x10⁶/Kg CD34 (1,26-5,92). Injerto: PMN >0,5x10⁹/L día +11 (9-13) y >1 x10⁹/L día +12 (9-14); plaquetas >20x10⁹/L día +11 (10-24) y >50x10⁹/L día +16 (10-55). Soporte transfusional: C. hematías: 2 (0-12). C. plaquetas: 3 (1-19). Toxicidad grado 3-4: Mucositis: 10p (24,4%). Gastrointestinal: 3p (7,32%). Hepática: 2p (4,88%). Renal: 2p (4,88%). Cardíaca: 3p (7,31%). Pulmonar: 1p (2,44%). Neurológica: 1p (2,44%). Infecciones: Fiebre sin foco: 9p (20,5%); septicemia: 24p (60%); otras: 8p (19,5%), destacando neumonía: 4p (2p con aspergilosis pulmonar probable). Aislamiento microbiológico en las septicemias: Gram positivos (G+) 77,4%, la mayoría Staphylococcus coagulans negativos; gram negativos (G-) 9,7%; levaduras 12,9%, sobre todo C. parapsilosis. Retirada de catéter: 8p (19,5%), por aislamiento de G- ó levaduras. Mortalidad tóxica: 1p (2,4%), por EVOH. Días hospitalización: 24 (18-57).

Conclusiones: Nuestra experiencia es buena, aun incluyendo pacientes mayores y con comorbilidades. La recogida de PH se consigue generalmente con una sola movilización con G-CSF y en 2 aféresis, y la toxicidad se relaciona sobre todo con el catéter central. En cuanto al TASPE, es seguro, con un injerto rápido y estable. Todos los pacientes presentan fiebre, lo más frecuente bacteriemia por G+; otras toxicidades severas son raras, excepto mucositis. Los 2p con toxicidad hepática grado 3-4 (EVOH) habían recibido BuMel con busulfán oral, y uno de ellos fue la única muerte tóxica.

EVALUACIÓN DE PARÁMETROS DE INMATURIDAD EN LA RECUPERACIÓN HEMATOPOYÉTICA POSTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pb-024

A.P. Gonçalves, C. Carvalho, I. Barbosa, S. Roncón, C. Mendes
Instituto Português de Oncologia do Porto. FC. EPE. Portugal

Los analizadores hematológicos automáticos de última generación, como el Sysmex XE-2100, proporcionan una nueva evaluación de fracciones celulares inmaduras presentes en sangre periférico (SP). Uno de los parámetros medidos en el canal de información de inmaduros es designado por células progenitoras hematopoyéticas (CPH), que derivan de las células estaminales hematopoyéticas y expresan en su mayoría el antígeno CD34. Este analizador disponibiliza también las fracciones inmaduras de reticulocitos (FIR) y de plaquetas (FIP) medidas en el canal de reticulocitos, que han sido referenciadas en los últimos años como indicadores precoces de recuperación hematopoyética inminente de los pacientes. La cuantificación de las CPH es realizada con un reactivo específico, de acuerdo con las diferencias del contenido lipídico de las membranas celulares. En un estudio presentado anteriormente, verificamos en SP una correlación entre células CD34+ y CPH (Carvalho C et al 2008), siendo la evaluación de las CPH efectuada en pocos minutos, mientras que la citometría exige más tiempo y experiencia. Las fracciones inmaduras de reticulocitos y de plaquetas son determinadas utilizando un colorante fluorescente: polimetina. Este colorante penetra en la membrana de las células, dando color al ADN y ARN en los leucocitos, así como el ARN en los reticulocitos y plaquetas inmaduras. Así, este trabajo tiene el siguiente objetivo: Evaluar el valor predictivo de FIR y FIP, en la recuperación hematopoyética de pacientes después de realizar trasplante alogénico de CPH, cuando comparados con los parámetros clásicos (día correspondiente a la primera de tres análisis consecutivos con más de $0,5 \times 10^9/L$ neutrófilos- D500 NEUT y la primera de siete en las cuales el paciente presenta, simultáneamente más de $20 \times 10^9/L$ plaquetas- D20 PLT sin ser necesario realizar transfusiones). Verificamos, en 37 pacientes alotransplantados, correlaciones significativas entre los parámetros clásicos de recuperación y entre estos y los nuevos parámetros. Obtuvimos en este grupo, una anticipación de D FIR en cuatro días relativamente a D500 NEUT (11 días vs 15 días) y anticipación de D FIP en un día relativamente a D20 PLT (10 días vs 11 días). Podemos concluir que el análisis de CPH en analizadores hematológicos son una posible alternativa al análisis de células CD34+ por citometría de flujo. También los parámetros FIR y FIP son indicadores precoces de recuperación hematopoyética que podrán tener un valor pronóstico importante para el paciente. Los analizadores hematológicos han evolucionado de analizadores que solamente se utilizaban en la rutina del laboratorio para herramientas importantes de investigación.

AUTOTRASPLANTE EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA

Pb-026

A. Uresandi, A. Balerdi, J. Mateos, I. Olazábal, E. Amutio, I. Etxeguren, J.C. García
Hospital de Cruces. Barakaldo (Vizcaya)

Introducción: El autotrasplante es eficaz en Linfoma no Hodgkin de alto grado en recaída. El beneficio de su utilización en primera remisión completa (1RC) está por determinar. Nuestro objetivo es analizar y conocer los resultados en nuestro centro del autotrasplante en Linfoma B difuso de célula grande en 1RC.
Material y métodos: Hemos recogido las características clínicas y el régimen de quimioterapia recibido, y hemos analizado la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes sometidos a autotrasplante por Linfoma B difuso de célula grande en 1RC entre los años 1996 y 2010 en nuestro hospital.
Resultados: Total de pacientes 23, varones 11 (48%), mujeres 12 (52%). La mediana de edad al autotrasplante fue de 48 años (19-64). En el momento del diagnóstico 15 pacientes presentaban estadio II (de ellos 12 Linfoma B difuso de célula grande mediastínico), 2 estadio III y 6 estadio IV. 11 pacientes tenían síntomas B y 13 masa bulky. El IPI era bajo en 9, intermedio en 10 y alto en 4. La quimioterapia administrada previa al autotrasplante fue R-MEGACHOP en 12 pacientes, R-CHOP en 5, ProMACE en 1 y ATT en 5, con una mediana de 6 ciclos (3-8). Se administró radioterapia en aquellos pacientes con masa bulky. El acondicionamiento fue BEAM en 13 y BEAC en 10. En el momento actual, con una mediana de seguimiento de 6,5 años, 20 pacientes permanecen vivos. 3 fallecieron, 2 de ellos en recaída a los 1,7 y 6,5 años. Con un mínimo de seguimiento de 5 años en 16 pacientes, la SG a los 5 años es del 93,75% y la SLE a los 5 años del 93,75%.
Conclusiones: 1. El autotrasplante en Linfoma B difuso de célula grande en 1RC se ha mostrado eficaz en nuestro centro. 2. El diagnóstico de Linfoma B difuso de célula grande mediastínico en la mitad de los pacientes ha podido contribuir a los buenos resultados. 3. Son necesarias series más largas para avalar el autotrasplante en este tipo de pacientes.

PATRÓN DE RECAÍDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA

Pb-025

A. Avaria Navalón, M.J. Hurtado Treviño, R. Rodríguez Veiga, M.E. López Pavía, A. Gascón Buj, D. Martínez Cuadrón, J. de la Rubia Comos, J. Sanz Caballer, S. Saavedra, G. Martín Aragonés, J.I. Lorenzo Herrero, G. Sanz Santillana, M.A. Sanz Alonso
Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida (alo-TPH-AIR) es un procedimiento de uso creciente en pacientes con mieloma múltiple (MM) que progresan después del tratamiento de primera línea. Sin embargo, la recaída sigue siendo la causa más frecuente de fracaso de este procedimiento. Presentamos el patrón de recaída en los pacientes con MM sometidos a alo-TPH-AIR en nuestro centro.
Material y métodos: Entre 2003-2009 hemos efectuado 12 alo-TPH-AIR, 7 hombres y 5 mujeres; la mediana de edad fue de 53,5 años (35,9-59,6 años) en pacientes con MM. En 11 pacientes el donante fue un hermano HLA idéntico y el paciente restante recibió un trasplante de sangre de cordón umbilical. El acondicionamiento consistió en fludarabina y melfalan en todos los casos y la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped fue ciclosporina y metotrexate en todos los pacientes. Al trasplante, 2 pacientes se encontraban en remisión completa (RC), 7 en remisión parcial (RP) y 3 en situación de enfermedad activa.
Resultados: Diez de los 12 pacientes (83%) han recaído en una mediana de 41 meses (4-60 meses) tras el trasplante. A destacar que 6 de los 10 pacientes (60%) que recayeron lo hicieron como plasmocitomas extramedulares. La Tabla muestra las principales características de los pacientes.
Conclusión: Aunque el número de pacientes es reducido, nuestros resultados confirman la alta tasa de recaídas tras alo-TPH-AIR, especialmente como plasmocitomas, lo que sugiere la limitada capacidad del procedimiento para el control de la enfermedad extramedular.

| UPN | Sexo/Edad (años) | Tipo TPH | Profilaxis EICH | EICH Crónico | Tiempo hasta Recaída (m) | Tipo de Recaída | Estatus |
|-------|------------------|----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------|---------|
| Nº 1 | V/54.1 | Hermana HLA idéntica | CsA+Mtx | NO | 6 | Médula ósea | Exitus |
| Nº 2 | V/46.9 | Hermana HLA idéntica | CsA+Mtx | SI | 58 | Plasmocitoma | Vivo |
| Nº 3 | V/54 | Hermana HLA idéntica | CsA+Mtx | SI | 33 40 | Médula ósea Plasmocitoma cutáneo | Exitus |
| Nº 4 | V/35.9 | Hermano HLA idéntico | CsA+Mtx | SI | 6 60 | Médula ósea Plasmocitoma pleural | Exitus |
| Nº 5 | M/55.3 | Hermano HLA idéntico | CsA+Mtx | NO | 4 | Médula ósea | Exitus |
| Nº 6 | M/59.6 | Hermano HLA idéntico | CsA+Mtx | SI | 6 | Médula ósea Plasmocitoma | Exitus |
| Nº 7 | M/42.8 | HLA idéntico | CsA+Mtx | SI | 46 | Plasmocitoma | Vivo |
| Nº 8 | M/46.9 | HLA idéntico | CsA+Mtx | SI | 45 53 | Médula ósea Plasmocitoma | Vivo |
| Nº 9 | V/41.1 | TSCU | CsA+Mtx | NO | No recaída | | Vivo |
| Nº 10 | V/53 | HLA idéntico | CsA+Mtx | NO | Fallece en progresión | Médula ósea | Exitus |
| Nº 11 | M/54.6 | Hermano HLA idéntico | CsA+Mtx | SI | Fallece en progresión | Médula ósea | Exitus |
| Nº 12 | V/56.9 | Hermano HLA idéntico | CsA+Mtx | SI | Fallece por infección | | Exitus |

IMPORTANCIA DEL NÚMERO DE CÉLULAS CD34 INFUNDIDAS EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE 2007 A 2009

Pb-027

A. Balerdi, A. Uresandi, I. Olazábal, J. Mateos, I. Etxeguren, M. Olivares, M. Puente, E. Amutio, J.C. García Ruiz
Hospital de Cruces. Barakaldo (Vizcaya)

Introducción: Es sabido que la dosis óptima de células CD34+ para restaurar la hematopoyesis tras quimioterapia intensiva varía de $2,00 \times 10^6$ CD34/Kg. a 10×10^6 CD34/Kg. de peso. En nuestro estudio nos hemos propuesto revisar los trasplantes realizados en nuestro centro desde 2007 a 2009 y comprobar si existe relación entre el número de células infundidas y el número de días necesarios para el predimiento de neutrófilos y plaquetas. Como objetivos secundarios hemos comprobado si el número de células del producto influye en la estancia media de ingreso y en el desarrollo de bacteriemias, no incluyendo aquellas por *Staphylococcus coagulans* negativo.
Pacientes y método: Revisamos 75 trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos realizados en nuestro centro desde 2007 a 2009. La distribución diagnóstica de nuestra muestra es 29 pacientes con Mieloma Múltiple, 23 con Linfoma no Hodgkin, 11 con Linfoma Hodgkin y 7 con Leucemias Mieloblástica Aguda. Los cálculos estadísticos se han realizado mediante el programa SPSS versión 17. La varianza de los grupos es homogénea según el test de Levene. Las medias se han comparado mediante test de ANOVA con estudios Post Hoc Tukey, Scheffe, Bonferroni y Sidak. Se han realizado tres grupos según el número de células CD34 infundidas y se ha comparado la media de días para el predimiento de $500/\mu l$ y $1000/\mu l$ neutrófilos, y de $20.000/\mu l$ y $50.000/\mu l$ plaquetas. Además hemos calculado la estancia media de ingreso y la incidencia de bacteriemias graves en cada grupo.
Resultados: GRUPO CD34/kg. Media día 500 neutrófilos Media día 1000 neutrófilos Media día 20.000 plaquetas Media día 50.000 plaquetas Estancia media días Incidencia de bacteriemia.
 A < 3,00 10,88 11,40 13,86 14,31 30,38 50%
 B 3,01 – 5,00 10,88 11,27 11,36 11,36 27,17 29,3%
 C > 5,01 9,50 10,00 13,59 13,59 28,11 22,2%
Conclusión: Existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos para alcanzar $500/\mu l$ y $1000/\mu l$ neutrófilos, alcanzándose de forma más temprana en el grupo aquellos que reciben más de $5,01 \times 10^6$ CD34/kg. Sin embargo no encontramos diferencias significativas en relación al predimiento plaquetar o la estancia media de ingreso. La incidencia de bacteriemias graves es mayor en el grupo de pacientes que reciben menos de $3,00 \times 10^6$ CD34/kg de peso. Serían necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos.

UTILIDAD DEL CATÉTER CENTRAL CON RESERVOIRIO SUBCUTÁNEO EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pb-028

N. Mulero, J.C. Hernández, I. Sánchez, G.D. Méndez de Paz, V. Rubio, S. Garzón
UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital SAS de Jerez. Cádiz

Fundamentos: Para la realización del trasplante alogénico (ALOTH) se requiere el uso de un catéter venoso central. La mayoría de los equipos prefieren catéteres tipo Hickman. Existe controversia sobre el uso de catéteres con reservorio subcutáneo (RSC) por hipotético mayor riesgo de infecciones con foco en catéter y mayor dificultad de retirada urgente si precisase. Algunos autores contraindicaron su uso para la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH) por una posible pérdida o daño de las CD34+ en RSC. Existen publicaciones⁽¹⁾ que confirman la seguridad del RSC en trasplante autólogo. Nuestra práctica ha sido mantener en uso el RSC en los pacientes a los que se implantó para la administración de tratamientos previos al ingreso para ALOTH.

Objetivo: Evaluar seguridad, tolerancia, complicaciones y cinética del injerto con el uso de catéteres con RSC en pacientes sometidos a ALOTH.

Material y método: Analizamos las complicaciones infecciosas y mecánicas, necesidad de retirada del RSC y la cinética del injerto en 78 procedimientos de ALOTH en nuestro servicio en los últimos 10 años en pacientes portadores de RSC. El motivo del ALOTH fue: 46 leucemia aguda, 7 aplasia medular, 21 mieloma y linfoma y 4 otros diagnósticos hematológicos. El acondicionamiento fue convencional en 44 casos y de intensidad reducida en 34.

Resultados: En 7 pacientes no se usó el RSC debido a mal funcionamiento o sospecha de infección previo a la infusión. En los 71 restantes se realizaron infusiones sin incidencias. En estos:

- Cinética del injerto: la cifra media de PH infundidos fue: 5,41+/- 3,76 x10⁶/Kg CD34+, la mediana en alcanzar: 500 NT/mm³ 14 días, 1000 NT/mm³ 17 días y 20000 PCO/mm³ 11 días.
- Complicaciones infecciosas: fiebre y hemocultivos positivos: en 43 pacientes, el germen más frecuente fue Staph. Epidermidis. Se precisó retirada del RSC por posible infección del mismo en 6 casos.
- Complicaciones mecánicas: obstrucción no reversible en 3 RSC, 1 requirió retirada.
- Un RSC se retiró por tromboflebitis.

Conclusiones: En nuestra experiencia el uso de RSC en pacientes sometidos a ALOTH ha resultado segura, bien tolerada y con prendimiento adecuado. Su uso ofrece resultados comparables a los descritos en la literatura con el uso de catéteres tunelizados. En pacientes portadores de RSC, por tratamientos previos por esa vía, se podría evitar la colocación de un nuevo catéter venoso central así como complicaciones relacionadas con la misma y su uso.

1. Reinfusion of autologous peripheral blood stem cells after high-dose chemotherapy via a Portacath is a safe and feasible procedure and does not compromise successful engraftment. A. Alietti et al.

TERAPIA CON RITUXIMAB POSTRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN B. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pb-030

A. Sánchez, J. Breña, P. Ríos, C. Marrero, N. Hernanz, M. Trujillo, C. Mesa, S. Jover, A. Cabello, M. Herrera, A. Oliva, M. Ríos, C. Notario, V. Afonso, A. León, G. Pérez, J. García-Talavera
Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

El Rituximab solo o en combinación con quimioterapia ha resultado efectivo en cualquier momento del tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) de células B incluso como mantenimiento tras quimioterapia de primera línea. El tratamiento de mantenimiento post TAPH podría de igual forma mejorar los resultados de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Objetivos: Analizar de forma retrospectiva la seguridad y eficacia del Rituximab post TAPH en pacientes con LNH de células B mediante el cálculo de la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). Analizamos así mismo los pacientes con LNH de células B que no fueron tratados con Rituximab post trasplante.

Material y métodos: Analizamos 29 pacientes diagnosticados de LNH de células B sometidos a TAPH en nuestro centro en el periodo comprendido entre 1997 y 2008. De ellos, 17 (11 foliculares, 5 LDCGB, 1 manto) recibieron tratamiento con rituximab post TAPH, administrado 4 semanas (4 dosis) cada 6 meses durante dos años. Los restantes 12 LNH (10 foliculares, 1 LDCGB y 1 manto) no recibieron tratamiento post TAPH.

Resultados: De los 17 pacientes que recibieron rituximab, 15 continuaban vivos con una mediana de seguimiento de 5 años (SG: 88.2%). Recidivaron 8 pacientes (47%) con una mediana de SLE de 32.2 meses. Ninguno presentó toxicidad o efectos secundarios graves.

De los 12 pacientes que no recibieron rituximab, 9 están vivos con una mediana de seguimiento de 5 años (SG: 75%). En este grupo 6 (50%) recayeron con una mediana de SLE de 25.9 meses.

Aunque nuestra serie es pequeña, parece observarse un beneficio en cuanto a SLE y SG en los pacientes que reciben mantenimiento con rituximab post TAPH.

Conclusiones:

1. El tratamiento con rituximab post TAPH podría aumentar la eficacia de tratamiento de LNH mejorando la SLE.
2. Se trata de un tratamiento seguro y que presenta buena tolerancia.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN MIELOMA MÚLTIPLE. ANÁLISIS DE RESPUESTA Y SUPERVIVENCIA

Pb-029

M. Varela, E. Lavilla, J. Arias, A. de Andrés, A.M. Palomo, M. Pizarro, L. García, M.A. González
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Xeral-Calde. Lugo

Introducción: El objetivo del tratamiento (tto) del mieloma múltiple (MM) es la obtención de una buena respuesta y posterior autotrasplante de progenitores de sangre periférica (TASPE).

Objetivos: Analizamos los resultados de TASPE en pacientes (pac) con MM, en 15 años de experiencia de nuestro centro. Incluimos las siguientes variables: estadio al diagnóstico (dx), respuesta pretrasplante (R-pre-TASPE), respuesta posttrasplante (R-post-TASPE) y su relación con la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 36 pac < 70 años diagnosticados de MM, que recibieron tto de inducción con poliquimioterapia (PQ) y/o bortezomib-dexametasona y posterior consolidación con TASPE; 5 de ellos recibieron un segundo TASPE. Acondicionamiento: Melfalan-200, excepto BuMel en 2. Análisis estadístico: SPSS 15.0 para Windows y curvas de SG y SLP mediante Kaplan-Meier.

Resultados: Pacientes: Edad 57,5 años (38-69) Sexo: Varones 58,3%/Mujeres 41,7%. Tiempo dx-TASPE: 9 meses (6-20). El 80,6% de los pac recibió sólo una línea de tto pre-TAPH y el 27,8% VD; bifosfonatos 50%, radioterapia 16,7% y eritropoyetina 33,3%. R-pre-TASPE: Respuesta Global (RG) 80,6% de las que un 25% fueron Respuesta Completa (RC) y un 55,6% Muy Buena Respuesta Parcial/Respuesta Parcial (MBRP/RP). R-post-TASPE: RC 44,4%, MBRP/RP 47,2% y no respuesta o progresión (NR-P) 8,3%. Mortalidad tóxica: 1 pac (2,8%), acondicionado con BuMel, por enfermedad venooclusiva (EVOH).

Seguimiento post-TASPE: A los 17 meses (1-79), 20/36 pac (56,6%) están vivos y 20/35 pac (57,1%) han progresado. Causas de exitus: progresión del MM en 14 pac, EVOH en 1 pac, y cardiopatía en 1 pac. La SG desde el dx es de 53 meses (7-127) y la SLP desde el TASPE es de 36 meses (1-111). Mantenimiento: Se administró al 53,4% pac, la mayoría IFN-alfa ± prednisona; se obtiene un incremento en la SG a 64 meses (18-109) (P=0,044). ISS 1-2 vs 3 (n=33): La SLP es de 36 meses (IC 95% =24,09-47,9) y 23 meses (IC 95% = 0,0-46,8) respectivamente (P=0,013). No observamos diferencias significativas en la SG/SLP respecto a R-pre-TASPE /R-post-TASPE o con el uso de nuevas drogas debido al pequeño tamaño de la muestra.

Conclusiones: Como es de esperar, el TASPE mejora la respuesta en MM, alcanzando en nuestra serie una SLP de 3 años, y una SG de 4,5 años, en consonancia con los datos publicados; no hay mortalidad tóxica con Melfalan-200. Hay que destacar que los pac con ISS-3 tienen menor SLP (< 2 años) y que el mantenimiento aumenta la SG (> 5 años). Debido al pequeño tamaño de la muestra no hemos podido demostrar significación estadística con otras variables.

COMPLICACIONES Y CINÉTICA DE PRENDIMIENTO EN PACIENTES SOMETIDOS A 2.º TASPE POR MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pb-031

I. Exteguena, J.J. Mateos-Mazón, I. Olazábal, M. Puente, M. Dueñas, A. Uresandi, L. Hernández, A. Balerdi, E. Amutio, I. Ancin, A. Moretó, A. Iglesias, I. Zuazua, J.C. García-Ruiz
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

Introducción: Los precursores hematopoyéticos (PH) criopreservados conservan sus propiedades tiempo después de su obtención.

Objetivos: Evaluar si la criopreservación y almacenamiento de los PH de sangre periférica afecta a la cinética de prendimiento y complicaciones relacionadas con el uso de QT a altas dosis.

Pacientes y métodos: Hemos comparado el 1º y 2º TASPE de 29 pacientes con mieloma múltiple a los que se les infundió la misma cantidad de CD34+, obtenidos en una única movilización, en ambos procedimientos, de 1997 a 2010.

La edad media al diagnóstico de los pacientes fue de 53,4 años (37-68), 18 de ellos varones (62,1%).

Como inducción recibieron VBAD/VBCMP o VBAD. Como acondicionamiento del 1º TASPE: 23 (79,3%) recibieron MELFALAN 200 mg/m² (MLF-200) y 6 (20,7%) BUMEL. En el 2º TASPE todos los que fueron acondicionados con BUMEL en el 1º recibieron CBV. De los pacientes acondicionados previamente con MLF-200, 12 (52,7%) recibieron MLF-200 y el resto CBV.

Resultados: La mediana de tiempo transcurrido desde la aféresis hasta el 1º TASPE fue de 1 mes (0-5) y de 11 meses (3-61) para el 2º TASPE. Se han infundido 3,71x10⁶ CD34/Kg de mediana en ambos trasplantes.

Se ha comparado la viabilidad de las células y el no de CFU en el 1º y 2º TASPE, no existiendo diferencias debido a la criopreservación.

En el 1º TASPE hubo más días de ingreso 18 días (11-37) vs 16 días (11-50) (p=0,018), relacionado con el uso de CBV como tratamiento de acondicionamiento en el 2º TASPE (p=0,038). No existen diferencias significativas en la cinética de prendimiento del injerto, el tiempo de recuperación hematológica es similar (>500 N y >20000 plqt).

Respecto al tratamiento de soporte, únicamente existen diferencias en la transfusión de plaquetas, mayor cantidad de transfusiones en el 2º TASPE (1 (0-7) vs 2 (0-10)) (p=0,024).

En las complicaciones asociadas al procedimiento, 26 (86,2%) presentaron mucositis en el 1º contra únicamente 17 (58,6%) en el 2º (p=0,012), probablemente relacionado con el CBV (p=0,028). No hubo diferencias respecto a los síndromes febriles.

Se han comparado los pacientes que han recibido el mismo acondicionamiento (MLF-200) en los dos TASPE, y no existen diferencias significativas en ninguna de las variables a estudio.

Conclusiones: La criopreservación y almacenamiento de los PH no alteran la cinética de prendimiento ni aumentan las complicaciones durante el 2º TASPE.

Existen diferencias según el tipo de acondicionamiento utilizado, menos complicaciones y días de ingreso con CBV.

No se debe de rechazar el 2º TASPE como tratamiento de rescate y/o consolidación del MM por la morbilidad que conlleva, ya que esta es similar en ambos procedimientos.

CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS PARA TRASPLANTE. INCIDENCIA Y REPERCUSIÓN CLÍNICA**Pb-032**

J. Monge, D. Walias, C. Salas, C. Amunarriz, A. Ontañón, J.L. Arroyo
Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: La contaminación microbiológica de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para trasplante son una fuente potencial de infección para el receptor.
Objetivo: Análisis de incidencia de productos contaminados e influencia en evolución clínica de los pacientes trasplantados.

Pacientes y método: Análisis retrospectivo de los controles microbiológicos realizados en las CPH obtenidas para trasplante en nuestro centro en los 5 últimos años.

En sangre periférica (SP) la muestra se obtuvo previa a criopreservación y desde 2009 en los casos positivos se realizó nuevo control tras la descongelación. En MO el control se realizó inmediatamente tras la obtención.

Estudio microbiológico: inoculación 1mL de CPH en caldo Brain Heart Infusion, incubándose 4 días 35 +/- 2 °C en atmósfera aerobia, y posteriormente subcultivo en agar Columbia +5% sangre de camero con incubación, en las mismas condiciones, 48 horas. Las variables clínicas analizadas fueron: reacción adversa a la infusión, hemocultivo post-trasplante, recuperación hematopoyética y días de hospitalización.

Resultados: Productos analizados: 443, 127(28%) MO, 316 (72%) SP.

Productos con control microbiológico positivo: 18 (4%) de los cuales 4(22%) correspondieron a MO y 14 (88%) a SP, cada uno de ellos de pacientes diferentes. Gérmenes detectados: 14 (78%) Staph coagulasa negativo, 1 Salmonella, 1 Streptococo sp, 1 E.coli, 1 Micrococcus. En 4 SP se realizó cultivo con muestra descongelada, detectándose el mismo germen que en la muestra previa. Todos, excepto tres de los productos positivos fueron infundidos. 11 de los pacientes recibieron profilaxis antibiótica según antibiograma. Todos los pacientes permanecieron asintomáticos durante la infusión. 8 de ellos presentaron fiebre en los 3 primeros días y el hemocultivo en ese momento detectó el mismo germen en 4 casos, aunque se consideró como foco la vía central. Ningún paciente presentó infección atribuible al producto infundido.

No hubo diferencias significativas en recuperación hematopoyética ni en los días de hospitalización respecto al grupo control: T. autólogo (16 días vs 18), T alogénico (20 vs 20).

Sólo 1 de los pacientes con cultivo positivo infundido ha fallecido (media de seguimiento de 13 meses), por causa no atribuible a la contaminación del producto.

Conclusiones: El índice de contaminación (4%) en nuestro servicio es similar a los descritos en la bibliografía (1.6-4.5%). Como en otros estudios, la mayoría de los gérmenes aislados corresponden a flora comensal de la piel. En nuestra serie, la infusión de productos contaminados no ha supuesto mayor incidencia de reacciones adversas ni se ha asociado a una evolución clínica desfavorable.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO DE DONANTE EMPARENTADO EN PACIENTE CON DISQUERATOSIS CONGÉNITA: A PROPOSITO DE UN CASO**Pb-034**

M. Royg Arriola, A. Figuera, V. Gómez García de Soria, N. García León, S. Martínez
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

La disqueratosis congénita (DC) es un trastorno hereditario raro caracterizado por una predisposición al desarrollo de cáncer, anomalías somáticas y por falla medular. El TPH (trasplante de precursores hematopoyéticos) alogénico de médula ósea (MO) con esquemas de intensidad reducida es el único tratamiento capaz de curar la falla medular.

Caso clínico: Varón de 23 años con DC diagnosticada desde el 2005 confirmada por estudios genéticos, hallándose una mutación en la diskerrina ligada al cromosoma x. En febrero del 2006 por progresión de la anemia se inició tratamiento con andrógenos, y en agosto del 2009 se constató una anemia severa (Hb: 2.5g/dL). Desde entonces con requerimientos transfusionales elevados. Ante la progresión de la anemia con aumento de los requerimientos transfusionales y la sobrecarga férrica secundaria se plantea el TPH alogénico de donante familiar. A la exploración física destacaba la palidez de piel y mucosas, además de la presencia de lesiones cutáneas reticulares en cuello y tronco, mancha café con leche en dorso y distrofia ungueal. No alteraciones ponderoestaturales. Desarrollo intelectual normal. Pruebas complementarias al ingreso: Hb:8.7g/dL Hto:25% VCM:89 fl. Leucocitos: 2660/mm³ (N: 64%). Plaquetas:84000/mm³. Bioquímica y coagulación normales. Serologías: Ac HbS:60.7; CMV(-); VHS 1 y 2 (+); Ac IgG VCA(+); las demás también negativas. Ecocardiografía TT: VI ligeramente dilatado con FE conservada. IM trivial. IT leve. No derrame pericárdico. Espirometría: obstrucción leve. Grupo sanguíneo: O positivo. Datos del donante: Mujer. 32 años. Peso: 53 Kg. Grupo sanguíneo: A positivo. CMV(+). HLA idéntica clase II. El 23/04/2010 se realizó la infusión de progenitores hematopoyéticos de MO, previo acondicionamiento con fludarabina, timoglobulina y ciclofosfamida. Profilaxis de EICH aguda con ciclosporina. Profilaxis para CMV con aciclovir. Evolución y complicaciones: Neutropenia febril con bacteriemia por E.coli. Poliartalgias migratorias coincidiendo con el injerto leucocitario. El paciente fue dado de alta en el día +25 injertado y con buen estado general.

Conclusión: La DC es una enfermedad rara cuya manifestación hematológica, el fallo medular, es la principal causa de mortalidad precoz en los pacientes. Teniendo en cuenta esto, resalta la importancia del TPH de MO alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida como única alternativa para curar dicho fallo y aumentar así la supervivencia de los pacientes, sin que ello signifique una mejoría o reducción de la prevalencia de las demás manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

BENEFICIOS DEL G-CSF TARDÍO EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA**Pb-033**

S. Fumero, S. Jiménez, L. Guerra, J. López, K. Quiroz, C. Campo, A. Suárez, H. Luzardo, A. Lemes, T. Molero
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: Diversos estudios han sugerido que usar G-CSF tras el trasplante autólogo de médula ósea (auto-TPH) acelera el injerto de neutrófilos, sin afectar significativamente al injerto de plaquetas y al tiempo de neutropenia febril. Este beneficio parece ser independiente del número de células progenitoras infundidas. No hay consenso sobre su uso óptimo.

Objetivos: 1) Estudiar el beneficio del uso tardío de G-CSF para acelerar el injerto. 2) Analizar su influencia en los requerimientos transfusionales de plaquetas. 3) Analizar su utilidad en la reducción de la neutropenia febril.

Metodología: Se estudiaron retrospectivamente 48 pacientes: 22 hombres y 16 mujeres (28-67 años) que fueron sometidos a auto-TPH. 20 pacientes recibieron G-CSF comenzando el día +7. Se recogieron los siguientes datos: fecha de trasplante, fecha de PMN>500, fecha de plaquetas>25.000, uso o no de G-CSF, número de células progenitoras infundidas, transfusiones de plaquetas y fecha de primer pico febril.

Resultados: Los pacientes con G-CSF alcanzaron antes el injerto de neutrófilos que los pacientes sin G-CSF con una mediana de 11.5 y 13 días desde el trasplante, respectivamente; pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se observó también que el grupo de pacientes con G-CSF alcanzó antes el injerto de plaquetas (mediana de 13 vs 14 días en el grupo sin G-CSF; p 0.184), precisando en términos promedios 2.6 transfusiones de plaquetas menos (p 0.055). Presentaron episodios febriles un 60% de los pacientes con G-CSF en comparación con un 78% en los pacientes sin G-CSF, pero sin significación estadística. Al analizar el número de células progenitoras recibidas, no se observaron diferencias entre los 2 grupos.

Conclusiones: 1) El tiempo hasta el injerto se alcanzó antes en los pacientes que recibieron G-CSF no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. 2) El requerimiento transfusional de plaquetas fue menor en los pacientes con G-CSF (p 0.055). 3) El número de episodios febriles fue menor en los pacientes con G-CSF, pero sin significación estadística. 4) El número de células progenitoras infundidas no parece influir en el beneficio del G-CSF. 5) A pesar de que el G-CSF se inició de forma tardía en el día +7 (aunque en la mayoría de las guías lo recomiendan entre el +1 y +5) no parece perderse su beneficio sobre el injerto. 6) El uso de G-CSF después del autoTPH parece aportar un beneficio en términos de acelerar el injerto y reducir los casos de neutropenia febril, pero serán necesarios estudios con mayor número de pacientes para demostrar que las diferencias encontradas son estadísticamente significativas.

EFFECTO DEL BORTEZOMIB SOBRE LA MOVILIZACIÓN Y RECOGIDA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**Pb-035**

F. Mirás, S. Ferrero, M. Albors, D. Jaimes, M.R. González, C. Ramírez, J. Batlle
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) continúa siendo el pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM), pues aunque los nuevos fármacos (lenalidomida, talidomida o bortezomib) alcanzan muy buenas respuestas, no se conocen sus efectos a largo plazo y sobre la supervivencia global.

Objetivos: Evaluar el efecto del tratamiento con Bortezomib sobre la movilización y recogida de progenitores hematopoyéticos (PH) en los pacientes con MM, así como sobre la stem cell e injerto.

Métodos: Evaluamos las historias clínicas de los pacientes con MM trasplantados en el Hospital Universitario de A Coruña entre el 1 de enero de 2006 y abril 2010. De ellos 15 habían recibido tratamiento con Bortezomib previo a la movilización.

Resultados: Se incluyen 15 pacientes, cuya mediana de edad en el momento de la movilización es 60 años (47-68). De ellos 7 eran MM IgG, 7 MM IgA y 1 MM de cadenas ligeras. Todos ellos se encontraban en buena respuesta parcial en el momento de la movilización, y el 86.6% fueron buenos movilizados, alcanzando buenas concentraciones de CD34 en sangre periférica movilizándose con GCSF a dosis de 10microgr/Kg en los 4 días anteriores a la aféresis. De los 2 pacientes que precisaron quimioterapia (ciclofosfamida) para movilizar, uno había recibido Radioterapia lumbar y el otro 4 ciclos de quimioterapia (VAD) y 11 ciclos de velcade para poder alcanzar respuesta parcial. La mediana de ciclos de velcade que habían recibido los pacientes pre-movilización fue de 4 (rango de 1-11) y la de CD34 recogidas fue 4.83x10⁶/Kg. Se precisó una mediana de 2 aféresis para conseguir CD34>2x10⁶/kg y de 3 aféresis para conseguir >4x10⁶/kg. La mediana de días hasta el premdimiento del injerto (N>500) fue de 10,5 (9-13).

Conclusión: En nuestra experiencia, el tratamiento con Bortezomib previo al TAPH en los pacientes con MM no afecta deletéreamente a la movilización de PH y su injerto, recogiendo un número suficiente de CD34 para la realización de TAPH, y alcanzando el premdimiento del injerto dentro de los límites de tiempo habituales.

TRASPLANTE ALOGÉNICO NO MIELOABLATIVO EN SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO
Pb-036

J.J. Ferreira¹, M.J. Vidal¹, A. Alkorta¹, N. Uresandi¹, M. Lizuain¹, M.C. Montes¹, N. Argoitia¹, N. Camino¹, M. Sirvent¹, M.T. Artola¹, A. Aguirre¹, M.^aT. Antigüedad¹, E. Bengoetxea¹, I. Egurbide¹, A. Extebeste¹, R. Lasa¹, D. Martínez¹, C. Sarasqueta², J. Marín¹
 Servicios de ¹Hematología y ²Epidemiología Clínica. Hospital Donostia. San Sebastián

Metodología: Entre mayo de 1999 y octubre de 2009 hemos efectuado 27 TPH. El sexo de los receptores fue 16 varones y 11 mujeres, y la mediana de edad fue de 52 años (18-66).

El diagnóstico de base y la situación previa: Linfoma No Hodgkin en 11 casos (Célula grande B 4, Manto 3, Folicular 3, y T periférico 1) 7 de ellos en remisión o con quimiosensibilidad, 2 en remisión parcial y 2 en progresión, Enfermedad de Hodgkin 8 casos (6 en remisión o quimiosensibilidad, 1 en remisión parcial y 1 en progresión), Leucemia linfática Crónica 3 casos con quimiosensibilidad (uno de ellos transformado a Sde Richter), Mieloma Múltiple 4 casos en respuesta parcial, y un paciente estaba diagnosticado de Macroglobulinemia de Waldenström en respuesta parcial.

Habían recibido un Auto-TPH previo 20 pacientes (9 con linfoma, 3 con mieloma múltiple y los 8 casos con enfermedad de Hodgkin).

El acondicionamiento se realizó en todos los casos con fludarabina, asociada a ciclofosfamida en 13 casos, melfalán en 9 casos y busulfán en 5 casos. Los progenitores hematopoyéticos se obtuvieron de sangre periférica movilizados con G-CSF en 25 casos, y de médula ósea en 2. Los donantes fueron un hermano en 21 casos (6/6: 20 y 5/6: 1), un caso de un primo HLA idéntico por alta resolución 10/10, y los 5 casos restantes a partir de un DNE (10/10: 4 y 9/10: 1).

Se utilizó en todos los casos ciclosporina junto a metotrexate en pauta corta para prevenir la enfermedad injerto contra huésped. Además en los casos con DNE o hermano 5/6 se utilizó timoglobulina (dosis total 7,5 mg/kg).

Resultados: En la valoración postrasplante se observó a 12 pacientes en RC, 6 pacientes mantuvieron la respuesta, 5 progresaron y 4 pacientes no fueron evaluados.

Observamos una EIHA en 4 pacientes (15%), EIHC 9 pacientes (33%), SOS/EVOH 1 paciente (4%). El seguimiento de los pacientes vivos es de 22 meses (3-99).

Han fallecido 14 pacientes (52%), 7 por toxicidad (26%), 4 de ellas hasta el día +100 (14%), con una NRM a 100 días y 2 años de 15% y 19% respectivamente. Recayeron 11 pacientes (40%). 2 pacientes (7%) desarrollaron neoplasias secundarias.

A los dos años la probabilidad de recaer fue del 45%, la Supervivencia Global 59% y la Supervivencia Libre de Evento 43%.

Conclusiones: El trasplante alogénico de intensidad reducida es una opción terapéutica en el síndrome linfoproliferativo crónico.

UTILIDAD DEL PLERIXAFOR (MOZOBI[®]) EN EL RESCATE DE MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA AUTOTRASPLANTE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO
Pb-038

M.P. Rabasa Baraibar, R. García Muñoz, A. Campeny Nájara
 Laboratorio de Terapia Celular y Criobiología. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño

Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad del Plerixafor en el rescate de movilización de PH de pacientes afectados de MM o Linfoma (LH-LNH). Nuestro hospital inició el Programa de autotrasplante de PH en mayo de 2009.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 16 procedimientos de aféresis para autotrasplante realizados en 5 pacientes durante el periodo mayo 2009 - abril 2010. El protocolo estándar de movilización consiste en el empleo de G-CSF a dosis de 10 µg/Kg peso cada 12 h SC durante 5 días con controles de CD34 los días +4 y +5. La utilización de Plerixafor viene determinada por el nº de CD34 el día +4 (< 20 x µl) del primer ciclo de movilización o por no haber obtenido el mínimo de CD34 ≥ 2 CD34x106/Kg peso en el ciclo de movilización anterior. Se emplea asociado a G-CSF a la dosis de 240 µg/Kg peso administrado la noche previa a la aféresis (23h).

Resultados:

- De los cinco casos, en 2/5 (40%) el no de células CD34x106/Kg obtenido en el primer ciclo de movilización no alcanzó el mínimo deseado de ≥ 2 CD34x106/Kg, siendo necesario rescatar a los pacientes mediante un segundo ciclo empleando G-CSF asociado a Plerixafor según protocolo de uso compasivo.

- Los dos casos han sido pacientes afectados de LNH
- Las dosis empleadas de G-CSF fueron diferentes en los dos pacientes. Caso nº 1: 10 µg Kg cada 12 h y caso nº 2: 10 µg Kg cada 24 h

- En los dos pacientes en los que se empleó Plerixafor (100%) se alcanzó el objetivo mínimo deseado de ≥ 2 CD34x106/Kg peso. El caso nº 1 obtuvo el objetivo en la primera aféresis. El caso nº 2 precisó tres sesiones de aféresis para alcanzar el objetivo

- La toxicidad del tratamiento con Plerixafor fue aceptable. El caso nº 1 presentó cefalea que respondió al tratamiento analgésico habitual. Se emplearon dosis altas de G-CSF

- Los pacientes caso nº 3-4-5 no precisaron rescate por alcanzar en el primer ciclo de movilización el objetivo mínimo deseado. Dos pacientes eran MM (casos 4 y 5)

Conclusiones:

1. El empleo de Plerixafor asociado a G-CSF es un tratamiento eficaz y seguro en el rescate de movilización de todos nuestros pacientes.

2. El 40% ha precisado rescate de movilización con Plerixafor.

3. Su empleo ha ido asociado a un injerto mas precoz (≤ 28 días) que en el resto de los pacientes en los que no ha sido necesario su uso.

4. Dado que el número de pacientes estudiado ha sido escaso y a la vez heterogéneo, no es factible extraer conclusiones sobre la funcionalidad de los PH movilizados con Plerixafor. Sería necesario la realización de estudios mas amplios que valoraran no solo el número sino las características biológicas de los PH movilizados mediante este nuevo agente.

FASCITIS EXTENSA COMO MANIFESTACIÓN TARDÍA DE EICH CRÓNICO. A PROPOSITO DE UN CASO
Pb-037

M. Abio¹, D. Pecondon², B. Zubiri³, M. Roca⁴, P. Giraldo⁵
 Servicio de ¹Hematología, ²Reumatología y ³Dermatología.
 Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁴Centro Diagnóstico Dra. Roca.
⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. Zaragoza

Introducción: El EICHc es una enfermedad multisistémica que aparece a partir del día +100 post trasplante y genera fenómenos inflamatorios que evolucionan a fibrosis en tejidos. La fascitis como manifestación de EICHc es infrecuente (incidencia aproximada 0,55%).

Paciente: Mujer de 18 años, diagnosticada de LAL-T hiperleucocitósica en Junio de 2007. Se induce citorreducción con hidroxiurea y leucocitoaféresis (2), y tratamiento con esquema PETHEMA para LAL de alto riesgo, alcanza remisión completa (RC) tras inducción y permanece en RC tras consolidación. Mantenimiento: metotrexate y mercaptopurina. Se realiza trasplante alogénico de hermana HLA y ABO idénticos con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, y profilaxis de EICH con Ciclosporina (CSA) y metotrexate en pauta corta. En los días: +43 postrasplante presenta discromia cutánea, erupción en brazos (PCR virus negativa), +66: pérdida de uñas; +75: incremento de enzimas hepáticas y acné; +103: A partir de día +100 recibe CSA a días alternos con prednisona 30 mg. En el día +240 se suprime CSA y se mantiene con esteroides, comenzando su reducción en +330 y supresión total en el día +480 post TPH. En el mes +19: presenta rigidez en pequeñas articulaciones de los dedos, codos y rodillas y piel de naranja en extremidades inferiores, piel cerosa, pegada a tejidos subyacentes en antebrazos. Se interpreta como posibles placas de esclerodermia compatibles con EICHc realizándose biopsia cutánea que es normal sin infiltrado inflamatorio. Ante la sospecha de miositis o fascitis se realiza: Resonancia magnética que demuestra afectación inflamatoria de fascias y septos interfasciales, con extensión a fibras musculares adyacentes. Elastografía: técnica basada en ultrasonidos a tiempo real, con imágenes en código de colores, evaluando elasticidad-rigidez de tejidos blandos, que descartó afectación muscular, los resultados de conducción nerviosa, electromiograma y enzimas musculares fueron normales. Diagnóstico: fascitis extensa secundaria a EICHc. Inicia tratamiento con prednisona y micofenolato mofetil.

Conclusiones: La fascitis es una complicación muy poco frecuente en pacientes sometidos a trasplante. El diagnóstico puede obtenerse por biopsia que incluya piel, tejido subcutáneo, fascia y músculo, o alternativamente con RM apoyada en otros datos de laboratorio y/o síntomas. La elastografía es una técnica novedosa, de gran utilidad para valorar el daño muscular en estos casos. Es muy importante el tratamiento precoz aunque no se conoce ninguno específico y medidas de soporte y profilaxis infecciosa para evitar deterioro de la calidad de vida.

CONTROL DE CALIDAD Y SEGURIDAD TRAS LA CRIOPRESERVACIÓN Y CONGELACIÓN DE PRODUCTOS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA AUTOTRASPLANTE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO
Pb-039

M.P. Rabasa Baraibar, R. García Muñoz, A. Campeny Nájara
 Laboratorio de Terapia Celular y Criobiología. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño

Objetivo: Valorar la calidad y seguridad de los productos de PH obtenidos mediante aféresis tras el proceso de criopreservación y congelación. Nuestro hospital inició el Programa de autotrasplante de PH en mayo de 2009.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 16 procedimientos de criopreservación a 5 pacientes durante el periodo mayo 2009-abril 2010. En todo los productos se les ha realizado, como control de calidad de criopreservación: viabilidad azul tripan, CD34+ viables CMF, Células nucleadas (CN), viabilidad cultivos clonogénicos, CNx108/Kg, CD34x106/Kg, cultivos hongos, aerobios y anaerobios y relacionado con el implante del injerto (PMN ≥ 500 x106/ml y plaquetas ≥ 20.000 x106/ml) los 28 días de la infusión.

El día de la infusión en nueva alicuota: viabilidad azul tripan, CD34+ viables CMF; Células nucleadas (CN), CD34x106/Kg e implante de injerto a los 28 días de la infusión.

Resultados: Según los datos obtenidos tras la criopreservación

- 10/16(62.5%) productos presentan viabilidades azul tripan ≥ 70%
- 3/16(18.75%) productos presentan viabilidades CMF ≥ 70%
- 10/16(62.5%) productos presentan E Clones ≥ 10%
- 15/16(93.75%) productos presentan % recuperación CN ≥ 80%
- 3/5 (60%) de los pacientes las CD34x106/Kg se mantiene por encima del objetivo mínimo de ≥ 2 CD34x106/Kg

- 0/16 (0%) productos han presentado contaminación bacteriana durante la criopreservación

- 2/4 (50%) pacientes han presentado implante de injerto ≤ 28 días de la infusión

Según los datos obtenidos en la infusión

- 8/13(61.53%) productos mantienen viabilidades azul tripan ≥ 70%

- 1/13(7.69%) productos mantienen viabilidades CMF ≥ 70%

- 4/5(80%) productos las CD34x106/Kg se mantiene por encima del mínimo objetivo de 2x106 CD34/Kg

- 2/4 (50%) pacientes han presentado implante de injerto ≤ 28 días de la infusión

Conclusiones: Aunque el número de productos valorados es escaso y el tipo de pacientes heterogéneo:

1. La viabilidad celular por diferentes técnicas no alcanza valores mínimos deseados en la mayoría de los casos y muestra gran variabilidad de resultados entre ellas.

2. Las CD34x106/Kg ajustadas a viabilidad se mantienen por encima de los valores mínimos deseados en la mayoría de los casos.

3. El implante del injerto se ha producido en el 100% de los casos. En dos de ellos ha sido lento, especialmente a nivel de plaquetas.

4. La seguridad microbiológica ha quedado garantizada en todos ellos.

5. La complejidad de las técnicas empleadas así como la labilidad de las muestras control una vez descongeladas exigen introducir mejoras en el proceso de criopreservación, congelación y descongelación de los PH para autotrasplante.

TROMBOSIS

TROMBOSIS VENOSA OVÁRICA EN EL DÍA 35 DEL PUERPERIO

Pb-041

 F. Ferrando¹, J.A. Fernández², Y. Mira¹, G. Plumé¹, A.R. Cid¹, S. Haya¹, J.A. Aznar¹
¹Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.

²Servicio de Medicina Interna. Maternidad. ³Hospital Universitario La Fe. Valencia

La trombosis de la vena ovárica (TVO), generalmente de localización derecha, es un proceso infrecuente pero potencialmente fatal que ocurre habitualmente en los primeros días tras el parto. Su incidencia oscila entre 1 por 596 a 2.019 partos. En la etiopatogénesis la hipercoagulabilidad que se asocia a embarazo y puerperio, la intensa actividad trombotrófica de la placenta y del líquido amniótico y la estasis venosa secundaria a la compresión de los vasos pélvicos que se asocia al parto son fundamentales; más discutible es el papel de las infecciones locales, que pueden ser incluso posteriores a la instauración del cuadro. Además, existen otros factores de riesgo tromboticos como cesárea, dilatación de la vena, obesidad, insuficiencia venosa profunda, inmovilidad o trombofilia positiva. En algún estudio se ha observado hasta el 50% de los casos con trombofilia asociada, aunque actualmente no hay consenso sobre su evaluación tras un episodio de TVO puerperal. Los síntomas y signos dados por la TVO derecha se pueden confundir con apendicitis aguda, pielonefritis aguda, absceso tuboovárico, torsión del ligamento ancho o tumor ovárico complicado. La controversia se establece en la duración del tratamiento y el fármaco antitrombótico, y la necesidad de profilaxis anticoagulante antes retos tromboticos futuros, incluido una nueva gestación. Clínicamente suele manifestarse como dolor abdominal bajo, masa blanda dolorosa que corresponde al anexo afecto, náuseas, vómitos, taquicardia, fiebre y escalofríos. El diagnóstico definitivo de la trombosis puerperal se basa en la tomografía axial computarizada (TAC) aunque la ecografía y la resonancia magnética también pueden ayudar. El tratamiento está basado en heparina (H) durante aproximadamente tres meses frecuentemente asociada a antibióticos, especialmente si existe fiebre o sepsis. En caso de persistir embolismos a pesar de la anticoagulación se requiere filtro de vena cava y /o cirugía.

El caso de nuestra paciente es destacable porque aún habiéndose dado en el puerperio, el lapso de tiempo transcurrido entre el parto y el inicio de la clínica es inusualmente largo -un mes-, así como por estar relativamente poco sintomática, presentando dolor abdominal bajo pero no fiebre, escalofríos, náuseas ni afectación importante del estado general. La ecografía ginecológica fue anodina y el diagnóstico se realizó por TAC. Dada la ausencia de fiebre o signos de infección, se optó sólo por el tratamiento con H sin hacer uso de antibióticos, obteniendo una buena respuesta. Por tanto, no debe descartarse la posibilidad de TVO derecha fuera de la primera semana puerperal, ni ante la ausencia de un cuadro pirético.

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y TROMBOFILIA PARCIAL EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Pb-040

I. Balda, M. Perera, T. Gómez, P. Tacoronete, O. Ramírez, I. Marrero, J. Pérez, T. Molero

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Material y métodos: Se evalúan resultados analíticos de pacientes afectos de ETEV no hospitalizados, enviados a nuestra Unidad para control o inicio de tratamiento anticoagulante oral. El periodo de seguimiento es de 2.9 años (junio 07 a 13/5/10) e incluye a 298 pacientes, 151 hombres (M) y 147 mujeres (F). Las muestras para análisis se obtuvieron antes de las 12 de la mañana.

Los parámetros hematimétricos se analizaron en contador (Cellydyn). Las pruebas de coagulación INR, TTPA, TT, Fibrinógeno y FII en (BCS -Siemens) DD STA (corte:0,5) y la resistencia a la Proteína C activada (rPCA) en (ACL TOP-IL) considerando positivos los valores inferiores a 2. El estudio de las mutaciones FVLeiden y FII G20210A, se realizó durante el primer año por PCR a tiempo real en la plataforma LightCycler y los siguientes por PCR automática en el GeneXpert. En 246 pacientes conocemos los días de diferencia entre el diagnóstico del evento trombotico y la fecha de análisis por lo que analizamos algunos resultados en 2 grupos separados: menor y mayor de 60 días desde la fecha de diagnóstico objetivo.

Resultados: Los valores hematimétricos de 278 pacientes, evidencian normalidad (med. 6,6/2.8-14.8) de la cifra de leucocitos exceptuando a un varón con 29.000 (PV), y una mujer con pancitopenia (LES). El 23,3% de los pacientes (M38/F27) presentaban niveles de hemoglobina inferior a 13 (H) y a 12 (F). Trombopenia (Pla. <125.000) se vio en 3 pacientes (LES y Tx hepático) y trombocitosis >600 en 5; se uno de ellos se confirmó JAK2 y TE.

La media de fibrinógeno (mg/dl) fue de 385 (124-630); en un paciente se evidenció una hipodisfibrinogenemia. Niveles >400 se vieron en el 44,7% de los pacientes sin diferencias entre los grupos por lo que la hiperfibrinogenemia no parece relacionarse con la cercanía al evento trombotico. De 298 pacientes, el 64,7% (193) mantienen niveles de DD positivos de los que 127 (65%) pertenecen al grupo de <60 días; en el grupo de >60 días, la mitad (40/81) mantienen niveles superiores a 0,5 sin diferencias entre grupos de edad (< y > de 60 años). Quizá, no es el nivel de DD sino su evolución, principalmente tras la suspensión del TAO, la que podría aportar información sobre el riesgo de recidiva.

La positividad para el FVLeiden se dio en el 12% (36) de nuestros pacientes (het. 35/hom.1) levemente superior a la hallada en nuestro medio en 2006 (10,5%). La rPCA fue positiva (<2) en todos los pacientes FVL (+) y en 14 con FVL (-) la mitad de los cuales con INR >4 (2 INR>12).

La positividad para la protrombina G20210A se vio en 9 (3%) de nuestros pacientes, prevalencia inferior a 5,5% hallada en nuestra evaluación en 2006.

ANÁLISIS DE CASOS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA DIAGNOSTICADOS EN UN HOSPITAL COMARCAL DURANTE UN AÑO

Pb-042

C. Fernández Redondo, F.J. Jiménez Gonzalo, A. Lerma Ginés

Hospital Comarcal de La Merced. Osuna (Sevilla)

Fundamentos: Analizar los casos diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en nuestro hospital durante 2009. Es un H comarcal con 200 camas que atiende a una población de referencia de 170.000 habitantes.

Pacientes: Se revisan 44 historias de diagnósticos de ETEV en 2009.

Resultados: Los diagnósticos de ETEV se distribuyeron: 1 trombosis venosa (TV) superficial; 28 TV profundas; 4 embolismos pulmonares (EP) y 11 TVP + EP. En todos se confirmó diagnóstico mediante ecografía doppler y angioTAC. Sexos 29 varones, 15 mujeres. Edad comprendía de 28 a 93 años, con más del 50% de casos entre 60-80s. (mayores de 80 años: 5, entre 70-80: 16, de 60-70: 9, de 50-60: 5, de 40-50: 5 y menores de 40: 4). Se documentaron factores desencadenantes en 14 casos: (5 inmovilización; 4 neoplasias y 3 cirugías previas), en el resto no existían o no se habían recogido. Se observaron factores predisponentes como obesidad (7), insuficiencia venosa (2), antecedentes personales de trombosis (6) y familiares (2). Reciben anticoagulación con acenocumarol 40 y con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas 4 pacientes con neoplasias. La duración del tratamiento en ocasiones se ha visto prolongada al no tener establecido en el programa de anticoagulación fecha de fin de tratamiento. Se realiza estudio de trombofilia en 17 pacientes, de ellos en 4 durante la fase aguda de ingreso hospitalario. Los no solicitados desde hematología no suelen incluir mutaciones de FV Leiden ni gen de Protrombina. Diagnósticos: 5 anticoagulantes lúpicos; 1 aislado, 1 con cardiolípinas positivas, y los otros 3 asociados a déficits de AT III, PC y PS respectivamente. De forma aislada: 1 déficit de PC, 1 de PS y 1 paciente heterocigoto para la mutación del gen de Protrombina.

Conclusiones: En nuestro hospital todas las sospechas diagnósticas de ETEV se confirman con técnicas de imagen. Se confirma, como en otros trabajos, una mayor incidencia de ETEV en pacientes médicos. Hay que insistir, en conjunto con atención primaria y medicina interna, en la importancia de la profilaxis en estos pacientes. Debemos esforzarnos en difundir la necesidad de recoger los antecedentes familiares y personales de ETEV y los factores de riesgo para desarrollarla. Debemos diseñar en el programa de anticoagulación un protocolo de fin de tratamiento según el diagnóstico, para establecer los tiempos de anticoagulación recomendados y evitar anticoagular durante periodos excesivos. Se han detectado frecuentes alteraciones combinadas en los estudios de trombosis, siendo frecuente el diagnóstico de anticoagulante tipo lupus. Sería conveniente protocolizar a que pacientes y en que momento de la enfermedad se debe realizar estudios de hipercoagulabilidad.

ENFERMEDAD TROMBÓTICA Y MUTACIÓN MTHFR C677T EN EDAD PEDIÁTRICA**Pb-043**

A.I. Gallardo¹, A. Palomo², D. Bardán², S. del Castillo¹, A.I. Heineger²
¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
²Servicio de Hematología. Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga

Fundamentos: La mutación C677T MTHFR tiene una alta prevalencia en la población general, relacionándose con patología isquémica arterial y complicaciones gestacionales. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de dicha mutación en la población pediátrica de nuestro hospital afecta de algún tipo de patología trombótica y describir sus características epidemiológicas.

Material y métodos: Tenemos 21 casos de niños afectados de enfermedad trombótica (arterial o venosa) y trombofilia en los últimos 2 años y medio, de las cuales 15 (71.4%) corresponden a mutaciones de la C677T MTHFR, como dato de trombofilia único o asociado a otra alteración. En nuestro estudio vamos a centrarnos en esa población con mutación de la MTHFR y patología trombótica.

Resultados: De los 15 niños estudiados (53,3% femeninos y 46,6% masculinos) se evidenciaron 9 heterocigotos (60%) y 6 homocigotos (40%). Sólo en dos casos, ambos heterocigotos, se asoció la mutación a otro tipo de trombofilia (en ambos un déficit de proteína S). En ningún caso, la mutación se asoció a un aumento de homocisteína. En 4 niños se observó otro factor de riesgo asociado: 2 (13,3%) tuvieron el episodio trombótico durante el postoperatorio de su enfermedad de base, y otros 2 (13,3%) presentaron el episodio trombótico en el contexto de un cuadro infeccioso. Hubo un ligero predominio de afectación en territorio arterial, (53,3%), mientras que en territorio venoso fueron un 46,6%. Con respecto a la edad, 11 niños (73,3%) sufrieron el episodio en periodo neonatal-lactante, 3 niños (20%) en edad preescolar, y un niño (6,6%) en edad escolar. Al realizar estudio a los progenitores, por las dificultades de diagnóstico en el momento agudo, se detectó al menos un progenitor afectado por dicha mutación: 73,3% de las madres, todas ellas con niveles de homocisteína normales, y 80% de los padres asociando además un 13% de ellos una hiperhomocisteinemia. Se evidenció también otro tipo de trombofilias no heredadas por los niños.

Conclusiones: En nuestro medio la presencia de este polimorfismo es muy variable según la fuente consultada, oscilando entre el 10-30%, y podemos observar que nuestra incidencia es bastante más elevada. Sabemos que la presencia de la mutación junto a niveles altos de homocisteína podría estar implicado en patología trombótica arterial, gestosis y pérdidas fetales; sin embargo, ninguno de nuestros pacientes presentaba hiperhomocisteinemia asociada, por lo que nos planteamos si esta alteración está realmente relacionada con los eventos trombóticos, o debe haber algún factor de riesgo añadido que aún desconozcamos, para que se produzcan dichos eventos, ya que en nuestra serie, sólo en 4 de los niños, se asoció algún otro factor de riesgo.

NUESTRA EXPERIENCIA CON PLERIXAFOR EN MOVILIZADORES POBRES: ¿UNA PROPUESTA DE NUEVO ESQUEMA DE USO?**Pb-044**

M. Guillén Gómez, A. Iborra Muñoz, M. Abio Calvete, C. Sierra Aisa, P. Mayayo Artal, P. Giraldo Castellano, J.A. García-Erce, C. Salvador Osuna, J.J. Gimeno Lozano
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Plerixafor ha demostrado un efecto sinérgico junto a G-CSF en movilización de Progenitores Hematopoyéticos (PH) en pobres movilizadores por bloqueo del ligando con el receptor CXCR4.

Objetivo: Nuestra experiencia del uso de Plerixafor asociado a altas dosis G-CSF valorando una posible modificación del esquema recomendado en pacientes específicos

Pacientes y métodos: 4 pacientes candidatos a recolección de PH para TASP. 1: mujer 50 años MMlgKappa indolente, en ensayo clínico QuiReDex; movilización previa con G-CSF a dosis altas, recolección 1.24x10⁶/KgCD34+ con 3 aféresis de CMN de grandes volúmenes.

2: varón 66 años EH esclerosis nodular IIIA recidiva tardía tratado con 2.ª línea quimioterapia y radioterapia; insuficiencia renal crónica; movilización con G-CSF a dosis altas, obteniendo 1.62x10⁶/KgCD34+ con 3 aféresis.

3: mujer 49 años MMbence Jones, 1998 TASP con muy mala movilización (2 tandas, 10 aféresis con recolección de 3.14x10⁶/KgCD34+); luego varias líneas de tratamiento.

4: mujer 31 años EH esclerosis nodular IIIB con enfermedad voluminosa; recaída precoz, tratamiento 2.ª línea Qt y Rt.

Hematimetría de rutina: contador BeckmanCoulterLH780, cuantificación CD34+: Beckman CoulterCytomicsFC500 y aféresis de CMN: separador celular de flujo continuo COBESpectra.

Resultados: Previo consentimiento informado y autorizaciones pertinentes realizamos movilización de PH con G-CSF asociado a Plerixafor.

1: G-CSF a dosis habitual y Plerixafor vespertino; recolección con 1 aféresis al 5º día (2.16x10⁶/Kg CD34+) 2: igual, excepto ajuste dosis Plerixafor por insuficiencia renal, obteniendo 1.66x10⁶/Kg CD34+ con 1 aféresis; injerto leucoplaquetario 14 días tras administración de PH. 3: dosis altas de G-CSF y Plerixafor vespertino 4º-6º día; recolección 7º día: 1.73 x10⁶/Kg CD34+ (0.73+0.55+0.45) con 3 aféresis; recuento de leucocitos en 1ª recolección: 55 x10⁹/L; injerto leucoplaquetario a los 9 días. 4: G-CSF/12h a dosis altas y Plerixafor vespertino el 3º día (leucocitos 37x10⁹/L, CD34+ 6/uL); recolección con 1 aféresis el 4º día con total de 8.16 x10⁶/KgCD34+.

Plerixafor se administró en hospital de día con vigilancia estrecha, sin reacciones adversas.

Comentarios: Plerixafor asociado a G-CSF ha resultado muy útil en movilización y recolección de PH en nuestra serie, especialmente el 3º caso con antecedentes tan adversos. Aun sin obtenerse el objetivo de recolección de 2x10⁶/KgCD34+, la cantidad fue óptima para rescate hematopoyético temprano. El 4º caso, administramos Plerixafor el 3º día, la recolección fue suficiente con 1 aféresis el 4º. Consideramos que la recolección del 4º día puede ser más eficaz que el 7º, aunque serán precisos más estudios con un número más amplio de pacientes.

TERAPIA CELULAR Y TRASPLANTE

PLAQUETAS Y ENDOTELIO

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES

PÚRPURA TROMBOCITÓPENICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA Y GESTACIÓN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Pb-045

E. Fernández Mellid, M.A. Sobas, S. Pérez Crespo, M. S. González Pérez, N. Alonso Vence, M.D. Vilarinho López, J.L. Bello López
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)

Introducción: La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es la responsable de aproximadamente un 5% de todas las trombopenias asociadas a la gestación, siendo la causa más común de trombopenia severa durante el primer trimestre.

Caso clínico: Paciente de 30 años, gestante de 13+2 semanas que ingresa en Obstetricia por trombopenia severa (plaquetas 2000/microl) sin datos de sangrado activo, administrándose inmunoglobulinas polivalentes (Ig) y prednisona. 1 semana más tarde, a pesar del tratamiento corticoideo, presenta trombopenia severa (plaquetas 4000/microl) acompañada de epistaxis y sangrado mucocutáneo, repitiéndose Igs sin mejoría, por lo que se inicia tratamiento de 2da línea con azatioprina (100 mg/día) más bolos de metilprednisolona (1g/día) sin respuesta. Posteriormente se inicia soporte transfusional (1 pool de plaquetas cada 8 horas) y se realiza esplenectomía laparoscópica (2 semanas tras iniciar tratamiento con azatioprina) con recuperación transitoria de los recuentos plaquetarios decidiéndose suspender azatioprina. 3 días después, presenta de nuevo trombopenia severa motivo, reiniciándose azatioprina, metilprednisolona y el soporte transfusional. Dada la refractariedad del cuadro a los tratamientos suministrados y la imposibilidad de iniciar otras líneas de tratamiento por el riesgo potencial de teratogenicidad, se comenta a la paciente la posibilidad de realizar una interrupción voluntaria del embarazo (IVE), opción que la paciente acepta. Una vez realizado IVE, mediante inducción farmacológica, presenta rápida recuperación de los recuentos plaquetarios (plaquetas >200.000/microl). 1 mes después, se suspende azatioprina y se inicia descenso de prednisona. Actualmente, 3 meses después de IVE, la paciente maneja cifras normales de plaquetas y no precisa tratamiento.

Conclusión: El tratamiento de 1ª línea en gestante con PTI es similar al utilizado en el resto de pacientes adultos (Ig+corticoides). Sin embargo, en caso de gestantes con PTI refractarias las opciones terapéuticas están muy limitadas por falta de estudios sobre la posible teratogenicidad. Según los datos disponibles, Azatioprina podría ser segura durante la gestación (nivel de evidencia III) pero de acción lenta. La esplenectomía si se precisa, debe ser laparoscópica y entorno a la semana 20 de gestación. La realización de IVE en nuestro caso fue motivada por dificultad del manejo de la PTI, agotamiento de las medidas terapéuticas en el 1º trimestre de gestación (con gran riesgo teratogénico). En nuestra opinión, todos los casos de trombopenia refractaria en gestantes son interés clínico, ya que en este grupo de pacientes existen muy pocos estudios realizados.

HEMORRAGIA POR INHIBIDOR DE LA COAGULACIÓN TIPO HEPARIN-LIKE EN PACIENTE SOMETIDO A ALOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Pb-046

J. Coín, C. Mata, M.E. Mingot, A. Martín, M.J. Pascual, M.A. Cuesta, M.C. Moragues, S. Lorente, A.I. Heiniger
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Fundamentos: Los inhibidores de la coagulación tipo heparin-like (HL) han sido descritos en hepatopatías severas y síndromes paraneoplásicos. No existen referencias bibliográficas en pacientes inmunodeprimidos o en el marco de infecciones virales. Presentamos el caso de un paciente sometido a alotrasplante de progenitores hematopoiéticos (aloTPH) con coagulopatía hemorrágica severa en relación con uno de estos inhibidores en el contexto de una infección por VHS 6. **Objetivo:** Colaborar a la mejora del conocimiento del manejo de inhibidores de la coagulación tipo HL.

Caso clínico: Varón, con antecedentes de VHB y diagnóstico de LLC-B, que en situación de remisión parcial, es sometido a aloTPH de sangre periférica de hermana HLA idéntica. Complicaciones aloTPH: EICH agudo intestinal, gripe A y colestasis disociada tóxico-medicamentosa.

El día +137 presenta hematuria con PCR positiva a virus JC y BK. Nueve días después, debuta con un cuadro diarreico, pancitopenia, PCR elevada (bioquímica y coagulación normales). Con sospecha de EICH intestinal se realiza gastroscopia con biopsia que descarta EICH y revela PCR positiva a VHS 6. A los cuatro días de la biopsia, se produce rectorragia de 2000cc en 24 horas. Estudio de hemostasia: Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) 67" (25"-35"), actividad de protrombina 50%, fibrinógeno y resto de los factores de la coagulación normales, Tiempo de Trombina 57" (control igual al TPTa) con Reptilase normal, sin tratamiento con heparina que lo justificase. Los tests de mezclas no corregían los tiempos. Ante la sospecha de un inhibidor tipo HL se somete in vitro el plasma a sulfato de protamina, corrigiéndose el TTPa como si de una heparina se tratase, confirmando el diagnóstico. El tratamiento hemostático se realizó con concentrados de complejo protrombínico, transfusiones de plaquetas y plasma fresco y fibrinógeno para compensar el consumo del mismo y de FV (seguimiento con tromboelastografía), disminuyendo el sangrado a una media diaria de 400cc. La Gammagrafía con hematíes marcados reveló un punto sangrante en colon no confirmado en colonoscopia. El día +181, el paciente fallece tras un empeoramiento deterioro del estado general. Necropsia, pendiente de resultados.

Conclusiones: Los inhibidores tipo heparin-like han sido descritos en pacientes con hepatopatías severas y sd. paraneoplásicos. En el caso que nos ocupa existían antecedentes de hepatopatía VHB y hepatotoxicidad resueltos y las pruebas complementarias no encontraron evidencia de LLC. A la espera de los resultados de la necropsia, proponemos como mecanismo del desarrollo del inhibidor HL una desregulación inmunológica motivada por una infección viral sobre un sujeto intensamente inmunodeprimido.

LEUCEMIAS AGUDAS

PROFILAXIS PRIMARIA CON POSACONAZOL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Pb-048

A. de la Fuente, M. Estévez, S. Solorzano, R. Oña, R. Iglesias, C. Moreno, A. Martínez, J. Fernández de Velasco, J.F. Tomás
Hospital MD Anderson. IE. Madrid

Introducción: La Infección Fúngica Invasiva (IFI) en pacientes (pctes) con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una complicación con alta tasa de mortalidad. El riesgo de IFI está relacionado con la duración de la neutropenia. Posaconazol (Posa) es un triazol de 2ª generación con indicación para profilaxis en pacientes con LMA y SMD.

Objetivos: Como objetivo principal se evalúa la efectividad de Posa como profilaxis de IFI en pctes diagnosticados de LMA en tratamiento quimioterápico (QT) intensivo, definida como tasa de incidencia de IFI probada/probable según criterios de EORTC. Como objetivo secundario evaluamos la tolerancia y seguridad de la administración de Posa en profilaxis (según escala CTCAE of NCI).

Métodos: Revisamos la historia clínica de los pctes con diagnóstico de LMA tratados con QT intensivo en nuestro centro entre enero de 2009 y mayo de 2010, dosis Posa 200 mg/8h vo. Se han recogido datos demográficos, diagnóstico histológico, tratamiento sistémico y efectos adversos relacionados.

Resultados: Un total de 15 pctes recibieron profilaxis con Posa por tratamiento QT intensivo y diagnóstico de LAM, en nuestro centro en el periodo descrito. Edad media 57.3 (26-76) mediana 65, sexo V/F 10/5. LMA de novo 5, LMA-M3 2, LMA secundarias 8. Total 41 ciclos administrados, 14 inducciones. Esquemas de QT: 3+7 14 pctes, AraC dosis altas/intermedias 13 pctes, Clofarabina AraC: 8 pctes, Protocolo M3 6 pctes, FlaGlda 1 pcte. Días de neutropenia 741, media 18 (7-37). Días de neutropenia febril 81, media 1.9 (0-7). Se realiza detección de galactomanano (GMN) bisemanal.

Efectividad: Un pcte precisó iniciar tratamiento antifúngico empírico. Todos los GMN se informaron como negativos.

Tolerancia: De los 41 ciclos 38 completaron el ingreso con la profilaxis iniciada. Un pcte suspendió 72h y 48h en sendos ciclos por bilirrubina >3 mg/dL, pero se reinició sin nuevos incidentes. Un pcte precisó cambiar profilaxis a Voriconazol intravenoso por imposibilidad de tratamiento oral.

Conclusiones: En nuestra experiencia la profilaxis primaria de IFI con Posa en pacientes con LAM es efectiva con una tasa de IFI probada/probable de cero y bien tolerada.

EXPERIENCIA CON LOS PROTOCOLOS PETHEMA EN LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS INFANTILES EN EL HOSPITAL DE JEREZ

Pb-047

R. Saldaña, M.D. Madrigal, C. Blázquez, V. Rubio, J.C. Hernández, I. Sánchez, G. Méndez, N. Mulero, S. Garzón
Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz)

Introducción: Las leucemias suponen el 23% de los tumores infantiles, siendo las más frecuentes (80%) las leucemias linfoblásticas agudas (LLA). El grupo Pethema en función de las características con implicación pronóstica desarrolló varios protocolos con diferente intensidad de tratamiento adecuados a cada riesgo.

Objetivos: Conocer las características de los pacientes <15 años tratados en nuestro centro con los protocolos Pethema, evaluar la respuesta y toxicidad de los mismos. Analizar la supervivencia global (SG) y estratificada por grupo de riesgo y la evolución de los casos trasplantados.

Material y método: Se recogieron retrospectivamente las características al diagnóstico, las incidencias durante el tratamiento así como el seguimiento posterior de los casos de LLA infantiles desde 1999 a 2010. Se excluyeron los pacientes con leucemia bifenotípica. El análisis de supervivencia se realizó con SFSS vs15.

Resultados: Se incluyeron un total de 45 pacientes (H/M: 23/22) con una edad mediana al diagnóstico de 4.6 años (1mes-13.8 años) y clasificados según grupo de riesgo (ver tabla). Según la clasificación EGIL, 38 pacientes (84.4%) eran B-Común, 3 Pre-B, 1 Pro-B, 2 LLA-T y 1 LLA Ph+. En el estudio citogenético no hubo metafases analizables en el 17.8% de los casos, presentando alteraciones de buen pronóstico el 23.9%, mal pronóstico el 4.4%; y normal el 48.9%.

| GRUPO DE RIESGO | BAJO | INTERMEDIO | ALTO |
|-------------------|---------------|---------------|--------------|
| No PACIENTES | 26 | 13 | 6 |
| Mediana de Edad | 43,5m(21-115) | 100 m(15-166) | 25,5m(1-161) |
| RC tras Inducción | 100% | 100% | 83,3% |
| Recaída | 6/26 (23,1%) | 2/13 (15,4%) | 2/6 (33,3%) |
| SVG | 84,6% | 84,6% | 66,7% |
| Exitus | 4/26 (15,4%) | 2/13 (15,4%) | 2/6 (33,3%) |

Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas (42,2%), seguidas de alergia a Asparaginasa (22,2%) y trombosis (11,1%). Con una mediana de seguimiento de 50 meses (3-133), la SG es de 82,2%. 10 pacientes recayeron (22,2%), con un tiempo medio desde la RC hasta la recaída de 22,5 meses (11-39). 12 pacientes fueron candidatos a trasplante, aunque 2 fallecieron previo a su realización: 1 en progresión y otro por complicaciones infecciosas en 2ª RC. De los 10 TPH realizados 5 fueron Alo DNE, 4 Alo DE y 1 Auto TPH. La fuente de PH fue SCU (6), SP (3) y MO(1). Al trasplante 5 pacientes estaban en 2ª RC, 3 en 1ª RC y 2 en RP. Tras el TPH 6 pacientes fallecieron y 4 continúan vivos en RC.

Conclusiones: La SG en nuestra serie (82,2%) es similar a la del grupo español SHOP-99/LAL (79%). La tasa de recaída y exitus fue mayor en las de riesgo alto. Impresiona que la tasa de recaída en el grupo de bajo riesgo sea mayor que en la de intermedio. Las complicaciones fueron fundamentalmente infecciosas, bien toleradas.

PROFILAXIS PRIMARIA DE INFECCIÓN FÚNGICA EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA. EXPERIENCIA ACTUAL

Pb-049

M. Malo, S. Valle, C. González, M. Paricio, I. Izquierdo, E. Bonafonte, M.A. Fuertes, L. Palomera, M. Gutiérrez, M.T. Olave
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Fundamentos: La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es una hemopatía con alto riesgo de infección fúngica (IFI), por lo que es recomendable la profilaxis frente a Candida spp y Aspergillus spp, ambos responsables de más del 90% de IFI en estos pacientes. Actualmente las guías internacionales IDSA, NCCN y ECIL recomiendan posaconazol, triazol de 2ª generación, con un nivel de evidencia A en profilaxis primaria de candida y aspergillus.

Objetivos: Nos proponemos valorar el perfil de seguridad (en términos de toxicidad y tolerancia) y la eficacia (necesidad de realizar terapia antifúngica anticipada).

Material y métodos: Hemos realizado un estudio prospectivo desde enero de 2009. Hasta el momento actual se han incluido 25 pacientes (22 hombres y 3 mujeres) con LAM sometidos a regímenes de quimioterapia que incluyen Ara-C: inducción (10), consolidación (9) e intensificación (6). A todos ellos, se les administró posaconazol 200mg/5cc durante 3 veces al día con dieta rica en grasa. Se realizó monitorización de galactomananos en suero (GMS) 2 veces por semana hasta el alta hospitalaria, (cut-off: 1 determinación ≥ 0.8 o 2 determinaciones consecutivas ≥ 0.5).

En los casos en los que se evidenció positividad de GMS, signos radiológicos o clínica compatible con infección respiratoria, procedimos a la realización de un TAC/AR y lavado broncoalveolar (LBA) con determinación de GM (GML) (cut-off: > 0.75), iniciando en estos casos tratamiento antifúngico anticipado.

Resultados: Todos los pacientes cumplieron correctamente el tratamiento, sin abandono del mismo ni toxicidad relacionada.

Sólo 3/25 (12%) pacientes requirieron la realización de un TAC/AR y LBA (1 por determinación de GMS+ y 2 por clínica y radiología compatible con infección respiratoria). Sólo 2/25 (8%) han tenido TAC/AR compatible con infección fúngica y LAB con GML positivo requiriendo tratamiento anticipado. Se actualizarán los datos en la presentación.

Conclusiones: La utilización de posaconazol parece ser una buena opción de profilaxis primaria de IFI en LAM dada su excelente tolerancia y eficacia.

Todos los pacientes cumplieron el tratamiento sin toxicidad asociada. Sólo un 12% de nuestros pacientes precisaron realización de pruebas diagnósticas invasivas.

Sólo un 8% de nuestros pacientes requirieron tratamiento antifúngico anticipado.

TRATAMIENTO CON 5-AZACITIDINA EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA EN RECAIDA O REFRACTARIOS

Pb-050

A. Rosell, R. García Delgado, M.P. Queipo de Llano, A. Campos, G. Ramírez, L. Entrena, S. del Castillo

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) tiene un mal pronóstico en pacientes mayores. Pacientes (ptes) con citogenética de riesgo intermedio o alto, presentan un mayor riesgo de recaída, con una media de supervivencia menor de un año. Un número de quimioterapias de rescate han sido utilizadas en estos ptes. Los agentes hipometilantes, la 5-azacitidina (5-Aza) son generalmente bien tolerados y tiene demostrado que producen respuestas en un pequeño porcentaje de ptes en recaída y refractariedad en LMA.

Objetivos: Investigar la eficacia y toxicidad de 5-Aza en 6 ptes con recaída y refractariedad en LMA.

Método: Desde ct-08 a Mayo-10, fueron incluidos un total de 6 ptes en recaída o refractariedad en LMA. Citogenéticas de alto riesgo se demostraron. La respuesta Hematológica según International Working Group Criteria para AML.

Resultados: La mediana de edad fue de 67(21-76) años. Varones/Mujeres ratio 2/4, un ECOG de 0-1 (5 ptes 80%). La dosis inicial más frecuentes utilizada fue 5-Aza 75 mg/m² (1-5 y 8-9 (5 ptes) y día 1-5 (1 ptes) cada 28 días por ciclo. A5-Aza fue administrada subcutáneamente (4 ptes). El media de ciclos administrados fue 8 (range 1-16). La respuesta global fue 50% (IWG 2006 criterios): de los 3 ptes con respuesta hematológica, se evaluaron 2 ptes con estudio de médula ósea, permaneciendo en remisión completa y queda un tercer ptes por evaluar médula ósea. Sin embargo, el 50% permanece con enfermedad estable. La 5-Aza fue generalmente bien tolerada. La toxicidad del tratamiento respecto a neutropenia, trombocitopenia y anemia, (no pudo ser evaluada por incluirse todos los ptes con citopenias graves), fiebre (0%), rash (0%), vómitos o nauseas (33,3%), utilizando en todos los ptes, profilaxis antiemética. Seguidamente un ptes fue sometido a trasplante alogénico no emparentado.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran estabilidad de la enfermedad, prolongación de supervivencia, así como mejor calidad de vida. La 5-Aza es bien tolerada siendo posible su administración en ptes con LMA de forma ambulatoria.

IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN PUNTUAL EN FLT-3 (L576Q) EN UN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE LMA PRIMARIA

Pb-052

N. Castro Quismondo, R. Ayala Díaz, C. Grande García, J. Martínez López

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: Las mutaciones que implican a la tirosin-quinasa 3 fms-like (FLT-3) se detectan en un 30% de los pacientes diagnosticados de LMA primaria. La detección de mutaciones en FLT-3 tiene importantes connotaciones pronosticas y terapéuticas.

Objetivos: Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de LMA primaria en el que se identificó una mutación en el TKD de FLT-3 no descrita hasta ahora y su respuesta a inhibidores de la vía de FLT-3.

Caso clínico: Varón de 68 años, diagnosticado en 2008 de LMA tipo M1 de la FAB con citogenética de alto riesgo (cariotipo complejo con monosomía de cromosoma 7 y trisomía del 8) y mutación puntual en el exón 20 de FLT-3 (L576Q). Esta mutación se detecto mediante PCR en tiempo real y high resolution melting y posteriormente fue confirmada por secuenciación. Se inició tratamiento de inducción (3+7) con Idarubicina y Citarabina. A día +12 del tratamiento se constata progresión de la enfermedad con blastosis en sangre periférica. Se inicia entonces tratamiento dentro de ensayo clínico de Leucemia Mieloides Aguda refractaria con Flag-Ida-Velcade al que fue refractario. En situación de refractariedad a 2 tratamientos de inducción, se inicia tratamiento con Clofarabina (40mg/m²), Ciclofosfamida (440mg/m²) y Etoposido (100mg/m²) al que también fue refractario. Persistían las alteraciones citogenéticas y se detectaba la mutación puntual de FLT-3 (L576Q). Se administró 5-Azacitidina durante 4 meses, y aunque disminuyeron los requerimientos transfusionales, persistió blastosis en sangre periférica. Por último, se inició tratamiento en uso compasivo con Sorafenib, un inhibidor de tirosinquinasa. En la sangre periférica se objetivó desaparición de los blastos, aunque presentó monocitosis persistente. Mejoró las cifras de hemoglobina y plaquetas, no requiriendo soporte transfusional durante cinco meses, tras los cuales se detectó nueva recaída con persistencia de infiltración leucémica (blastos mieloides 35% de morfología similar a previos) pero sin detección de la mutación de FLT-3.

Conclusiones: Los nuevos métodos de screening de mutaciones de FLT-3 mediante HRM pueden identificar nuevas mutaciones de FLT-3 con implicaciones terapéuticas y pronosticas. Hemos identificado una nueva mutación en el dominio de activación de FLT-3 que responde parcialmente a nuevos inhibidores de la vía FLT-3. Hemos identificado una mutación puntual en el dominio activador de la tirosinquinasa en un caso de LMA, cuyo curso clínico ha sido desfavorable con quimiorresistencia a todas las líneas administradas. El desarrollo de fármacos dirigidos a la inhibición de la tirosinquinasa de FLT-3 puede mejorar la supervivencia de estos pacientes.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO/LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO EN PEDIATRÍA: A PROPOSITO DE 6 CASOS

Pb-051

J.L. Dapena, C. Díaz de Heredia, P. Bastida, A. Llorca, I. Elorza, T. Olivé, J. Sánchez de Toledo

Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: El Síndrome mielodisplásico / leucemia mieloides aguda relacionada con el tratamiento (SMD/LMA-t) es una entidad poco frecuente que puede presentarse en el niño y el adolescente con cáncer que ha recibido tratamiento previo con citostáticos (alquilantes, epipodofilotoxinas), radioterapia o combinaciones de éstos. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una poliquimioterapia intensiva tipo LMA y posterior trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero el riesgo de progresión de la enfermedad y la mortalidad relacionada con el tratamiento son muy altos.

Objetivos: Análisis de los pacientes diagnosticados de SMD/LMA-t en nuestro Centro desde 1984 hasta el momento actual.

Pacientes y métodos: Se analizaron de forma retrospectiva las características epidemiológicas, de diagnóstico, tratamiento y curso evolutivo de los pacientes diagnosticados de diagnóstico de SMD/LMA-t.

Resultados: Se diagnosticaron 6 pacientes, 4 niños (66%) y 2 niñas (34%), con una edad mediana al diagnóstico de 10 años (rango: 3-13 años). La neoplasia inicial fue un osteosarcoma en 2 pacientes (33,3%), histiocitosis en 1 (16,6%), sarcoma de Ewing en 1 (16,6%), neuroblastoma en 1 (16,6%) y un tumor de SNC en 1 (16,6%). De los 6 pacientes, 5 (83,3%) recibieron tratamiento previo con agentes alquilantes, 4 (66,6%) con antitracilínicos, 2 (33%) con epipodofilotoxinas y, 2 (33%) con radioterapia. El análisis citogenético/molecular mostró reordenamientos en 11q23 en 2 pacientes (33,3%), monosomía 7 en 1 (16,6%), t(3;21)(q26;q22) en 1 (16,6%), no habiendo sido realizado en 2 casos. La mediana del periodo de latencia fue de 2.5 años (rango: 1-4 años). Un paciente recibió cuidados paliativos, y 5 poliquimioterapia de inducción: tipo DAE 4 (80%) e ICE 1 (20%); obteniéndose una remisión citomorfológica en 4 (80%), y éxitus por progresión de la enfermedad durante la inducción en uno. De los 4 pacientes que entraron en RC uno fue éxitus por una infección fúngica invasiva durante el tratamiento de consolidación, 2 fueron sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donante no emparentado (SCU y MO) tras 1-2 ciclos de consolidación, falleciendo ambos por MRT (shock séptico y síndrome linfoproliferativo posttrasplante); y el último se encuentra en remisión completa pendiente de TPH.

Conclusiones: Los pacientes con SMD/LMA-t pueden beneficiarse de una poliquimioterapia intensiva tipo LMA y TPH, pero su pronóstico es desfavorable. Es preciso trabajar en la búsqueda de factores de riesgo predisponentes, genéticos o adquiridos, que nos permitan realizar una labor de prevención y en la optimización de los esquemas terapéuticos utilizados en la actualidad para minimizar la incidencia de SMD/LMA-t.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMATICAS: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

Pb-053

E. Fernández Fontecha, O. Gutiérrez Pérez, J. Conde Caballero, A. Cantalpieira Díez, E. Fernández Fernández, B. González Mena, L.J. García Frade

Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

Fundamento: La leucemia de células plasmáticas es una entidad poco frecuente que puede aparecer de novo (LCP primaria) o en el curso evolutivo de un mieloma (LCP secundaria) y se define como la proliferación de células plasmáticas en sangre periférica (2.0 x 10⁶/ml) o >20% de la fórmula leucocitaria. Presentan un curso agresivo, escasa respuesta al tratamiento y una corta supervivencia.

Objetivo: Analizamos tres casos de LCP diagnosticados entre octubre 2008 y febrero de 2009.

Pacientes: La mediana de edad de los pacientes fue de 63 (rango 59-78), con una relación hombre/mujer de 1/2. En dos de los casos la enfermedad debutó como primaria y en el otro caso en el curso evolutivo de una GMSI.

En el primer caso de LCP primaria se trata de un varón de 59 años que ingresa por dolor en hemitorax, objetivándose leucocitosis de 13500/ml con un 27% de células plasmáticas, hb de 11,6 g/dl, urea 178 mg/dl, creatinina 9.2 mg/dl, y calcio 13.1 mg/dl. En el proteinograma sérico se observó dos componentes de cadenas ligeras kappa de 0.3 y 0.31 g/dl, y 5.03 g en orina de 24h. En el aspirado de m.o un 71% eran c.plasmáticas por citología y un 80% por citometría (99.9% con fenotipo aberrante) y t (4;14) positiva. El segundo caso de LCP primaria es una mujer de 63 años con AP de osteoporosis y fracturas vertebrales que ingresa por dolores óseos y astenia. En la analítica se objetiva linfocitosis de 100300/mm³ con un 74% de c.plasmáticas, hb 9.2 g/dl, función renal, proteinograma en suero y orina normales. En aspirado de m.o un 85% corresponden a c.plasmáticas, un 76% por citometría, con t (11;14) positiva en el 95%. En RMN presentó lesiones líticas en vértebras y costillas.

El tercer paciente es una mujer de 78 años diagnosticada tres años antes de GMSI sin tratamiento. Ingresó por astenia, disnea, dolores óseos y alteraciones en la marcha. En analítica se objetiva leucocitosis de 14500/ml con 17% de c.plasmáticas, función renal normal y pico monoclonal en suero Ig G kappa de 4.93 g/dl. En aspirado de m.o un 34% eran c.plasmáticas, un 32% por citometría.

Resultados: El primer paciente recibió tratamiento con bortezomib-dexametasona sin mejoría de su función renal asociándose diálisis, a pesar de lo cual desarrolló un derrame pleural e insuficiencia respiratoria que evolucionó a éxitus. La segunda paciente recibió 5 ciclos de bortezomib-dexametasona y posteriormente TASPE permaneciendo en la actualidad en RC en mantenimiento con talidomida y la tercera 4 ciclos permaneciendo en RC sin tratamiento.

Conclusiones: El esquema bortezomib-dexametasona es un esquema bien tolerado, con buenas respuestas, permaneciendo en nuestro caso en RC dos de los tres pacientes.

UTILIZACIÓN DEL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA FLAG-IDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN RECAÍDA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pb-054

E. Carrillo Cruz, O. Pérez López, J. González Campos, I. Montero Cuadrado, T. Campo Varela, I. Espigado Tocino
*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Introducción: Los distintos regímenes quimioterápicos actualmente utilizados para el tratamiento de las leucemias agudas son eficaces obteniendo una tasa elevada de remisiones completas. Se estima una recaída del 50-70% en los pacientes que alcanzan la respuesta completa (excluidas las leucemias agudas promielocíticas).

Objetivo: Evaluar la respuesta alcanzada tras administrar régimen quimioterápico FLAG-IDA en pacientes con leucemia aguda en recaída.

Material y métodos: Evaluamos retrospectivamente desde 2004 hasta mayo 2010 la respuesta alcanzada tras la administración de 1º ciclo FLAG-IDA en 15 pacientes consecutivos en situación de recaída. El esquema quimioterápico administrado fue fludarabina 25mg/m² (días 1 a 5), citarabina 2g/m² (días 1 a 5), idarubicina 12mg/m² (días 1 a 3) y G-CSF (días -1 a 5). El análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS v. 15.0.

Resultados: 15 pacientes recibieron el esquema FLAG-IDA por recaída, 7 eran hombres y 8 mujeres, con edades comprendidas entre 14 y 60 años. 10 pacientes estaban diagnosticados de LAM, 4 de LAL y uno de leucemia aguda bifenotípica. Tras la administración de un ciclo FLAG-IDA 8 pacientes (53.3%) alcanzaron RC; 6 con LAM (60%), 1 con LAL (25%) y 1 con leucemia bilineal (100%). 4 pacientes no respondieron y 3 fallecieron durante la inducción. De los 8 pacientes que alcanzaron RC, 4 de ellos recibieron alo-TPH en dicha situación. Los pacientes que alcanzaron RC tuvieron una mediana de duración de la respuesta de 4 meses. La mortalidad precoz (muerte en los 6 primeros meses tras quimioterapia) ocurrió en el 70% de los pacientes. La supervivencia global fue de 3,9 meses y la supervivencia libre de evento (recaída o exitus) de 3,1 meses. 10 de los 15 pacientes fueron exitus (66.6%). Las causas de éste fueron infecciosa (44,4%), leucemia (33,3%), EICH (11,1%), AVC (11,1%). De los 4 pacientes trasplantados, 1 falleció por EICH, continuando los otros 3 en RCC.

Conclusiones:

- El esquema FLAG-IDA ha demostrado ser un tratamiento útil en el rescate de los pacientes con leucemia aguda en recaída.
- Parece ser más efectivo en los pacientes con LAM que con LAL.
- La supervivencia de los pacientes con leucemia aguda en recaída es insatisfactoria.
- Nuestros datos son concordantes con los referidos por otros grupos.

DASATINIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA PHILADELPHIA POSITIVA DEL NIÑO. EFICACIA Y TOXICIDAD RELACIONADA

Pb-056

M. Gómez Rosa, M. Sánchez Rey, M.ª I. Montero Cuadrado, I. Pérez de Soto, J.M.ª Pérez-Hurtado
*Sección de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Fundamentos: La LAL Ph+ pediátrica es un cuadro infrecuente, asociado a mal pronóstico y pobre supervivencia (20-40%). Estos pacientes se incluyen en protocolo de alto riesgo (AR) que concluye en Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos alogénico (alo-TPH). La asociación de imatinib -no protocolizada- ha permitido prolongar la supervivencia de este grupo de enfermos con escasas series publicadas. Dasatinib es un inhibidor multikinasa también aprobado para uso en LAL Ph+, con experiencia muy limitada en el niño. Presentamos un grupo de tres enfermos diagnosticados en nuestro centro de LAL Ph+, tratados con imatinib y alo-TPH, en los que se utilizó dasatinib tras recaída.

Objetivos: - Análisis descriptivo del grupo de enfermos y de la eficacia y toxicidad de dasatinib como tratamiento de rescate. - Influencia en la morbimortalidad post-alo-TPH.

Pacientes y método: Estudiamos a tres pacientes diagnosticadas entre junio de 2008 y febrero de 2009 de LAL Ph+. La edad mediana fue 11 años (2 a 15). Todas eran de sexo femenino y todas se incluyeron en protocolo PETHEMA-AR con asociación de imatinib, consiguiendo respuesta completa (RC). La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la realización del alo-TPH fue 7 meses (6 a 11). Dos de ellas recibieron alo-TPH de hermano HLA idéntico y la tercera de sangre de cordón umbilical (SCU). Dos recayeron tras alo-TPH y la tercera antes del mismo. La mediana de tiempo desde el alo-TPH a la recaída fue 5 meses (2 a 8). En todas se inició quimioterapia asociada a dasatinib.

Resultados: Con un seguimiento mediano posterior de 5 meses, dos de las pacientes se encuentran en situación de RC, con quimerismo completo y sin datos de actividad molecular. Con un seguimiento de un mes desde el inicio de la quimioterapia de rescate más dasatinib, la tercera paciente se encuentra pendiente de reevaluación. Dos de las pacientes presentaron derrame pleural sintomático. En una de ellas se añadió trombopenia con componente hemorrágico en líquido pleural. Hubo que suspender temporalmente el tratamiento con dasatinib, reintroduciéndose a dosis reducida, sin efectos adversos. Una de las pacientes presentó enfermedad injerto contra huésped cutánea, actualmente en remisión.

Conclusiones:

- En nuestra experiencia, dasatinib es un fármaco eficaz como tratamiento de rescate en pacientes pediátricos seleccionados en recaída tras tratamiento con imatinib.
- Su contribución a la recuperación del quimerismo post alo-TPH, lo sitúa como opción terapéutica durante el seguimiento de la LAL Ph+ pediátrica.
- La toxicidad apreciada es considerable y severa y obliga a suspensión del tratamiento, si bien su reintroducción a dosis reducida es bien tolerada.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA PHILADELPHIA POSITIVA EN LA INFANCIA. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UN GRUPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA TIROSINACINASA

Pb-055

M. Gómez Rosa, C. Calderón Cabrera, M.ª I. Montero Cuadrado, I. Pérez de Soto, J.M.ª Pérez-Hurtado
*Sección de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Fundamentos: La presencia de la t(9;22), infrecuente en la edad pediátrica, confiere a la LAL infantil escasa supervivencia (20-40%). La asociación de TKI a esquemas de quimioterapia y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos alogénico (alo-TPH) genera nuevas perspectivas, aunque existen pocos estudios publicados.

Objetivos:

- Analizar la eficacia y toxicidad de imatinib en este grupo de pacientes.
- Evaluar el papel de dasatinib como terapia de rescate.
- Estudiar el impacto sobre la supervivencia del grupo.

Pacientes y métodos: Estudiamos a seis pacientes diagnosticados entre abril de 2003 y febrero de 2009 de LAL Ph+. La edad mediana fue 9,5 años. El 83% de los pacientes eran de sexo femenino. Se incluyeron en protocolo PETHEMA de alto riesgo (AR) con imatinib, consiguiendo respuesta completa (RC). La mediana de tiempo desde el diagnóstico al alo-TPH fue 9 meses. El 50% recibió alo-TPH de sangre de cordón umbilical y el 33% de médula ósea de hermano HLA idéntico. Se registró un 50% de recaídas, el 33% previa al alo-TPH y el 66% tras el mismo. La mediana de tiempo desde el alo-TPH a la recaída fue 5 meses. En todas las recaídas se asoció dasatinib al tratamiento de rescate.

Resultados: Con un seguimiento mediano de 27 meses, se observa una supervivencia del 83%. De ellos, el 33% consiguió RC con quimioterapia e imatinib, que se mantuvo tras alo-TPH (el 100% mantiene quimerismo completo). El 50% recayó de su enfermedad, el 66% post alo-TPH y el 33% antes del mismo. De éstos, el 100% inició tratamiento de reinducción junto a dasatinib. El 16% falleció sin realizarse alo-TPH. El 33% experimentó toxicidad con imatinib, (hepática, derrame pleural, y gastrointestinal) que requirió suspensión temporal del fármaco. Se reintrodujo a dosis reducida con buena tolerancia. De los pacientes que iniciaron dasatinib, el 66% experimentó derrame pleural sintomático, con trombopenia asociada al mismo en un 33%. En ambos se suspendió dasatinib, sin incidencias tras reintroducción a dosis más bajas. Con un seguimiento mediano de 5 meses, el 66% de las pacientes que recayeron, se encuentra en respuesta completa, y el 33% pendiente de reevaluación. Sólo el 16% ha presentado enfermedad injerto contra huésped, ya en remisión.

Conclusiones:

1. Imatinib es un fármaco seguro y relativamente eficaz, aunque no carente de efectos secundarios, para el tratamiento inicial con quimioterapia de la LAL Ph+.
2. La utilización de dasatinib como tratamiento de rescate en nuestra serie parece eficaz, aunque con una toxicidad asociada considerable.
3. La elevada supervivencia del grupo (83%) en relación a los datos publicados (20-40%) enfatiza el papel de los TKI en la LAL Ph+ pediátrica.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN EL ÁREA CORRESPONDIENTE A UN HOSPITAL GENERAL

Pb-057

J. Vázquez-Álvarez, C. Albo, C. Ares, C. Poderós Baeta
Complejo Universitario de Vigo. Vigo (Pontevedra)

Introducción: La importancia de las leucemias agudas (LA) radica en el gran número de pacientes jóvenes diagnosticados, en la alta morbimortalidad y la elevada frecuencia. La justificación de este trabajo se encuentra en la ausencia de datos estadísticos en la población gallega y de escasos trabajos a nivel nacional, europeo y mundial. Diferentes publicaciones objetivan una relación estacional con el diagnóstico de leucemias agudas linfoblásticas (LAL).

Objetivos: Realización de un estudio epidemiológico hospitalario descriptivo de las LA en el área sanitaria de un hospital general.

Material y métodos: Se han recogido casos del archivo de Citometría y de Citología del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Xeral de Vigo, entre el 1 de Enero de 98 y el 31 de Diciembre de 08, correspondiente a un área de 251112 habitantes. Se ha empleado el programa OpenOffice v. 3.1, para la recogida de datos y el cálculo de incidencia y prevalencia y el SPSS v. 17.0. Para el estudio del tiempo de supervivencia (método Kaplan-Meier), de la supervivencia acumulada (regresión Cox) y tablas de contingencia con el estudio de hipótesis (Chi cuadrado) para valorar el tipo de leucemia diagnosticada en función del grupo de edad.

Resultados: Recogidos datos de 139 pacientes, 55,4% varones y 44,6% mujeres. 102 Leucemias mieloblásticas (LAM), 36 LAL y 1 LA de células plasmáticas. Mediana de edad al diagnóstico: LA 50 a (2m-90a), LAM 64 a (2m-90a), LAL infantil (i) 4,5 a (2-13a) y LAL adulto (a) 36,5 a (15-64a). Ratio de incidencia: LA 5.03x100000 habitantes (hab), LAM 3.7x100000 hab, LALi 0.66x100000 hab y LALa 0.64x100000 hab. Prevalencia: LA 5.5x10-4, LAM 4.06x10-4, LALi 7.2x10-5 y LALa 7.2x10-5. 47.1% de LALi se diagnosticaron en primavera (p=0,19). Tiempo de supervivencia global 42.4 ± 4.7m. Supervivencia acumulada a los 3 años en función del año de diagnóstico por grupos (A:1998-00, B:2001-04, C:2005-08): LA A:35% B:26% C:34%, LAM A:31% B:19% C:24%, LALi A:67% B:59% C:100% y LALa A:0% B:50% C:49%. Supervivencia acumulada a los 3 años LAM 28%, LALi 68% y LALa 39%.

Conclusiones: Observamos un ratio de incidencia inferior al observado en la literatura. El porcentaje de LAL se ha mantenido constante en el período estudiado a diferencia del aumento referido en la bibliografía. No se observó una influencia estacional aunque se objetivó una mayor incidencia no significativa de LAL en la estación de primavera. La supervivencia acumulada en función del año de diagnóstico mostró mejores resultados en LAL en los últimos años, no así en LAM. La supervivencia acumulada a los 3 años de seguimiento fue mejor a los resultados publicados en el caso de LAM y similar en LAL.

**LEUCEMIA AGUDA NO LINFOIDE
EN MAYORES DE 65 AÑOS:
EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**
Pb-058

S. Guedes Mesa, J.D. González San Miguel, R. Fernández, M. Caballero, M.C. Losada, J.M. Bosch, J. Ruano, F. Fernández, M. Tapia, V. Peri, S. Soler, M.T. Marrero, J.M. Díaz Cremades
Hospital Insular Universitario de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Objetivos: Analizar las características de los pacientes de nuestro centro mayores de 65 años diagnosticados desde 2001 de leucemia mieloide aguda (LMA) no promielocítica así como estudiar nuestros resultados terapéuticos en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Desde enero de 2001 hasta agosto de 2009 se han diagnosticado en nuestro centro 29 pacientes con LMA > de 65 años. De ellos se trataron de forma agresiva un total de 9 varones y 9 mujeres con una mediana de edad de 72 años (65-82). Según la clasificación FAB había 7 M0, 3 M1, 5 M2, 2 M4 y 1 M5. Una era secundaria a SMD (AREB) y 3 a quimio y/o radioterapia por tumores sólidos (1 carcinoma de pulmón y 3 de mama). 6 tenían citogenética y/o estudios moleculares desfavorables y 4 un ECOG >3. 15 pacientes fueron tratados según protocolo PETHEMA 99 de LMA > 65 años y tres según LMA < 65 años.

Resultados: Tras inducción 11 pacientes (61%) consiguieron remisión completa (RC), 1 de ellos tras dos ciclos. Hubo dos éxitos durante la inducción (11%) y 5 pacientes fueron refractarios. No hubo muertes durante las consolidaciones. Desde entonces 5 pacientes han recaído con una mediana de 10 meses (6-15), 2 de ellos fueron tratados de nuevo y uno está vivo a los 36 meses del diagnóstico. En los pacientes en RC hubo 2 éxitos en RC y los otros 4 continúan vivos y en RC entre 14 y 60 meses del diagnóstico. La mediana de supervivencia para el grupo tratado agresivamente es de 307 días frente a los 37 días del grupo con actitud paliativa (log rank.001).

Conclusión: Si bien el pronóstico de los pacientes mayores con LMA es malo es posible alargar la supervivencia con quimioterapia intensiva incluso curar a un pequeño porcentaje de ellos. Es preciso realizar más estudios especialmente para una mejor selección de los pacientes que pueden beneficiarse de actitudes agresivas.

**5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA DE ALTO RIESGO NO
CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA.
RESULTADOS PRELIMINARES ALENTADORES**
Pb-060

J. García-Suárez, M. Callejas, N. Curto, H. Guillén, J.J. Gil, Y. Martín, M.H. Magro, M. López-Rubio, M.A. Calero, M.C. Burgaleta
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: Los pacientes (ptes) con LMA de alto riesgo no candidatos a QT intensiva (QT-I) tienen un pronóstico muy pobre, con una supervivencia global (SG) al año inferior al 30%. AZA prolonga la SG ptes >60 años con LMA y una cifra baja de blastos (20%-29%). Sin embargo, la experiencia con AZA en LMA de alto riesgo limitada.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de AZA en un grupo de pacientes con LMA de alto riesgo no candidatos a QT-I.

Pacientes y métodos: Hasta mayo/10, se han incluido 7 ptes (4V/3H; mediana edad: 62 años, 51-79; ECOG 3-4: 3 ptes) con LMA de alto riesgo: 4 con citogenética y/o alteraciones moleculares adversas, 2 LMA secundaria a SMD y 1 LMA relacionada con alquilantes. Tres (43%) ptes tenían >30% blastos. Mediana de leucocitos: 2.1 x 10⁹/L (1-55). Anemia dependiente de transfusión (6 casos, 86%). Trombocitopenia < 50 x 10⁹/L (6 casos, 86%). Plan de tratamiento: AZA (75 mg/m² sc o iv x7d, c/28 d) hasta 12 ciclos o progresión. Para evitar progresión precoz, antes de iniciar AZA, 2 de los 3 ptes con > 30% de blastos y 1 pte con la presencia de B. Auer, recibieron un ciclo de QT de inducción según su ECOG: a) Si ECOG 0-2 (n:2), Ida+Ara C a dosis reducidas; b) Si ECOG 3-4 (n:1), Ara C 20 mg/m²/d x 14d. Un pte con >30% de blastos no recibió QT de inducción (violación de protocolo). La respuesta se evaluó antes de iniciar AZA y después c/3 ciclos de AZA. Se administraron 36 ciclos de AZA (1-10). Un paciente recibió 7 ciclos de Decitabina seguido de 3 de AZA.

Resultados: Respuesta (criterios IWG) previa a tratamiento con AZA en los 3 ptes que recibieron QT inducción: RC (1 caso), RP (1 caso) y enfermedad estable (EE, 1 caso); Mediana de blastos antes de AZA: 23% (2-60). Respuestas tras AZA: 2 RC (1 RC se había conseguido con Ida+Ara C y se mantuvo; el otro pte había alcanzado RP con Ida+Ara C y obtuvo RC tras AZA), 1 RP con independencia transfusional (IT), 3 EE (1 de ellos con IT) y 1 fallo debido a sepsis tras ciclo 1 de AZA (este pte tenía > 30% blastos pero no había recibido QT inducción). Mediana de tiempo hasta respuesta y/o IT: 3 meses (2-5). Ningún pte ha presentado progresión de su LMA. Mediana de seguimiento: 9 meses (1-23+), con SG a 1 año: 75%. Las infecciones fueron la toxicidad más frecuente: Neumonía (3 ptes), bacteriemia por gram negativos (1 pte), y NFOD (2 ptes).

Conclusiones: AZA es un agente prometedor en ptes con LMA de mal pronóstico no candidatos a QT-I. En nuestra pequeña serie, es posible que el empleo de QT de inducción a dosis reducidas disminuya el riesgo de progresión precoz, incluso en ptes de alto riesgo, y sea responsable de esta mejoría de la supervivencia.

**REMISIÓN ESPONTÁNEA Y TRANSITORIA
CLÍNICA Y CITOGENÉTICA DE LEUCEMIA
AGUDA MONOBLÁSTICA M5A CON TRISOMÍA 8**
Pb-059

I. Upegui, V. Marco, T. García, A. Luaña, A. García, N. Catala, J.M. Macia
Hospital Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: Es bien sabido que la citogenética constituye un papel fundamental en el diagnóstico y pronóstico de las leucemias agudas mieloides. La trisomía del cromosoma 8 es la anomalía más frecuente en los trastornos mieloides y se le atribuye un significado pronóstico intermedio. El motivo de esta presentación es el comportamiento atípico clínico y biológico de una leucemia aguda monoblástica con trisomía del cromosoma 8 con un pronóstico adverso.

Método: Varón de 29 años que se inicia estudio por pancitopenia y fiebre. En el estudio de sangre periférica destaca: Leucopenia y neutropenia severas (L.:600x10⁹/L CAN:100 x10⁹/L), Anemia moderada (Hb 10.7 g/dl), trombopenia severa (22 x10⁹/L), sin elementos blásticos ni rasgos displásicos y el inmunofenotipo es normal. En el estudio medular las series nobles están bien representadas, la reticulita es normal y se evidencian algunos elementos blásticos aislados con estudio inmunohistoquímico no concluyente. El estudio citogenético medular sin embargo, muestra una trisomía del cromosoma 8 (47, XY,+8 [8] / 46, XY [12]).

De forma espontánea, se normaliza clínicamente, quedando asintomático, así como restitución ad integrum de sangre periférica y el estudio medular en el que no se observan células inmaduras y desaparece la alteración citogenética (46, XY [20]) incluso por FISH del cromosoma 8.

Pasados tres meses, presenta nuevo cuadro febril sin focalidad infecciosa, aparece blastosis en sangre periférica y medular con criterio diagnóstico de M5a y en el estudio citogenético reaparece la trisomía del cromosoma 8 en el contexto de un cariotipo complejo (48, XY,+4,+8 [12]/46, XY, add (1p36) [8]). El paciente fallece sin poder iniciar tratamiento quimioterápico. Siendo el informe necropsico de fracaso multiorgánico secundario a infiltración leucémica masiva en diferentes órganos y sepsis.

Conclusión: Aunque sin criterios diagnósticos iniciales de leucemia aguda, en el estudio inicial de pancitopenia, la trisomía del cromosoma 8, sugiere un proceso medular clonal maligno. Por el comportamiento posterior deducimos que una forma incompleta de M5a hizo una corta remisión espontánea, con agresividad clínica fulminante posterior.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

POLICITEMIA VERA: UNA NUEVA DELECCIÓN EN EL EXÓN 12 DEL GEN JAK2 EN UNA ANCIANA**Pb-061**G. Caetano, A. Estevinho, M. Coucelo, C. Bento, M. Duarte, C. Menezes, M.L. Ribeiro
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra. EPE. Portugal

Fundamentos: La mutación V617F en exón 14 del gen JAK2 está presente en más del 95% de las Policitemias Veras (PV) y está asociada a un aumento de función. Desde 2007, han sido descritas mutaciones en exón 12 del JAK2 en una minoría de enfermos previamente diagnosticados como PV JAK2V617F negativos o Eritrocitosis Idiopática (EI). Enfermos con mutaciones en exón 12 del gen JAK2, cuando comparados con enfermos JAK2V617F positivos, son en general más jóvenes, más frecuentemente del sexo femenino, presentan valores de hemoglobina más elevados, leucocitos e plaquetas normales y médula solamente con hiperplasia eritroide.

Objetivos: Describir el caso clínico de una enferma diagnosticada de PV a los 87 años de edad, con una delección en el JAK2 exón 12, previamente no descrita.

Caso clínico: En Noviembre de 2009 una mujer de 87 años de edad fue referenciada a la consulta de Hematología para investigar una eritrocitosis descubierta accidentalmente en un análisis preoperatorio (prolapso uterino). Hb 20 g/dL, Ht 70%, VCM 71fL, HCM 20pg, Leuc 10,4 x10⁹/L, Pla^q 353 x10⁹/L. Refería cefaleas, mareo, plétora facial e disnea de esfuerzo desde hace 2 años. Sin hepatoesplenomegalia. No fumadora, con HTA controlada, Fibrilación Auricular (NYHA 2) e cirugía previa a prolapso uterino (2002). Sin antecedentes familiares de patología hematológica o historia de trombosis. Fueran excluidas otras patologías que causan eritrocitosis. Cuantificación de EPO: 7,6 mU/ml (normal 3-30) e de Ferritina 11 ng/mL (normal 9-120).

Métodos: Las mutaciones fueran pesquisadas en DNA genómico extraído de sangre periférica y médula ósea. Rastreo de la mutación JAK2V617F por ASO-PCR. Las mutaciones JAK2 exón 12 fueran investigadas por secuenciación directa.

Resultados: La pesquisa de JAK2V617F fue negativa. La secuenciación directa del JAK2 exón 12 ha revelado la mutación R541-D544del en DNA extraído de leucocitos de sangre periférica y médula ósea. Esta delección es inframétrica y codifica la síntesis de un péptido sin los aminoácidos 542 e 543.

La enferma inició tratamiento citoreductor con Hidroxiurea.

Conclusiones: Enferma anciana con eritrocitosis aislada, diagnosticada de PV en asociación con una nueva mutación JAK2 – delección exón 12 R541-D544. Esta mutación ocurre en un cluster entre los residuos 537 y 543, donde previamente han sido descritas mutaciones activadoras (Butcher et al).

Reportamos anteriormente el caso de un joven de 17 años, con esplenomegalia, trombosis de la vena esplénica, Hb 23,7g/dL, Ht>60%, recuentos normales de leucocitos e plaquetas, con una delección R541-E543delinsK en la misma región del JAK2 exón 12.

POLICITEMIA VERA: A PROPOSITO DE 52 CASOS, INCIDENCIA ACUMULADA Y CARACTERÍSTICAS**Pb-062**A.J. González Huerta, M.E. González García, A.P. González Rodríguez, C. Fernández Álvarez, J.F. Contesti, V. Robles Marinas, C. Palicio Martínez, E. Arjia García
Hospital de Cabuñes (SESPA). Gijón (Asturias)

Introducción: La Policitemia Vera constituye una entidad enmarcada dentro de las Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas que presenta una incidencia no desdeñable en nuestro medio. Se describen como principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes los episodios trombóticos y/o hemorrágicos que con frecuencia aparecen durante el curso clínico de la enfermedad.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue analizar retrospectivamente los pacientes diagnosticados de un SMPC tipo PV, conociendo su incidencia en un Área V de Asturias en el periodo de Junio 1986 a marzo del 2008.

Material y métodos: 52 pacientes diagnosticados de PV en los últimos 21 años siguiendo los criterios del Policitemia Vera Study Group. Se recogieron variables analíticas: leucocitos, hematocrito (Htco), plaquetas, JAK2V617F en los casos que lo tenían solicitado y eventos vasculares: 1) menores: eritromeralgia, cefaleas y accidente isquémico transitorio (AIT); 2) mayores: a) Arteriales: Cardiopatía Isquémica (C.I.), accidente cerebro-vascular (ACV), trombosis arterial periférica (TAP); b) Venosas: trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEPA).

Resultados: Edad media 65 años (rango: 35-88); un 3,84% tenían una edad inferior a 40 años en el momento del diagnóstico. El tiempo medio de seguimiento fue de 80,66 meses (máximo de 346 meses; mínimo < 1 mes). Por sexos, 24 hombres con una mediana de edad de 61 años (rango: 35-88), tan solo un 8,3% tenían menos de 40 años en el momento del diagnóstico; y 28 mujeres con una mediana de edad de 67 años (rango: 51-84), ninguna mujer se diagnosticó por debajo de los 51 años de edad. Datos analíticos al diagnóstico (media): leucocitos 10.762,12/mmc (4000-17.800); plaquetas 561.333,33/mmc (160.000-1.748.000); Htco 55% (41,4-71,6) y JAK2V617F se determinó en el 30,7% de los casos, positivo en 87,5%. Del total de casos, 21 pacientes (40,3%) desarrollaron 42 complicaciones vasculares, 19 (45,2%) antes del diagnóstico y 23 (54,7%) durante la evolución; 19 de ellas fueron eventos cardiovasculares mayores (45,2%) y 23 menores (54,7%). Del conjunto de eventos cardiovasculares mayores, es de resaltar que predominaban los arteriales con un 78,95% (15/19), siendo el ACV la patología más frecuente con un 31,57% (6casos), debutando tanto como complicación previa al diagnóstico como complicación evolutiva. En cuanto a los eventos cardiovasculares menores, antes del diagnóstico predomina la clínica migrañosa y cefaleas (12 casos) y después del diagnóstico es la eritromeralgia la más frecuente (5 casos). Durante el seguimiento las complicaciones más frecuentes fueron mayores diagnosticándose 12 casos (10 arteriales, 2 venosas); el resto, 11 casos, fueron oclusiones microvasculares. Los resultados analíticos en estos casos fueron (media): leucocitos 9.937,05/mmc, plaquetas 392.190/mmc y Htco 48,87%. Recibían tratamiento: sólo antiagregantes 5; hidroxiurea asociado a antiagregante 2; hidroxiurea en monoterapia 8; y ninguno 3; además 9 realizaban sangrías periódicas, 4 de ellos en monoterapia. El porcentaje de mortalidad fue del 11,53% (6/52) con una mediana de supervivencia de 256,00 meses (81,859-430,141), y una media de 257,709 meses (197,492-317,926). Destacar que en un 50% las causas de éxito tenían un origen hematológico; 2 casos de transformación a leucemia aguda y 1 caso de mielofibrosis. Los eventos trombóticos no ocasionaron ningún éxito en nuestra serie. No se describió ningún evento hemorrágico.

Conclusiones: 1) Nuestros resultados epidemiológicos coinciden con las series publicadas hasta el momento. 2) Los eventos trombóticos menores son la complicación vascular más frecuente, con ningún episodio hemorrágico. 3) Dentro de los eventos cardiovasculares mayores predominan los de origen arterial y más concretamente el ACV. 4) Ningún evento trombótico fue causa de éxito en nuestra serie.

NEGATIVIZACIÓN DE LA MUTACIÓN T315: ¿UN CASO ESPECIAL DE LMC?**Pb-063**C. Sierra Aisa, A. Iborra Muñoz, M. Abio Calvete, C. Salvador Osuna, N. Fernández-Mosteirín, M. Guillén Gómez, B. Soria Santabárbara, J.A. García Erce, J. Gimeno Lozano, N. Padrón, A. Godoy Molias, P. Mayayo
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Fundamentos: Las mutaciones en el dominio ABL cinasa de BCR-ABL son la causa mejor conocida de resistencia a los inhibidores de tirosina cinasa (ITC). No todas las mutaciones tienen el mismo significado clínico. La de mayor relevancia es la T315I, que confiere resistencia a todos los ITC y es un marcador de recaída y progresión de la enfermedad.

Caso clínico: Varón de 77 años, diagnosticado en Marzo de 2005 de SMPc: LMC. Philadelphia positivo, con un índice de Sokal y de Hasford de bajo riesgo. En ese momento, el paciente presentaba 129x10⁹/L leucocitos, Hb 9,4g/dL, plaquetas 496x10⁹/L, blastos 2. El 100% de las células estudiadas presentaba la traslocación t(9,22). Cariotipo 46,XY,t(9,22)(q34;q11). El análisis molecular puso de manifiesto la presencia de BCR-ABL p210 positivo (transcrito tipo b2a2). Se inició tratamiento con Imatinib 400 mg/24 horas y se produjo una importante reducción leucocitaria a los 15 días de tratamiento (22x10⁹/L). En Julio 2005 la biología molecular confirma la presencia de 51,703% de copias del gen de fusión. En Noviembre 2006, respuesta citogenética parcial (1,487%). Se reevalúa al paciente en 2007, donde se demuestra la existencia de respuesta citogenética completa y estudio de mutaciones negativos (1,43% de copias por biología molecular). En Abril de 2008, se observa progresión de su enfermedad, motivo por el cual se realiza una nueva reevaluación. Por biología molecular se detectan 6,37% de copias y la presencia de la mutación T315I. Se inicia entonces tratamiento con alfa-interferón tres veces por semana. Al cabo de un año, se disminuye dosis por la aparición de efectos secundarios (anemia, leucocitosis y dolores óseos) y se añade Hidroxiurea (1 comprimido al día). Al suspender Imatinib, se observa aumento del número de copias (42,114%) en Marzo del 2009, pero desaparece la mutación T315I. Se comenta el caso con varios centros de referencia y se decide mantener el mismo tratamiento, a la espera de ver resultados de ensayos clínicos. Última reevaluación: 54,87% de copias y ausencia de mutaciones.

Conclusiones: En la actualidad existen numerosas moléculas en investigación, sin embargo, ninguna de ellas es activa frente a la mutación T315I. Esta mutación, que se da en un 3% de los pacientes en fase crónica resistentes a Imatinib, es resistente a Nilotinib, Dasatinib o Bosutinib, y estos pacientes son claramente candidatos a un alo-TPH. Si no es posible, hay que considerar tratamientos alternativos, como interferón-alfa o agentes en investigación (MK-0457, ON012380 u otros), dentro de ensayos clínicos.

En este caso, la duda que nos surge es la rareza de la negativización de dicha mutación y la conducta a seguir a continuación.

EXPERIENCIA EN NUESTRO SERVICIO CON LOS INHIBIDORES DE TIROSIN KINASA DE 2.ª GENERACIÓN SEGÚN LAS NUEVAS GUÍAS DE RECOMENDACIÓN EN EL MANEJO DE LA LMC DEL GRUPO EUROPEAN LEUKEMANET (ELN) 2009**Pb-064**J.M. Puerta Puerta¹, L. Entrena Ureña², Z. Mesa Morales¹, P. López Garrido¹, M. Jurado Chacón¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
³Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga

Fundamento: En 2009, el grupo ELN publicó las guías para el manejo de la LMC, incluyendo como novedad provisional, los criterios de respuesta al tratamiento con los ITK de 2ª generación. En este sentido definió Respuesta Subóptima a alcanzar sólo RCg menor en el mes 3 o RCg parcial al mes 6 o no RM en el mes 12 y Fracaso si existe resistencia citogenética al mes 3, alcanzar RCg mínima en el mes 6 y no alcanzar RCgP al mes 12 de tratamiento con un ITK de 2ª generación. Ante una Respuesta Subóptima en estos casos, ELN recomienda mantener la terapia considerando el altrasplante en pacientes con señales de "advertencia" y con un score de riesgo EBMT menor o igual a 2. En el Fracaso a la segunda línea, la opción más viable si el paciente lo permite es el aloTPH.

Objetivo: Estudio descriptivo que analiza nuestra experiencia con los ITK de 2ª generación y clasificación de los pacientes según las guías de recomendación en el manejo de la LMC del grupo ELN de 2009.

Pacientes y método: Muestra de 51 pacientes con LMC en FC salvo una FA; mediana de edad 53 años (18-82), distribución por sexo del 50% con Índice de Sokal bajo 31,3%, medio 40% y alto 29%, monitorizados según las guías de ELN de 2009. 42 tratados con Imatinib y 5 con un ITK de 2ª generación.

Resultados: 51 pacientes en seguimiento, 4 tratados con hidroxiurea y en respuesta hematológica. 42 (82%) en tratamiento y con respuesta óptima a Imatinib y 5 (10%) con un ITK de 2ª generación, de los que: 4 pacientes en tratamiento con Nilotinib. 2 por fracaso y 2 por respuesta subóptima a Imatinib, de los cuales, 1 fracaso a Nilotinib al no conseguir RCg a los 9 meses y con transcrito atípico BCR-ABL e1a2.

1 respuesta subóptima a los 6 meses por alcanzar sólo RCgP con mutación E334L y delección del exón 7.

1 respuesta subóptima a los 12 meses con RCgC y no RM, con mutación D276G. Estos tres casos mantienen tratamiento con Nilotinib al no ser candidatos a trasplante.

1 respuesta óptima a Nilotinib con RCgC y RMC a los 12 meses de tratamiento.

1 paciente tratado con Dasatinib por fracaso a Imatinib en respuesta óptima a los 36 meses con RCgC y RMM.

Conclusiones: A 12 meses de experiencia con ITK de 2ª generación, presentamos 5 casos de los que, 40% en respuesta óptima, 40% en respuesta subóptima y 20% en fracaso al tratamiento de 2ª línea si bien se necesitan más casos y mayor seguimiento para conclusiones significativas. Según los buenos resultados del estudio STAR-R, que compara las respuestas alcanzadas con un ITK de 2ª generación frente altas dosis de Imatinib, se ha protocolizado en nuestro servicio el cambio a una 2ª línea de tratamiento en los casos de respuesta subóptima, en lugar de la escalada de dosis de Imatinib.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO DE 70 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL. INFLUENCIA DE LA MUTACIÓN JAK2**Pb-065**

J.M. Guerra, J. Bargay, R. del Campo, M. Mascaró, A. Cladera, D. Gómez, E. González
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Introducción: El hallazgo de la mutación Jak2 y los nuevos criterios de diagnóstico de la trombocitemia esencial han cambiado significativamente la visión de la enfermedad en los últimos años, así como su diagnóstico, tratamiento y evolución clínica.

Objetivo: Evaluar curso clínico, tratamientos efectuados, complicaciones trombóticas e incidencia de los pacientes afectos de trombocitemia esencial atendidos en nuestro hospital.

Pacientes y métodos: Se evaluaron 70 pacientes con diagnóstico comprobado de trombocitemia esencial según criterios de la OMS, con diagnóstico inicial entre 1994 y 2009. 25 (35%) eran varones y 45 (64%) mujeres. Edades al diagnóstico entre 21 y 91 años (mediana 63). En 60 de ellos se determinó la mutación JAK2, siendo en 19 (32%) negativa y en 41 (68%) positiva. Los tiempos de seguimiento fueron de 9 a 253 meses, con una mediana de 52 meses.

Resultados: 31 pacientes fueron tratados con hidroxiurea a dosis diarias entre 0,25 y 1,5 g (mediana 1 g), con una mediana de tiempo de tratamiento de 41 meses. 12 pacientes fueron tratados con anagrelide a dosis entre 0,5 y 2,5 g al día (mediana 3,25 g) con una mediana de tiempo de tratamiento de 20 meses. 6 pacientes precisaron paso de hidroxiurea a anagrelide por complicaciones y 2 de anagrelide a hidroxiurea. No observamos diferencias significativas en las dosis requeridas de hidroxiurea y anagrelide en función de la positividad de la mutación Jak2, si bien se observan unos menores requerimientos de hidroxiurea en los pacientes Jak2 positivos.

Se observa mayor frecuencia de la mutación Jak2 en mujeres (27/39) que en hombres (14/21).

15 pacientes presentaron eventos trombóticos (7 accidentes cerebrovasculares, 1 trombosis retiniana, 3 síndromes de Budd-Chiari, 1 aborto de repetición, 2 isquemia arterial). Un paciente progresó a síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo 5q-.

4 pacientes fallecieron durante el seguimiento, uno de ellos por complicación tras isquemia arterial importante, otro por progresión a smd/smp y los otros 2 por patologías no relacionadas con el proceso hematológico.

Conclusiones: La mutación Jak2 establece unos menores requerimientos de tratamiento con hidroxiurea. Sin embargo, en nuestra serie dichas diferencias no son significativas. Destaca en nuestro medio una mayor frecuencia de la mutación Jak2 de lo referido en la literatura, siendo algo más frecuente en proporción en mujeres que en hombres.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE Y CRIOAGLUTININAS EN LMC EN TRATAMIENTO CON IMATINIB**Pb-068**

H. Guillén, M. López Rubio, E. Magro, J.J. Gil Fernández, J. García Suárez, M. Callejas, T. Pascual, C. Burgaleta
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid)

Introducción: El imatinib mesilato (STI) es el tratamiento de elección en LMC. La tolerancia es en general excelente y la mayoría de sus efectos secundarios derivan de la mielosupresión, siendo menos conocidos los efectos sobre la respuesta inmune. Aunque se han descrito distintas complicaciones autoinmunes en relación con STI, el efecto sobre las células T y su potencial mediación en la respuesta inmune constituye motivo de estudio. Presentamos un caso de anemia hemolítica inmune con presencia de crioaglutininas en una paciente con LMC tratada con STI.

Descripción del caso: Paciente de 43 años diagnosticada de LMC en 1991 tratada con Interferón α 2b (IFN) (no donante para TMO), obteniéndose respuesta citogenética y molecular completa (RMC). En junio 2001 se suspende IFN por hipertensión pulmonar idiopática e inicia STI 400 mg/d, permaneciendo en RMC y EPO 150 μ g/sem por descenso Hb. En marzo 2007 reaparece expresión bcr-abl, incrementando la dosis de Imatinib a 600 mg/d y EPO 300 μ g/sem.

Desde febrero de 2009 se observa disminución progresiva de Hb hasta 7,6 g/dl sin respuesta a EPO, descenso de plaquetas (70000/mm³), elevación de reticulocitos, coombs directo negativo, LDH 805 U/l y frotis de sangre periférica con esferocitos y eritoblastos. Los resultados se ven afectados por la presencia de crioaglutininas. Permanece en RMC.

Se inicia tratamiento con esteroides reduciendo la dosis de Imatinib a 300 mg/d. Al cabo de 20 días la paciente presenta Hb 10,7 g/dl, plaquetas 130.000, leucocitos 12.000, sin anomalías, ni desviación izquierda, persistiendo la presencia de esferocitos y aumento de reticulocitos. Tras reducir paulatinamente los esteroides, se inicia tratamiento con Nilotinib 400 mg/12 h, objetivándose elevación progresiva de las cifras de Hb y normalización del resto de parámetros al cabo de un mes.

Discusión y conclusiones: La presentación de complicaciones inmunes en relación con Imatinib es infrecuente y su origen no está del todo aclarado. No obstante se han descrito casos aislados de PTL, PTT, hepatitis inmune y AHAJ, así como la presencia de hipoglobulinemia. En cuanto a la presentación de anemia hemolítica inmune sólo hemos encontrado dos casos descritos en la literatura que respondían a esteroides. En nuestra paciente resalta también la presencia de crioaglutininas que afectaba en los resultados del hemograma y requerían la extracción en caliente y la comprobación de la cifra de plaquetas mediante CD61.

Dada la necesidad de continuar tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasa, queremos destacar la ausencia de efecto cruzado con Nilotinib y su excelente tolerancia.

REVISIÓN DE 37 CASOS DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL CON ESTUDIO DE LA MUTACIÓN JAK2 V617F**Pb-067**

E. Arbelo Granado, M.A. Portero Frías, A. Rodríguez Fernández, B. Cidoncha Morcillo, I.M.^a Fernández Román, A. Figueredo Manrique
 Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por un incremento sostenido de plaquetas en sangre periférica, hiperplasia megacariocítica y un aumento de la incidencia de trombosis y hemorragia. El descubrimiento en 2005 de la mutación JAK2 V617F como un evento fisiopatogénico relevante en las neoplasias mieloproliferativas crónicas ha supuesto una revolución en el diagnóstico y clasificación de este tipo de enfermedades. La TE presenta la mutación JAK2 en un 60% de los casos.

Pacientes y métodos: Se han revisado los pacientes diagnosticados de TE en nuestro centro desde 2005 a 2009, con edades entre los 18 y 89 años (mediana 60,4 años) y un seguimiento mínimo de 5 años. Se obtiene un total de 37 casos: 19 mujeres y 18 varones.

Resultados: Un 46% (17 casos) presentaba factores de riesgo cardiovascular, el más frecuente: HTA (7 casos). En un 89% (33 casos) la detección de la enfermedad fue un hallazgo casual, con trombocitosis que variaban de 519 X 10⁹/L a 1.730 X 10⁹/L plaquetas. En relación con la mutación JAK2 V617F se identificaron: JAK2 Negativo: 24,3% (9 casos) y Positivo: 59,5% (22 casos), presentando en porcentajes: <10% (4 casos), 10-25% (7 casos), 25-50% (3 casos), 50-75% (1 caso) y 75-100% (0 casos). De los pacientes positivos para la mutación JAK2, el 50% (11 pacientes) presentan hemoglobinas >15,5 g/dl y leucocitos que oscilan entre 9.900 y 18.100/mm³. La estadificación del riesgo trombótico, de acuerdo con la edad, los antecedentes de trombosis y presencia o no de trombocitosis extremas es: 23 riesgo alto, 6 intermedio y 8 bajo. Como eventos trombóticos destacamos la aparición de ictus lacunares y trombosis venosa profunda en 4 pacientes, todos ellos con positividad para la mutación JAK2. La presencia de fenómenos hemorrágicos (equimosis) se observó en 2 pacientes con mutación JAK2 positiva.

El tratamiento recibido fue el siguiente: AAS un 37,8% (14 casos), Hidroxicarbamida un 21,6% (8 casos), Anagrelide un 5,4% (2 casos). En combinación: AAS e hidroxicarbamida un 18,9% (7 casos) y AAS y anagrelide un 2,7% (1 caso). Tan solo un 13% (5 casos) no ha requerido tratamiento en la actualidad.

Conclusiones: En múltiples estudios se ha relacionado la presencia de la mutación JAK2 V617F con un mayor número de eventos trombóticos venosos así como cifras elevadas de hemoglobina y leucocitosis.

En nuestra serie no se ha observado diferencia en cuanto a la cifra de plaquetas entre los pacientes positivos para la mutación y los negativos.

Todas las complicaciones trombóticas y hemorrágicas registradas han afectado a pacientes positivos para la mutación JAK2.

DISCRIMINACIÓN ENTRE STEM CELLS LEUCÉMICAS Y NORMALES EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA MEDIANTE UN MÉTODO BASADO EN CITOMETRÍA DE FLUJO**Pb-069**

S. del Castillo, R. García Delgado, L. Entrena, A. Campos, C. Buendía, A. Rosell, R. García Sánchez, M.P. Queipo de Llano, M.J. Moreno, I. Pérez, G. Ramírez
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Recientemente Janssen et al. han descrito un método basado en el nivel de expresión de CD90 en la población CD34 positiva y CD38 negativa mediante citometría de flujo en Médula Ósea de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) para discriminar entre las stem cells leucémicas que expresan bcr-abl (estas células tienen una alta expresión de CD90 en la población CD34+/CD38-) y normales que no expresan bcr-abl (baja expresión de CD90).

Hemos valorado estos datos en un grupo de 4 pacientes diagnosticados de LMC de nuestra casuística midiendo la expresión de CD90 en la población CD34+/CD38-. En dos de ellos hemos tenido datos de seguimiento evolutivo durante el tratamiento con Imatinib.

De estos 4 pacientes en 3, 2 hombres de 81 años de edad (Sokal alto, Ph+ 100%) y de 48 años (Sokal bajo, Ph+ 100%) y una mujer de 23 años (Sokal bajo, Ph+ 100%), tenemos el estudio realizado al diagnóstico que muestra un porcentaje de expresión de CD90 en la población CD34+/CD38- de 85%, 87% y 92% respectivamente.

En 1 paciente el primer estudio que tenemos es de la muestra recogida a los 3 meses de tratamiento con Imatinib. Se trata de una mujer de 34 años de edad (Sokal al diagnóstico bajo y Ph+ de 100%) pero que tras 3 meses de imatinib presenta Ph+ en el 70% que mostraba en ese momento una expresión de CD90 de 72%.

En dos de los 4 pacientes, las dos mujeres, tenemos datos evolutivos. Una de ellas, la mujer de 23 años, en el estudio al diagnóstico (100% Ph+), como hemos dicho, mostraba CD90 de 92% y tras 3 meses de tratamiento con imatinib (55% Ph+ presentaba en ese momento) el valor baja a 75%. La otra es la paciente de 34 años que a los 3 meses de tratamiento (Ph+ 70%) mostraba CD90 del 72% y en el estudio realizado a los 6 meses de tratamiento (Ph+ 45%) el porcentaje de expresión de CD90 baja a 61%.

Concluimos que el porcentaje de expresión de CD90 en la población CD34+/CD38-, que podría representar a las stem cells leucémicas, muestra datos concordantes con la situación clínica de los pacientes expresándose más entre los pacientes al diagnóstico, cuando tienen más expresión de Cromosoma Filadelfia, y menos según van respondiendo al tratamiento con Imatinib.

BAJAS DOSIS DE INHIBIDORES DE TIROSINA-CINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: HACIA UN TRATAMIENTO PERSONALIZADO EN PACIENTES FRÁGILES EN FASE CRÓNICA

Pb-070

M.I. Montero¹, V. Aquino¹, J.R. García Lozano¹, R. Morales¹, C. Prats¹, J. González¹, J. Falantes¹, M.L. Martino¹, M. Carmona¹, I. Espigado¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: Algunos pacientes, especialmente los de edad avanzada o con comorbilidad (pacientes frágiles), presentan con ITK efectos adversos importantes con dosis estándar.

Objetivos: 1) Analizar la influencia sobre las respuestas hematológica (RH), citogenética y molecular (RM) de las dosis bajas aplicadas. 2) En aquellos pacientes con mediana de seguimiento superior a 18 meses, evaluar status mutacional si persistiera actividad molecular (AM).

Pacientes y métodos: Se estudiaron 7 pacientes con LMC en FC. La mediana de edad al inicio del tratamiento con imatinib fue de 75 a (55a- 79 a). Seis pacientes tenían edad > 65 a y comorbilidad. El más joven del grupo (55 años) era trasplantado renal con medicación inmunosupresora. Todos los pacientes presentaban bajo índice de Sokal y fueron evaluados en base a los criterios de la Red Europea de Leucemia. En todos los pacientes que no alcanzaron RM mayor (55%), se practicó estudio de mutaciones. Resultados. Comenzaron imatinib a dosis convencional 4 pacientes. Todos ellos presentaron efectos adversos que obligó a reducción de dosis (300 mg en 3 y 200 mg en un paciente con anemia dependiente de transfusiones a dosis de 300 mg), excepto en un paciente que se suspendió definitivamente por síndrome DRESS. En éste se inició tratamiento con dasatinib reduciéndose finalmente a 20 mg por disnea (AP de cardiopatía isquémica). Los otros 3 pacientes iniciaron imatinib 200 mg por IRC. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 19 meses. Todos los pacientes presentaron RH completa en el primer mes de tratamiento que se mantuvo. Los pacientes con 300 mg redujeron en al menos 2 log su AM. Los 2 pacientes con dosis 200 mg y mayor seguimiento (mediana de 14 m) así como el paciente con dasatinib 20 mg mantienen AM del 20%. En el estudio mutacional, 1 paciente presentó una isoforma de bcr-abl con delección E7. Dos pacientes han desarrollado neoplasias. Los pacientes con IRC no han disminuido su aclaramiento renal.

Conclusiones: 1) Imatinib a dosis bajas es un tratamiento eficaz para conseguir remisión hematológica en el paciente frágil y equiparable a dasatinib 20 mg en el único paciente con este tratamiento de la serie. 2) La dosis de 300 mg es superior para el control molecular de la enfermedad aunque peor tolerada. Las dosis diarias de 200 mg de imatinib no suponen toxicidad renal añadida en los pacientes con IRC. 3) No parece existir una influencia de dosis bajas de inhibidor en el desarrollo de mutaciones bcr-abl. La aparición de 2 eventos neoplásicos podría estar relacionada con la edad avanzada del grupo. 4) La estabilidad de la respuesta hematológica parece validar la opción terapéutica en pacientes con el perfil descrito.

¿EXISTE ALGUNA ASOCIACIÓN ENTRE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL Y LA LMC? IMATINIB COMO NEXO DE UNIÓN

Pb-072

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, M. Díaz Morfa, I. García, I. López San Román, D. Morales, J. Arbeteta, B. Pinedo
Hospital Universitario de Guadalajara

Fundamentos: Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores mesenquimales KIT positivos. Su localización más frecuente es estomago e intestino delgado, siendo su comportamiento clínico variable (benigno-maligno). La introducción de inhibidores tirosina-cinasa (ITK), como el imatinib, contra BCR-ABL, c-KIT y PDGFR ha cambiado el manejo y el pronóstico de estas entidades. El empleo de imatinib induce respuestas citogenéticas y moleculares en la LMC, y también tiene una actividad potente en los GIST. Presentamos el caso de un paciente que fue diagnosticado simultáneamente de los dos tumores, cuyo tratamiento común es el imatinib. Revisando el caso, realizamos una revisión de la literatura y encontramos que existe asociación entre los GIST y la LMC.

Paciente: varón de 63 años, con AP de HTA e hipotiroidismo. En una analítica preoperatoria presentaba: Leucocitos 23.960/mm³ (mielemia y basofilia), Hb 12.4 g/dl y plaquetas 495.000/mm³. La BMO fue diagnóstica de SMP, tipo LMC (Phi +). Fue intervenido de una masa retroperitoneal (18x15x9 cm), adyacente a la vena cava inferior, riñón derecho y duodeno. El diagnóstico anatomopatológico fue GIST, con un alto grado de malignidad. Fue tratado con imatinib a dosis de 400 mg/día, y el tumor fue controlado. Después de un seguimiento de 10 meses, el paciente está vivo, con un buen estado general, sigue con una LMC en fase crónica, habiendo alcanzado un respuesta molecular mayor.

Revisión de la literatura: Miettinen M. et al. (Cancer. 2008; 112: 645-9) recogieron una serie de 1892 pacientes con GIST, con un seguimiento largo. De ellos, nueve pacientes (2 con GISTs gástricos y 7 con GISTs del intestino delgado) desarrollaron una leucemia mieloide. Teniendo 6 pacientes una LAM, incluyendo un caso de Leucemia aguda promielocítica y otro de mielomonocítica, y 3 pacientes con LMC. Las leucemias se presentaron entre 1,7 y 21 años después del diagnóstico del GIST (mediana, 6 años). Ninguno de los pacientes diagnosticados de GIST había recibido ni quimio ni radioterapia antes del diagnóstico de la leucemia. Ocho de los nueve pacientes murieron de la leucemia, y ninguno a causa del GIST. En los pacientes diagnosticados de GIST, se encontró un riesgo significativamente mayor de sufrir una LAM. También se describió, un riesgo ligeramente incrementado de padecer una LMC, pero no fue estadísticamente significativo.

Conclusiones: Son necesarios estudios adicionales epidemiológicos, clínicos, y patogénicos para conocer la asociación aparente entre el GIST y la leucemia mieloide. En la actualidad, el tratamiento de ambas entidades ha cambiado dando unos resultados exitosos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y VARIANTES COMPLEJAS DEL CROMOSOMA FILADELFIA

Pb-071

S. del Castillo, R. García Delgado, A. Campos, L. Entrena, A. Rosell, G. Sánchez, A.I. Gallardo, M. Cerdá, G. Ramírez
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

La presencia de la translocación entre los cromosomas 9 y 22 que caracteriza a la leucemia mieloide crónica (LMC) ocasionalmente se acompaña de variantes más complejas que implican intercambio de material genético adicional entre otros cromosomas. Los pacientes portadores de estas variantes de cromosoma Filadelfia tienen un pronóstico no peor que aquellos otros portadores de la translocación habitual.

Desde el año 1997 hemos diagnosticado en nuestro hospital 5 pacientes de LMC que presentaban alguna de estas variantes. Se trataba de 3 mujeres de 17, 23 y 76 años y 2 hombres de 36 y 65 años. Todos se diagnosticaron en fase crónica. Por estadios de riesgo al diagnóstico presentaban un Sokal alto 1 paciente, intermedio 1 paciente y bajo 3 pacientes. El índice de Hasford era intermedio en 2 pacientes y bajo en los otros 3.

Las variantes del cromosoma Filadelfia implicaban a un tercer cromosoma en 4 casos (translocaciones 2;9;22, 9;22;12, 9;22;9 y 6;9;22) y en un caso implicaba 4 cromosomas (translocación 1;2;9;22).

Los tres pacientes de diagnóstico más antiguo, dos mujeres de 17 y 76 años y un hombre de 65 iniciaron tratamiento con IFN y Ara-C y posteriormente se cambió el tratamiento a Imatinib tras su aprobación. Los dos diagnosticados desde 2003, un hombre de 36 años y una mujer de 23, iniciaron tratamiento directamente con Imatinib.

Todos los pacientes presentaron una buena evolución con el tratamiento siendo su estado actual de 2 pacientes en Respuesta Molecular Completa (105 y 60 meses de seguimiento) y 2 pacientes en Respuesta Molecular Mayor (146 y 143 meses de seguimiento). La 5.ª paciente, una mujer de 17 años lleva 3 meses en tratamiento con Imatinib con una valoración medular a los 3 meses en que presenta un descenso de cromosoma Filadelfia de 100% a 45%. Llama la atención en esta paciente el hecho de que dos años antes había sido remitida para estudio de leucocitosis mieloide moderada (20.000 leucocitos con fórmula mieloide y sin anemia, trombocitosis ni esplenomegalia) no acudiendo a la visita en que se citó el estudio de Médula Osea y en el estudio realizado en el momento del diagnóstico 2 años después continuaba con leucocitosis con una analítica en sangre periférica inmodificada y sin esplenomegalia a pesar de no haber recibido ningún tratamiento.

Sugerimos que este tipo de paciente con variantes complejas de la translocación pueden tener un comportamiento clínico mas benigno.

TRANSFORMACIÓN A LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA/SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADELFIA-NEGATIVAS. EXPERIENCIA RECIENTE EN NUESTRO CENTRO

Pb-073

T. Martín-Santos, B. Soria, J.M. Raya, M.J. Rodríguez-Salazar, G. González-Brito, M.T. Hernández, B.J. González-González, S. Iraheta, M.L. Brito, L. Hernández-Nieto
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Fundamentos: Es conocida la posibilidad de transformación de las neoplasias mieloproliferativas y de las neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas crónicas a síndrome mielodisplásico (SMD) o a leucemia aguda mieloide (LAM) secundarios, y éstos se asocian generalmente a un pronóstico desfavorable. Aunque se considera en parte una tendencia evolutiva natural, diversos factores se han relacionado con dicha transformación (edad, citosis o citopenias, blastos en sangre, terapia con citorreductores, esplenectomía). Nuestro objetivo fue analizar la casuística de estos SMD/LAM secundarios en nuestro servicio en los últimos años.

Pacientes y métodos: Hemos revisado los casos de neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas diagnosticadas y tratadas en nuestro servicio entre los años 2000 y 2008, y cuántos de ellos experimentaron evolución clonal hacia SMD o LAM secundarios. Estudiamos en este grupo de pacientes sus características clínicas, biológicas, analíticas, de tratamiento, evolución y supervivencia.

Resultados: Un total de 12 pacientes (edad media 70 años, extremos 55-84, relación V:M de 3:1) con diagnósticos iniciales de trombocitemia esencial (5), mielofibrosis primaria (5), leucemia mielomonocítica crónica (1) y neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica inclasificable (1), evolucionaron a SMD o LAM en este tiempo; ningún paciente afecto de policitemia vera experimentó transformación clonal. De los 12 pacientes, 10 evolucionaron a LAM y 2 a SMD, con un tiempo medio de transformación de 46 meses (extremos 3-120) desde el diagnóstico inicial. Como tratamiento para la neoplasia mieloide crónica, la mayoría de ellos recibió terapia citorreductora con hidroxiurea (8 pacientes) o hidroxiurea en combinación con anagrelide (2); dos pacientes no presentaban criterios iniciales de tratamiento. El tiempo medio de tratamiento citorreductor recibido fue de 36 meses (extremos 1-105). El tratamiento de la LAM/SMD secundarios fue el siguiente: tratamiento quimioterápico intensivo tipo "3+7" en 3 pacientes y uno de ellos seguido de trasplante alogénico emparentado; seis pacientes recibieron tratamiento quimioterápico a dosis reducidas y en un caso de SMD se usó azacitidina; finalmente, dos pacientes recibieron únicamente tratamiento de soporte. Sólo el paciente trasplantado logró la remisión completa, pero recayó a los 31 meses de la transformación. De los doce pacientes estudiados, los 10 pacientes afectados de LAM fallecieron, mientras que los dos pacientes con SMD permanecen vivos, aunque sin haber logrado una remisión completa de la enfermedad en ningún caso. La supervivencia media de los 10 pacientes fallecidos fue de 6.8 meses (extremos 0.6-36).

Conclusiones: Como ya se recoge en la literatura, la probabilidad de transformación clonal en la mielofibrosis primaria y en la trombocitemia esencial es superior que en la policitemia vera. Igualmente, en nuestra serie dicha transformación se asoció a mal pronóstico a corto plazo, obteniéndose el mejor resultado en el único paciente que pudo recibir quimioterapia intensiva y trasplante, a pesar de su fatal evolución final. Aunque este tipo de estudio no nos permite demostrar si existió o no correlación entre el tratamiento citorreductor y la aparición de la transformación, la gran mayoría de los pacientes estudiados fueron tratados con hidroxiurea durante largo tiempo.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

VARIACIÓN EN LAS DETERMINACIONES DE DíMERO D DURANTE EL EMBARAZO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TROMBOFILIA CONGÉNITA

Pb-074

M. Bourgeois García, F.J. Díaz Gálvez, L. Medina Marrero, D.N. Guerola Delgado
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción: Se define trombofilia como una condición caracterizada por defectos o anomalías, congénitas o adquiridas, de diversos componentes del mecanismo hemostático que van a favorecer la formación, aparición o persistencia de trombos. El 80% de los fenómenos tromboembólicos en la embarazada son de tipo venoso (20-50% se asocian a trombofilias).

Objetivo: Ajustar la dosis de profilaxis con HBPM en mujeres embarazadas y diagnóstico de trombofilia según los niveles de dímero D en diferentes momentos de la gestación.

Pacientes: Paciente 1: Déficit de proteína S tipo 2. Dímero D a las 6 sem 220 ng/ml, a las 16 sem 490 ng/ml, 22 sem 930 ng/ml se inicia tratamiento HBPM 40 mg/24 hrs, 26 sem 840 ng/ml se suprime heparina por presentar en el tercer trimestre niveles <1000 ng/dl.

Paciente 2: Mutación factor V de Leiden heterocigota. Dímero D a las 12 sem 900 ng/ml inicia tratamiento HBPM 3500 mg/24 hrs, 20 sem 960 ng/ml aumento de dosis HBPM 5000 mg/24 hrs, 24 sem 1850 ng/ml aumento de dosis a 7500 mg/24 hrs, 36 sem 1300 ng/ml continua tratamiento que se mantiene hasta el día previo al parto y puerperio. Control de dímero al mes del parto 340 ng/dl.

Paciente 3: Mutación factor V de Leiden heterocigoto. Dímero D 1800 ng/ml. Inicia tratamiento HBPM 60 mg/24 hrs, al mes 1870 ng/ml se baja la dosis a 40 mg/24 hrs que se mantiene hasta el día previo al parto y puerperio. Dímero posparto 290 ng/dl.

Paciente 4: Mutación factor V de Leiden heterocigota. Dímero D a las 4 sem 600 ng/ml no se indica tratamiento, hasta la semana 20 (DD 3520 ng/ml), con HBPM 60 mg/24 hrs. 25 sem 1940 ng/ml continua tratamiento según pauta preparto y puerperio. Dímero post parto 230 ng/dl.

Paciente 5: Mutación heterocigota de la protrombina 20210. Dímero D 5 sem 620 ng/ml inicia tratamiento HBPM 40 mg/24 hrs, 31 semana 1870 ng/ml aumento de dosis a 60mg/24 hrs continua tratamiento con igual pauta pre y post parto. Dímero post parto 390 ng/dl.

Paciente 6: Mutación de protrombina 20210 heterocigota. Diagnóstico prenatal de anecefalia fetal y se practicó aborto.

Resultados: Nuestras pacientes consultaron por abortos de repetición. Todos partos a término y sin complicaciones con el tratamiento de profilaxis con HBPM y los ajustes de dosis realizados.

En base a nuestra experiencia valores <600 ng/ml en el primer trimestre, <1000 ng/ml en el segundo y <2000 en el tercero los consideramos como aceptables. Por encima de éstos ajustamos la dosis para profilaxis. Lo más importante para decidir el tratamiento será el riesgo individual de cada paciente.

Conclusión: El ajuste de dosis de HBPM durante el embarazo es una medida útil y los valores de dímero D pueden ser orientativos en centros donde no se disponga de la determinación de factor X activado.

REVISIÓN Y MANEJO DE LA TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

Pb-075

L. Medina Marrero, F.J. Díaz Gálvez, M. Bourgeois García, A. García de Coca, D.N. Guerola Delgado
Servicio de Hematología.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción: TTH es una patología de riesgo vital, secundaria a la exposición a heparina (HBPM o HNF), con descenso de la cifra de plaquetas (<150000 x10³ µL o <50% de las basales) provocado por la presencia de anticuerpos anti-FP4. No todos los pacientes con anticuerpos desarrollan clínica. Se manifiesta en horas o días tras la exposición y se recupera en 4-14 días. Las complicaciones trombóticas son más frecuentes que las hemorrágicas. Ante la sospecha de TTH debe suspenderse el tratamiento con heparina e iniciar otro tratamiento anticoagulante (lepirudina, fondaparinux, bivalirudina, argatroban). En fase aguda evitar anticoagulantes orales y transfusión de plaquetas.

Objetivos: Revisión de la trombopenia inducida por heparina (TTH) y su manejo. Descripción de cuatro casos.

Pacientes: caso 1: Varón de 75 años con estenosis aórtica grave que ingresa para recambio valvular. Plaquetas 160000 x10³ µL. Inicia tratamiento con HNF. Descenso progresivo hasta 32000 x10³ µL en 8 días. Ac Anti FP4 por ELISA positivo. Se suspende tanto HNF como HBPM y se cambia a lepirudina. Plaquetas al alta 127000 x10³ µL.

Caso 2: Varón de 54 años portador de prótesis mecánica mitral ingresa por ICC secundaria a pericarditis constrictiva. Al ingreso tratamiento con HNF. Plaquetas 198000 x10³ µL con descenso progresivo hasta 70000 x10³ µL. Test rápido de anticuerpos contra heparina negativo y ELISA anticuerpos Anti-FP4 positivo. Se suspenden heparinas y cambio a fondaparinux. Al alta 236000 x10³ µL plaquetas.

Caso 3: Varón de 60 años ingresado por IAM tratado con fibrinolíticos y HNF. A los 7 días equimosis espontáneas, gingivorragia y trombosis aguda de arteria tibial anterior. Plaquetas descendieron de 257000 a 17000 x10³ µL. Sospechándose TTH (ELISA no disponible) se suspende heparina y se cambia a lepirudina. A los 21 días plaquetas de 133000 x10³ µL.

Caso 4: Mujer de 74 años que ingresa por cuadro de insuficiencia cardíaca severa y empeoramiento de la función renal que precisa de hemodiálisis (usando HNF). Día +1: 296000 plaquetas, día +25: 1000 x10³ µL. Ac Anti FP4 positivo. Se suspende heparina y se cambia a profilaxis con fondaparinux. Al alta 122000 x10³ µL plaquetas.

Resultados: Tres de los cuatro casos que describimos presentan ac antiFP4. Todos ellos normalizaron la cifra de plaquetas al suspender el tratamiento. Solo uno de ellos ha presentado clínica hemorrágica y trombótica.

Conclusiones: TTH es una patología potencialmente grave asociada a la administración de heparina que cursa con trombopenia mantenida y reversible al suspender el tratamiento. Diagnóstico por ELISA de anticuerpos anti-FP4.

Necesidad de comunicar estos casos e incluirlos en nuevos estudios para conocer más de esta patología.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A HEPARINAS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Pb-076

N. Alonso¹, P. Bobadilla-González², I. Pérez-Rangel³, E. Delgado¹, A. Corbacho¹, C. López-S¹, J.M. Vagace¹, J. Groiss¹, R. Rincón¹, R. Bajo¹, R. Vaca¹
¹Servicio de Hematología. ²Sección de Alergología.
Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Fundamentos: Las reacciones de hipersensibilidad a heparinas (H), incluyen: hipersensibilidad cutánea retardada (HCR) o tipo IV, hipersensibilidad inmediata, trombopenia inmune por heparina, HIT II. Descartada ésta, deben derivarse a estudio por alergia a fármacos.

Pacientes y métodos: Se presentan los 2 únicos casos con HCR tipo IV a H y resultados positivos en estudios realizados, en los últimos 4 años, en nuestro Centro, de los 12 pacientes derivados por sospecha, expuestos en tabla adjunta.

Paciente 1: Varón 45 años, sin exposición previa a heparina, trombosis venosa profunda I-F-P izza, déficit de proteína C, tras 14 dosis de enoxaparina, presenta reacción eritematosa local. Se cambió a bemiparina, y tras 14 dosis acude con eritema cutáneo intenso generalizado sin mejoría con tto tópico, responde a metilprednisolona i.v.

Plaquetas 342.000/mm³. Se inició fondaparinux 7,5 mg /24h, (que toleró durante aproximadamente 45 días de tratamiento) y dosis progresivamente crecientes de acenocumarol. Se realizaron epicutáneas con: enoxaparina, bemiparina, Dalteparina, tinzaparina, nadroparina y heparina sódica, siendo negativas a 48 y 96 horas, e intradermoreacciones con dichas heparinas, con lectura negativa a 48 h a todas, y positivas a 96 h y a 7 días para las implicadas.

Paciente 2: Mujer 76 años, HTA, sobrepeso, F. auricular, tras iniciar enoxaparina, presenta placas eritemato-edematosas, en el lugar de inyección, y lesiones en tronco pruriginosas. Se suspendió la HBPM a los 7 días y se inició acenocumarol suspendido 6 días después por generalización de las lesiones. Mejoró con antihistamínicos y corticoides orales.

Se realizaron tests cutáneos en prick e intradermo con enoxaparina, bemiparina, dalteparina y heparina sódica, originando todas una intensa respuesta papulo-vesicular de hipersensibilidad tipo IV a las 48 y 96 horas en intradermo. Posteriormente provocación oral con Sintrom[®], con buena tolerancia, iniciándose dicho tto.

Discusión: La alergia a las heparinas dificulta el manejo adecuado de los pacientes como en los casos descritos. Sin un test de alergia previo ningún anticoagulante debería darse a estos pacientes dada la alta reactividad cruzada entre las distintas heparinas. En un 70-80% de casos se alcanza el diagnóstico mediante tests cutáneos pero la intradermoreacción puede dar falsos negativos, por lo que es necesaria la provocación con el fármaco alternativo (paciente 5). El fondaparinux es una alternativa apropiada (pacientes 1,3,5) aunque la reactividad cruzada está descrita. Es preciso realizar el diagnóstico adecuado ya que las recomendaciones de manejo en esta situación pueden tener consecuencias fatales en pacientes con HIT II.

**PROGRAMA DE REINTRODUCCIÓN
AMBULATORIA DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL
EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO**
Pb-077

L. Albelo, M.D. Martínez, C. Rubio, M. Maicas, A. Marín, C. Panadero,
G. Varo, J.C. Gómez
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Fundamentos y objetivos: El control de la anticoagulación oral (TAO) sigue un modelo de descentralización hacia Atención Primaria, pero cuando estos pacientes ingresan en el Hospital en muchos casos se interrumpe dicho tratamiento por lo que el hematólogo tiene que adaptar la anticoagulación. Todas las opiniones coinciden en que el momento de reinstaurarlo es cuando ha desaparecido el riesgo hemorrágico. Nuestro objetivo es analizar los resultados iniciales de un programa para reanudar TAO el mismo día del alta hospitalaria del paciente y su repercusión en la estancia hospitalaria.

El tratamiento se inicia con anticoagulación oral asociado a heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas o terapéuticas y se entrega la pauta impresa el mismo día del alta. El primer control, dependiendo del riesgo tromboembólico del paciente, se realiza en el Servicio de Hematología y posteriormente pasa a Atención Primaria.

Material o pacientes: Se han incluido en el estudio 74 pacientes, 40 hombres y 34 mujeres con una edad media de 72 años. Se ha revisado la patología por la que estaba indicada la anticoagulación, 43 tenían fibrilación auricular (FA), 12 trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar (TVP/TEP), 11 valvulopatía y 8 miocardiopatía, hemos valorado el riesgo tromboembólico según el cual se ha pautado la HBPM con dosis profiláctica o terapéutica. La media de días de estancia hospitalaria en caso de no aplicar este programa, se ha considerado de un mínimo de 4 días hasta conseguir el INR adecuado.

Resultados y conclusiones: En un tiempo medio de 4 a 7, días 50 pacientes alcanzaron un rango de anticoagulación terapéutico (INR: 2-4); los otros 24 pacientes tardaron más tiempo en entrar en rango, esto lo hemos relacionado con un periodo más largo de inducción ya que eran pacientes con complicaciones hemorrágicas e incluso algunos habían recibido tratamiento con vitamina K. Ninguno de ellos pertenecía al grupo de alto riesgo tromboembólico. En el control evolutivo no se observaron complicaciones trombo-hemorrágicas.

Considerando que la estancia media hospitalaria para conseguir un INR en rango terapéutico hubiera sido de unos 4 días, conseguimos un ahorro de 296 días de ingreso.

Conclusión: 1. Aunque es un proyecto inicial es posible el desarrollo de este programa de inducción al TAO, considerando que no se han producido complicaciones hemorrágicas ni trombosis. 2. Se disminuye la estancia hospitalaria, originando un beneficio económico y evitando al paciente posibles complicaciones con procesos secundarios. 3. Con la pauta de anticoagulación impresa se evitan errores de comprensión del informe de alta.

**NECROSIS CUTÁNEA INDUCIDA POR
ENOXAPARINA: A PROPÓSITO DE UN CASO**
Pb-079

V. Robles Marinas¹, M.E. González García¹, J.E. Contesti¹, A.J. González Huerta¹, C. Palicio Martínez¹, E. Arijá Sánchez¹, C. Fernández Álvarez², F. Domínguez Iglesia², N. Beridze²
¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital de Cabueñes. Gijón. Principado de Asturias.

Fundamentos: La incidencia de lesiones cutáneas inducidas por heparina es desconocida. Estas lesiones pueden ser causadas al menos por 5 mecanismos: reacción de hipersensibilidad tipo IV o retardada (la más común), trombocitopenia inmune, reacción de hipersensibilidad tipo I o alérgica, reacción de hipersensibilidad tipo II o necrosis cutánea y pustulosis. Clínicamente la necrosis cutánea es indistinguible de la necrosis por cumarínicos. Su causa todavía no está bien aclarada.

Pacientes: Paciente de 83 años, mujer, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés intervenida de fractura peritrocantérea de fémur mediante enclavado endomedular encefrojado. A los dos meses de la intervención se realiza extracción del tornillo de encefrojado distal por dolor persistente en el muslo. En el postoperatorio inmediato presenta tumefacción y empastamiento del muslo que fue diagnosticado tras estudio angiográfico como síndrome compartimental en relación con pseudoaneurisma arterial y precisó embolización arterial selectiva, fasciotomía y desbridamiento de necrosis muscular en el muslo. Desde su ingreso se realizó profilaxis tromboembólica con 40 mg de enoxaparina sc diaria.

Resultados: Tras un mes de tratamiento con enoxaparina a dosis profiláctica la paciente presenta lesiones cutáneas eritematosas, pruriginosas con zonas necrosadas en nariz, ambas mejillas, antebrazo izquierdo y ambos muslos y pie izquierdo. Analítica dentro de la normalidad. Ante la sospecha diagnóstica se suspende la enoxaparina y se pauta fondaparinux a dosis profiláctica y se realiza biopsia cutánea que es informada como ulceración y necrosis cutáneo-subcutánea. Las lesiones eritematosas desaparecieron tras el cambio de tratamiento y las necróticas precisaron desbridamiento por parte del Servicio de cirugía plástica.

Conclusiones: La necrosis inducida por heparina es una complicación infrecuente aunque muy grave. El diagnóstico precoz es fundamental para minimizar las secuelas. El tratamiento con fondaparinux parece eficaz en este tipo de complicaciones.

**EVALUACIÓN DE UNA PAUTA DE
ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K VÍA ORAL EN
PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON NIVELES DE
ANTICOAGULACIÓN SUPRATERAPÉUTICOS**
Pb-078

C. Sierra Aisa, N. Fernández-Mosteirin, A. Iborra Muñoz, M. Abío Calvete, M. Guillén Gómez, C. Salvador Osuna, B. Soria Santabárbara, A. Godoy Molías, N. Padrón, J.F. Lucía Cuesta, M. Torres, D. Rubio Félix
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Un amplio número de pacientes precisan de anticoagulantes orales (ACO) durante periodos de tiempo prolongados. Cobra interés determinar factores demográficos que predispongan a padecer complicaciones. En España 600.000 pacientes están anticoagulados (70% > 65 años). En el 48% de casos, la indicación de ACO es ACxFA.

Objetivos: Analizar protocolo de reversión de ACO en pacientes ambulatorios, con INR \geq 5. Analizar características demográficas y parámetros relacionados con los ACO. Incidencia de complicaciones trombóticas/hemorrágicas. Comparar datos con la literatura y valorar efectividad del protocolo vigente en nuestro centro (hospital de tercer nivel, con 1250 camas y centro de referencia de 380.000 habitantes).

Material y métodos: Revisión retrospectiva de pacientes anticoagulados de forma ambulatoria en nuestro centro del 01/01/2008 al 31/12/2008, con INR \geq 5 en ausencia de clínica hemorrágica. Analizamos tiempo de protrombina e INR. Cuando INR \geq 5 aplicamos el protocolo: suspender ACO 2 días y disminuir dosis (1-1,5mg/sem) si INR es $>$ 5 y $<$ 6. Si INR $>$ 6, suspender ACO 2 días, disminuir dosis (1,5-2mg/sem) y administrar 10 mg Vitamina K (Konaktion®). Siguió control en la semana posterior. Analizamos variables demográficas, comorbilidad asociada y factores desencadenantes. Excluimos pacientes remitidos a Urgencias para valoración.

Resultados: 503 (53,62%) mujeres por 435 (46,37%) varones. Mediana de edad 78 años (20-99). La patología cardíaca y especialmente la ACxFA, son la primera razón de ACO. Factores desencadenantes: interacción con fármacos (1,70%); en 96,27% se desconoce. De los pacientes que recibieron vitamina K (511), 227 (44,42%) precisaron menos de 2 controles para alcanzar rango óptimo; 126 (24,66%) de 2 a 4; 87 (17,02%) de 4 a 8; 17 (3,33%), de 8 a 12; y 9 (1,76%) más de 12. De todos los pacientes (938), sólo 8 (0,85%), presentaron clínica hemorrágica o trombótica posteriormente: 2 metrorragias (INR 6,07y6,33), 1 rectorragia (6,99), 1 hemoptisis (6,19), 2 epistaxis (5y5,72) y 2 ACV isquémico (6,7y7,22).

Conclusiones: 1) 55% de controles fuera de rango, mientras que en otras series es del 33%. En estudios revisados se emplea como rango INR 2-3,5, mientras que en nuestra serie utilizamos INR 2-3. 2) Los factores desencadenantes se recogen en escasas ocasiones. 3) En España, el único formato de administración de vitamina K₁ es de ampollas de 10mg o 2mg pediátrico, que dificultan una adecuada dosificación. 4) 0,85% sufrieron eventos trombóticos/hemorrágicos empleando dosis altas de vitamina K. No se observa una incidencia superior a estudios que emplean dosis bajas. Sería necesario realizar estudios prospectivos y aleatorizados que compararan distintas dosis de vitamina K.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD DE CASTLEMAN Y LINFOMA T: A PROPOSITO DE UN CASO

N. Castro Quismondo, Y. de la Rosa Mordán, P. Martínez Sánchez,
M.ªA. Montalbán Pallarés
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Pb-080

Introducción: La enfermedad de Castleman (EC) es un trastorno linfoproliferativo no neoplásico poco frecuente, que suele asociarse a infección por VIH y a VHH-8. Se describen dos clases anatomopatológicas: variante hialinováscular (80-90% de los casos) y variante plasmocelular. La forma hialinováscular suele ser localizada, y la plasmocelular se presenta frecuentemente con sintomatología sistémica y suele ser multicéntrica. En ambas formas, el riesgo de desarrollo de un síndrome linfoproliferativo (SLP) de alto grado está aumentado.

Caso clínico: Se trata de una paciente de 58 años, sin antecedentes personales de interés, con serologías de VHB, VHC y VIH negativas, que presenta síndrome constitucional y síntomas B, adenopatías axilares, aumento de LDH, anemia (Hb 10,7 g/dl) y leve leucopenia (3100/mm³). Ante la sospecha de SLP se realiza TC toracoabdominopélvica con hallazgo de esplenomegalia de 15 cm y adenopatías supra e infrafragmáticas. En la biopsia de médula ósea presenta mielofibrosis, con serie roja apenas existente y displasia megacariocítica. Presentó un episodio de anemia hemolítica autoinmune y trombopenia de probable origen inmune, con una respuesta discreta al tratamiento con corticoides e inmunosupresión. La biopsia ganglionar axilar es diagnóstica de EC variante plasmocelular. Con este diagnóstico asociado a citopenias inmunes se decide iniciar tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab 375 mg/m²), recibiendo cuatro dosis. Dado que las citopenias no mejoraron se añadió tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, con respuesta discreta ya que precisaba soporte transfusional. Cuatro meses después del diagnóstico de EC, presenta pancitopenia con trombopenia grado 4 y rash petequeal por toda la superficie corporal. Se realizó estudio de sangre periférica por citometría de flujo (CMF), detectando una población linfoide T patológica CD30+. Se realiza nueva biopsia de médula ósea, en la que persiste la mielofibrosis y aparecen células de hábito linfoide CD30+ y ALK-, compatibles con linfoma T anaplásico. Se inicia tratamiento con CHOP. Tras dos ciclos, la paciente presentaba fiebre sin foco sin documentación microbiológica, y en sangre periférica por CMF persistían células patológicas CD30+, lo que se interpretó como refractariedad a la primera línea de tratamiento.

Conclusiones: Presentamos el caso de una paciente con EC variante plasmocelular con afectación multisistémica sin asociar infección por VIH ni VHH-8. La paciente desarrolló un linfoma T anaplásico cuatro meses después del diagnóstico previo. La fibrosis medular que presentaba al diagnóstico no se justifica por la EC, pero no se pudo demostrar la presencia de linfoma en el primer aspirado medular.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL: TRANSFORMACIÓN LINFOPLASMOCITOIDE

Pb-081

E. Magro, M. López-Rubio, M.A. Calero, E. Arranz, M. Callejas, J.J. Gil-Fernández, J. García-Suárez, H. Guillén, T. Pascual, C. Burgaleta.
*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (Madrid)*

Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de linfocitos pequeños con inmunofenotipo (IFT) característico: positivo para CD5, CD19, CD20 (débil), CD23 y expresión clonal de inmunoglobulinas de superficie. La incidencia de gammapatía monoclonal en la LLC oscila del 5-10% y suele ser IgM. El linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström (LPL/WM) se caracteriza por una expansión monoclonal de linfocitos pequeños B con diferenciación plasmocitoide, negativos para CD5, CD10, CD23, con secreción característica de IgM.

Objetivo: Revisamos tres casos de LLC-B con niveles elevados de componente monoclonal (CM) tipo IgG/IgM en el curso de la enfermedad como dato de progresión de la misma.

Casos clínicos: La mediana de edad es 82 años. El tiempo (en meses) desde el diagnóstico de LLC hasta la aparición del CM de 51, 120 y 38 meses. Dos pacientes habían recibido QT de 1.ª línea (leukeran y Flu/Cy). En el momento de la detección del CM presentaron aumento de adenopatías y esplenomegalia. En dos casos se detecta un CM IgG kappa en suero de importante cuantía (4.05 y 5.35g/dL) con cuantificación de IgG de 5480 mg/dL y 6000 mg/dL respectivamente. En el tercer caso el CM fue IgM kappa de 5880 mg/dL. Las cifras de β 2-microglobulina fueron de 7.2, 33.9 y 4.5 mg/L, con cifras de creatinina normal. La morfología de SP y MO mostró linfocitos de pequeño tamaño con nucleolo evidente \pm aumento de células plasmáticas. El IFT en SP demostró pérdida de expresión de CD23 en el 1er caso y fue similar al diagnóstico en los otros dos. La citogenética y FISH demostraron trisomía 12 en dos casos. En el primero se detectó del (13q14) y p53 con aumento del porcentaje en la progresión. En el segundo caso no se detectaron alteraciones. La respuesta al tratamiento fue diferente en los dos casos evaluables ya que una de las pacientes falleció por sepsis antes de iniciar tratamiento. Un paciente obtuvo respuesta completa a Ciclofosfamida/Prednisona oral, mientras que el otro sólo respuesta parcial a pesar de varias líneas de tratamiento (Ciclo/Pred, Bendamustina-R, Melfalan/Pred). Los dos pacientes se mantienen vivos a 33 y 21 meses del diagnóstico de la transformación linfoplasmocitoide.

Discusión: La detección de valores elevados de paraproteína es excepcional en pacientes con LLC-B. Su presencia obliga a la evaluación del paciente con IFT y citogenética para detectar cambios biológicos en la enfermedad. La evolución y respuesta a los tratamientos dirigidos a LLC no son eficaces y variables en nuestros pacientes por lo que se debe adecuar el tratamiento hacia terapias dirigidas a discrasias de células plasmáticas.

EXPERIENCIA DE UN CENTRO CON EL USO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Pb-082

K. Quiroz, A. Suárez, A. Lemes, H. Luzardo S. Fumero, Y. Ramos, T. Molero
*Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria*

Presentamos la experiencia de nuestro hospital con el uso de Rituximab en siete pacientes diagnosticados de LLC que han recibido tratamiento con fludarabina 30mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m² c/24 horas x 3 días en ciclos de 28 días y Rituximab 375 mg/m² el primer día de cada ciclo y que han continuado en mantenimiento con Rituximab 375 mg/m² cada 3 meses, en estos pacientes se ha realizado seguimiento de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo con un punto de corte (>0,01%) en sangre periférica y evaluación mediante analítica y TAC.

Se trata de siete pacientes con LLC comprendidos entre 48 y 74 años de edad, que iniciaron tratamiento por progresión de su enfermedad según criterios del International Workshop de Leucemia Linfática crónica (IWCLL).

Cinco pacientes recibieron FCR en primera línea de tratamiento y dos recibieron clorambucilo como primera línea y tras recaída FCR en segunda línea. Todos los pacientes que recibieron FCR en primera o segunda línea finalizaron el tratamiento con una RC de la enfermedad pero con evidencia de EMR y se inició el tratamiento de mantenimiento con Rituximab cada tres meses realizándose controles periódicos de analítica, TAC y EMR por citometría de flujo en sangre periférica.

La supervivencia libre de progresión presenta un rango entre 23 y 99 meses con una media de 57 meses, actualmente cuatro pacientes mantienen una negativización de la EMR, un paciente se encuentra en recaída tras 56 meses de SLP detectándose positividad de la EMR previo a la recaída hematológica. Dos pacientes desarrollaron neutropenia grado 4 por lo que se suspendió el mantenimiento y uno de ellos falleció por sepsis secundaria a neumonía. En nuestra experiencia con siete pacientes tratados con FCR y mantenimiento con Rituximab, cuatro han conseguido una negativización sostenida de la EMR y SLP prolongadas, con una buena tolerancia al tratamiento.

Conclusión: En nuestra experiencia el esquema FCR se ha mostrado eficaz y bien tolerado en el tratamiento tanto en primera como en segunda línea de la LLC. El seguimiento de la EMR por citometría de flujo en sangre periférica parece un método útil para anticipar la recaída hematológica de la LLC. Hacen falta estudios que demuestren que el mantenimiento con Rituximab puede lograr una negativización sostenida y prolongada de la EMR y por tanto una supervivencia libre de progresión mayor a la alcanzada hasta el momento con los esquemas de tratamiento sin mantenimiento.

DESCUBRIMIENTO DE NUEVAS INDICACIONES DE FÁRMACOS EXISTENTES EN MUESTRAS EX VIVO DE HEMOPATÍAS MALIGNAS MEDIANTE UN SISTEMA AUTOMATIZADO DE CITOMETRÍA DE FLUJO

Pb-083

T.A. Bennett¹, D. Primo², S. Sapia³, S. Lago⁴, M. Matoses⁵, C. Tudela⁶, E. Arroyo⁷, A. Espinosa⁸, P. Hernández⁹, H. López², W. C. Jackson¹, J. Gorrochategui¹, M. Alcalá¹, M. Ortiz¹, M. González¹, A. Orfao¹⁰, L. Caveda³, J. Ballesteros³
 Vivia Biotech, ¹Málaga, ²Salamanca, ³Madrid, ⁴Hospital Regional Universitario Carlos Haya, ⁵Málaga, ⁶Hospital Clínico Universitario de Salamanca, ⁷Centro de Investigación del Cáncer, Servicio General de Citometría, Universidad de Salamanca

Objetivos: Identificar fármacos existentes no citotóxicos que induzcan apoptosis selectivamente en células malignas de pacientes, replicando el éxito obtenido en LLC donde se ha identificado un candidato a ensayos clínicos en otras hemopatías malignas. Para ello, proponemos una tecnología pionera denominada ExviTech capaz de evaluar la actividad de unos 2.000 fármacos aprobados por día en muestras de pacientes (ex vivo).

Métodos: Las muestras en heparina se obtuvieron de varios hospitales españoles, previo consentimiento informado, incubándose en su totalidad (incluyendo serie roja y plasma) con los fármacos a una concentración final de 30 μ M durante 24h a 37 °C y 5% de CO₂. Posteriormente, las muestras se procesaron mediante técnicas convencionales de citometría de flujo, añadiendo el marcador de apoptosis Annexina V-FITC con una combinación de anticuerpos que permitan la identificación de las células patológicas. Posteriormente, el contenido de cada pocillo se transfirió mediante un sistema automatizado al citómetro de flujo (Cyan ADP).

Resultados: De los 2000 compuestos analizados en 24 muestras de pacientes, identificamos 3 fármacos no citotóxicos de la misma familia farmacológica, con un alto perfil de seguridad administrados a millones de personas durante años (Vivia 007, 008 y 009). Estos 3 fármacos fueron capaces de inducir apoptosis en prácticamente todas las células neoplásicas (>80%) en casi todas las muestras de pacientes (>80%) y en una proporción superior a los fármacos tradicionales en hemopatías de célula B como LLC, MM, LLA, y LNH, incluso en pacientes con mutaciones o deleciones de p53. Se seleccionó Vivia009 por su mayor seguridad, validado en 65 muestras con un EC50=18 μ M y una cinética de acción más rápida que los fármacos actuales. Además, el metabolismo mostró igual actividad pro-apoptótica que Vivia009, mejorando un más su perfil farmacocinético. Una nueva formulación de Vivia009 más efectiva se evaluara en ensayos clínicos entre 2010-2011.

Conclusiones: Estos resultados demuestran el potencial de nuestra plataforma tecnológica Exvitech como modelo de aproximación en la búsqueda de nuevos usos para fármacos existentes, testando directamente muestras de pacientes con hemopatías malignas. Así, hemos sido capaces de identificar un candidato no citotóxico con un excelente perfil de seguridad que elimina selectivamente las células neoplásicas de tipo B con igual eficacia y mayor rapidez que los fármacos citotóxicos aprobados. Vivia está estableciendo colaboraciones con hematólogos en otras hemopatías malignas que nos permitan juntos identificar este tipo de candidatos no citotóxicos.

DESARROLLO DE UNA ESCALA DE COMORBILIDAD EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Pb-085

F. Carbonell, P. Giraldo, A. López, E. Ríos, N. Perulero, I. González-Grande, A.J. Castro-Gómez
 Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Fundamentos: El creciente impacto de la comorbilidad del paciente con LLC en la elección del tratamiento más adecuado, así como la existencia de diferentes estrategias terapéuticas disponibles, pone de manifiesto la necesidad de su evaluación de una forma estandarizada. El presente estudio pretende desarrollar una escala para evaluar el grado de comorbilidad en pacientes con LLC que pueda ser de utilidad al clínico para la elección del tratamiento óptimo.

Métodos: La escala de comorbilidad se desarrolló a partir de: 1) revisión de la literatura para evaluar la existencia de escalas y el contenido que una nueva escala debería incluir, 2) posición de consenso entre 5 expertos en LLC para determinar el contenido, formato y peso asignado a cada factor o comorbilidad, 3) estudio piloto con 10 pacientes para evaluar la aplicabilidad, y 4) reunión final de consenso.

Resultados: En ausencia de escalas específicas para LLC se desarrolló una escala estructurada en 3 partes. La primera parte, la Escala Vital Funcional, permite hacer una evaluación global del paciente que no se incluye en la puntuación global. La segunda parte, la Escala de Comorbilidad, consta de 11 comorbilidades, con pesos entre 0 y 2 en función del grado de relevancia o importancia que tiene dicha comorbilidad en la decisión terapéutica del paciente con LLC, a su vez cada una de ellas puntúa en términos de gravedad entre 0 (ausencia de la misma) y 2 (grave). Como comorbilidades con un peso de 2 puntos se incluye: insuficiencia renal, cardiopatías, broncopatía/EPOC, hepatopatía y hepatitis B o C; con un peso de 1 punto: HTA, tabaquismo y trastornos mentales; y con un peso de 0 puntos: neoplasia previa o actual, diabetes y obesidad. La puntuación global se obtiene de la suma del peso y gravedad de cada una de las comorbilidades, obteniendo una escala que oscila entre 0 (sin comorbilidad) y 54 (comorbilidad máxima). La tercera parte, Alerias LLC, es únicamente descriptiva e incluye la presencia de esplenectomía e hipogammaglobulinemia y fármacos concomitantes con posible interacción o toxicidad potenciada.

Conclusiones: La escala de comorbilidad podría servir de ayuda al clínico en la elección del tratamiento óptimo para los pacientes con LLC. Es necesaria la realización de estudios posteriores dirigidos a evaluar los beneficios que la escala puede aportar en el manejo de pacientes con LLC.

TAMAÑO RELATIVO DE LA CLONA COMO MARCADOR DE AGRESIVIDAD FRENTE A LA CONCENTRACIÓN ABSOLUTA EN LA LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES T

Pb-084

J.M. Torregrosa, E. López, H. Cano, A. González Serna, A. Jerez, M.ªM. Osma, E.J. Ortuño, V. Vicente
 Servicio de Hematología y Oncología Clínica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Fundamentos: La OMS define la LLGG como un desorden clonal caracterizado por la persistencia de entre 2.000 y 20.000 $\times 10^9$ linfocitos grandes granulares en sangre periférica. Hemos pretendido determinar la relevancia clínica de la concentración absoluta frente al tamaño relativo de la población linfocitaria anómala, así como describir las características clínicas e inmunofenotípicas de nuestra serie de pacientes con LLGG.

Métodos: Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados entre enero de 2001 y abril de 2010. Las comparaciones entre variables se realizaron mediante el test de χ^2 y Mann-Whitney. Las variables continuas se expresan como mediana (P25-P75) al no ajustarse a la normalidad. Las variables categóricas se expresan como porcentajes.

Resultados: Nuestra serie muestra una distribución similar de sexos, una mediana de edad de 58 años (47-72) y una mediana de seguimiento de 34 meses (15-54). El 75% de los pacientes siguieron un curso indolente, sin requerir tratamiento específico. Al diagnóstico, la concentración mediana de linfocitos anómalos en sangre periférica fue de 2835 $\times 10^9/L$ (1285-4839) y la mediana de porcentaje del 25% (10-47.5). La presencia de síntomas relacionados con la enfermedad o su aparición durante el curso de la misma sólo mostró relación con un mayor porcentaje de linfocitos anómalos en sangre periférica ($p=0.02$) y se observó una tendencia estadística en aquellos pacientes con expresión de CD56 ($p=0.06$). A resaltar: los dos pacientes que han recibido más de una línea de tratamiento debutaron con concentraciones absolutas de linfocitos anómalos de 840 y 2060 $\times 10^9/L$. El 60% de los pacientes presentaban un fenotipo de célula T citotóxica efectora (CD3+/CD8+/CD57+) y el 30% un fenotipo "atípico" (CD4-/CD8+/CD57-, n=5; CD4+/CD8±, n=2; CD4-/CD8, n=1; CD4+/CD8+, n=1). El 36% de los pacientes presentaban algún tipo de alteración de la inmunidad (factor reumatoide positivo, antiDNA, ANA, hipergammaglobulinemia, componente monoclonal sérico) y 3 pacientes, un diagnóstico de certeza de artritis reumatoide.

Conclusión: La proporción que representa la población anómala frente al resto de células nucleadas en sangre periférica emerge como principal marcador de agresividad en las LLGG frente a la concentración absoluta de linfocitos anómalos. En nuestra opinión la definición clásica de LLGG como una expansión anormal de linfocitos T con fenotipo efector debe ser reconsiderada ya que probablemente abarque un espectro complejo de diferentes entidades clínicas y biológicas.

EXPERIENCIA DE BENDAMUSTINA-RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LNH INDOLENTES Y LLC REFRACTARIOS O EN RECAÍDA

Pb-086

D. de Miguel Lorente, N. Golbano, M. Díaz Morfá, I. López San Román, D. Morales, J. Arbeteta, B. Pinedo
 Hospital Universitario de Guadalajara

Justificación: Se han comunicado resultados prometedores en distintos estudios que han evaluado la combinación de bendamustina y rituximab (B-R) en pacientes con LNH indolentes o del manto en recaída o refractarios.

Pacientes: Hemos evaluado el papel de la combinación de B-R en 9 pacientes desde enero de 2009. El esquema de tratamiento recibido fue: Rituximab 375 mg/m² (día 1) junto con bendamustina 90-100 mg/m² en infusión de 1 hora (días 1+2) cada 28 días, durante un máximo de 6 ciclos. El rango de edad de los pacientes osciló entre 56-86 (con una mediana de 68.3 años). La mayoría de los pacientes (78%) fueron tratados en estadios avanzados (III-IV). La histología fue la siguiente: LNH MALT 11.1%, LNH manto de bajo grado 33.3%, LLCL/LNH linfocítico 44.4%, LNH folicular grado 2, 11.1%.

Todos los pacientes habían recaído, y estaban politratados, con una mediana de ciclos previos de 3, incluyendo regímenes de quimioterapia que contenían antraciclina (n=5) y análogos de las purinas (n=6). En todos los casos, los pacientes habían recibido rituximab en los ciclos anteriores.

Resultados: De los 9 pacientes registrados, tres de ellos continúan en tratamiento, y todavía no son evaluables.

Se administraron una mediana de 5 ciclos (2-6 rango). En el momento de la evaluación, mayo de 2010, la mediana de tiempo de seguimiento era de 7,6 meses (2-16). El porcentaje de respuesta global de los pacientes tratados con B-R fue del 100%, siendo las RC del 33%, y las RP del 67%. Un paciente progresó a los 3 meses de tratamiento, pero sólo había completado tres ciclos por citopenias prolongadas. Todos los pacientes están vivos. La toxicidad hematológica observada con mayor frecuencia, fue la neutropenia grado 3+4. Se administraron 39 ciclos de bendamustina, de manera ambulatoria, preciso ingreso hospitalario en el 20.1% de los ciclos administrados. Las causas de ingreso hospitalario fueron las siguientes: 1 episodio de neutropenia febril, 3 bacteriemias (1 por Stenotrofomona maltophilia, 2 por Staf. epidermidis), 1 caso por neumonía por neumococo, 2 pacientes por infección respiratoria de vías bajas, 1 paciente por un Zoster en la rama del trigémino, y un caso de diarrea por CMV. El régimen de B-R fue bien tolerado, como se evidencia por el bajo número de complicaciones infecciosas y estomatitis. Observamos en un paciente una reacción cutánea eritematosa relacionada con el fármaco.

Conclusiones: La combinación de bendamustina +rituximab en pacientes multi-tratados con LNH indolentes en recaída/refractarios, tiene un perfil de tolerabilidad excelente, con escasos ingresos en estos pacientes tan frágiles.

EFFECTIVIDAD DE CITARABINA LIPOSOMAL INTRATECAL EN EL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN MENINGEA EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B NO TRANSFORMADA Y EN TRANSFORMACIÓN (SÍNDROME DE RICHTER)
Pb-087

J.M. Calvo-Villas¹, J.A. Fernández², I. de la Fuente³, A.C. Godoy⁴, M.ªC. Mateos⁵, C. Poderós⁶
¹Hospital Der. José Molina Orosa. Arrecife (Lanzarote). ²Hospital Universitario de San Juan. Alicante.
³Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁴Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁵Hospital Virgen del Camino. Pamplona ⁶Hospital Xeral Cies. Vigo (Pontevedra)

Introducción: La formulación liposomal de citarabina (CL) de liberación prolongada ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la meningitis leucémica y linfomatosa, sin embargo, sólo existen casos aislados de su utilización intratecal para el tratamiento de la infiltración neuromeningea en la leucemia linfática crónica B (LLC-B) o en la LLC-B en transformación (síndrome de Richter) (SR). Se ha diseñado un estudio retrospectivo multicéntrico para evaluar las respuestas obtenidas en pacientes diagnosticados de LLC-B o de SR e infiltración neuromeningea que reciben tratamiento intratecal con este fármaco.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo de pacientes (pts) de 7 centros españoles diagnosticados de meningitis leucémica por LLC-B o SR durante el periodo octubre/05 y febrero/09. El diagnóstico se realizó por citología del LCR o por citofluorometría (CFM) del líquido cefalorraquídeo (LCR) centralizado en un laboratorio de referencia. Todos los casos se evaluaron por respuesta citológica del LCR y de los síntomas neurológicos. La toxicidad se valoró según los criterios del National Cancer Institute. La negativización del LCR se definió como la conversión de un LCR positivo analizado por citología o por CFM a negativo. Los pacientes recibieron tratamiento intratecal con 50 mg de CL cada 2 o 4 semanas.

Resultados: Se han identificado 7 pts (edad mediana 66 años (límites 44-81); 3 mujeres) diagnosticados de LLC-B (4 pts) o de SR (3 pts) e infiltración neuromeningea tratados con CL intratecal. Un pte recibió radioterapia craneal, tres quimioterapia sistémica con altas dosis de metotrexate y citarabina y los 4 restantes esquemas habituales de quimioterapia sistémica en cada centro para la LLC-B o el SR. La mediana de administraciones intratecales fue de 5 (2-9) con un total de 37 dosis. 4 pacientes negativizaron el LCR tras la primera dosis y los otros 3 tras como máximo 2 dosis adicionales. Cinco pts consiguieron respuesta neurológica completa y 2 mejoría de los síntomas neurológicos. Con una mediana de seguimiento de 12 meses (1-18), tres pacientes mantenían una respuesta hematológica y neurológica, mientras que 4 murieron de infección (2) o de progresión de la enfermedad oncohematológica (2), sin evidencia de recaída neurológica. Dos pts presentaron cefalea leve con la inyección intratecal de la citarabina liposomal.

Conclusión: Los resultados de este estudio retrospectivo sugieren que la citarabina liposomal intratecal es eficaz y bien tolerada para tratar la infiltración neuromeningea en la LLC-B y el SR. Estos resultados preliminares requieren un mayor seguimiento de los pacientes y su confirmación en estudios prospectivos.

LINFOMA B DE CÉLULA GRANDE INTRAVASCULAR: A PROPOSITO DE UN CASO
Pb-088

T.J. González-López, M.B. Vidriales, M.D. Caballero, J.F. San Miguel
 Servicio de Hematología.
 Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Fundamentos: El linfoma B de célula grande intravascular es un subtipo raro de linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) caracterizado por la presencia de células linfomatosas a nivel de la luz de pequeños vasos, generalmente capilares. Son neoplasias poco prevalentes que ocurren en adultos. No se han descrito otros datos epidemiológicos. Suele afectar diversas áreas extracraniales al diagnóstico: SNC, piel, pulmones, riñones, glándulas adrenales, MO.

La clínica que causan estos tumores es variable: placas o nódulos cutáneos, demencia o síntomas focales neurológicos, síndrome nefrótico, pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune, CID...; 9% de los pacientes debutan con síntomas B. Presentan un carácter extremadamente agresivo, con respuesta pobre a la quimioterapia (QT). Son linfomas de mal pronóstico debido en parte al retraso diagnóstico.

Caso clínico: Varón de 61 años ingresa por clínica de disminución de fuerza en extremidades inferiores, afectación del estado general, fiebre, hepatoesplenomegalia y elevación de LDH. Como antecedentes refiere clínica de 3 meses de evolución de deterioro del estado general y presencia de síntomas B.

La clínica neurológica al ingreso consiste en paraparesia con hipotonía. No presenta signos de 2.ª neurona pero sí alteración de esfínteres. A la semana desarrolla un nivel sensitivo a nivel de D9 con clínica de hemibalismo y deterioro del nivel de conciencia (Glasgow 4). De forma paralela el paciente presenta una trombopenia marcada debida a una linfocitosis hemofagocítica secundaria. Tras diversos estudios se confirma Linfoma No Hodgkin difuso de Célula Grande intravascular de nuevo diagnóstico (con afectación hepática y a nivel de Sistema nervioso central) (CD20+, CD79a+, CD10-, CD3-, CD5-, MUM+, MIB.1: moderado) tras realización de biopsia hepática.

Se inicia QT según protocolo R-CHOP, 3 ciclos (último: 1/5/2009). Se asocia tratamiento coadyuvante con manitol y dexametasona con escasa mejoría neurológica. En TAC de reevaluación (tras 3 ciclos de QT) se observan opacidades múltiples a nivel pulmonar compatibles con TEP, por lo que inicia heparina de bajo peso molecular. No se describe afectación hepática ni esplenica. Dos días más tarde el paciente presenta un nuevo episodio embólico pulmonar que no remonta con el tratamiento habitual. Se decide no realizar medidas agresivas adicionales. El paciente es éxitus en pocas horas.

Conclusión: Nuestro caso presenta afectación hepática y del SNC siendo la causa de la muerte un TEP grave. La extrema severidad de esta enfermedad se refleja en la escasa respuesta a la QT a nivel de SNC. El retraso diagnóstico de estas entidades contribuye a su pronóstico desfavorable.

TRATAMIENTO DE LINFOMAS CEREBRALES REFRACTARIOS. A PROPOSITO DE DOS CASOS
Pb-089

L. Medina Marrero, M. Bourgeois García, F.J. Díaz Gálvez,
 A. García de Coca
 Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Objetivos: 1) Revisión tratamientos actuales para linfomas cerebrales refractarios a primera línea. 2) Revisión de dos casos.

Introducción: El linfoma cerebral primario es un LNH agresivo que se origina en el cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal sin evidencia de linfoma en otra localización en el momento del diagnóstico.

Caso 1: Mujer 25 años que ingresa por vértigo y nistagmus. En RMN se objetiva masa sólida subependimaria intraventricular en pedúnculo cerebeloso. Informe AP: proceso inflamatorio resuelto. Cuatro años después ingresa por hidrocefalia asimétrica con cefalea y nistagmus. Se realiza intervención quirúrgica para colocación de drenaje ventricular externo, remitiendo la sintomatología. La exploración adenopatía laterocervical derecha de 0.5 cm, La MO no estaba infiltrada y fenotipo y citogenética resultaron negativos. En la biopsia ganglionar fenotipo positivo CD20, CD79a, bcl-2, bcl-6, PAX5, IgC y cadenas ligeras kappa. Existe expresión de p53 en más del 80%, concluyéndose LNHDCGB variante anaplásica. Tratamiento con R-HyperCVADx3 y altas dosis de Metotrexato-Ara-C con terapia intratecal con Depocite. A los tres meses progresión clínica y en RMN. Paso a esquema BAM del GEL-TAMO. Tras primer ciclo reaparece progresión con cefalea y aumento de tamaño de masas en TAC. Se administra radioterapia urgente y tratamiento con topotecan x4 presentando mejoría clínica. Actualmente en tratamiento con temozolamida.

Caso 2: Varón de 39 años VIH+ ingresa en neurología por mareo, fotoropias y pérdida de campo visual superior izquierdo de un mes de evolución. RMN: múltiples lesiones diseminadas. Se realizó entonces biopsia de la lesión occipital y se inicia tratamiento con dexametasona. AP: LNHDCGB, variante centroblastica, ALK-negativo. Estudio de MO y LCR sin alteraciones. Tratamiento con metotrexato a altas dosis (x6) y terapia intratecal. En la RNM de reevaluación incremento en tamaño y número de las lesiones descritas al diagnóstico. Pasa a tratamiento con Rituximab y Topotecan (x6) y triple intratecal con metotrexato, citarabina e hidrocortisona (3 ciclos) con buena respuesta parcial. Posteriormente se aplicó radioterapia holocraneal obteniendo respuesta completa.

Conclusiones: Las lagunas referentes a la etiopatogenia de esta entidad dificultan el desarrollo de nuevas terapias efectivas. El tratamiento con radioterapia, metotrexate y citarabina a altas dosis, así como la terapia intratecal son el tratamiento de referencia, pero limitado por su toxicidad. Destacar la importancia de nuevas agentes quimioterápicos como topotecan y temozolamida.

LINFOMAS

MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LNH FOLICULARES TRAS PRIMERA LÍNEA DE INMUNOQUIMIOTERAPIA: EXPERIENCIA DE USO COMPASIVO EN EL HOSPITAL DE JEREZ

Pb-090

M.ªD. Madrigal, M.ªJ. Ramírez, R. Saldaña, C. Blázquez, V. Rubio, S. Garzón
Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz

Introducción: El linfoma folicular (LF) se caracteriza por respuesta inicial al tratamiento que está generalmente seguida de recidiva y progresión, de ahí la importancia de ofrecer remisiones lo más duraderas posibles.

Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad del protocolo de uso compasivo aprobado en nuestro centro sobre mantenimiento con rituximab en LF tras tratamiento de primera línea con inmunoterapia, a la espera de los resultados del estudio PRIMA.

Material y métodos: Desde junio 2006 hasta mayo del 2010 se incluyeron 12 pacientes con LF grado 1-2, (H/M: 5/7), edad mediana de 55 años (36-72) que al diagnóstico presentaban alguna de las siguientes características: Estadio avanzado (III-IV), FLIPI de intermedio-alto riesgo, alta masa tumoral o respuesta parcial (RP) tras tratamiento de inducción. Los 12 pacientes habían recibido inmunoterapia de inducción habiendo alcanzado tras la misma, por PET: 4 respuesta completa (RC), 6 muy buena respuesta parcial (MBRP) y 2 respuesta parcial (RP). Una vez alcanzada RC por PET el seguimiento se hacía con TAC. El esquema propuesto fue Rituximab 375 mg/m² i.v cada 3 meses durante 2 años, iniciándose a los 3 meses de finalizada la inmunoterapia. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Resultados: Hasta la fecha actual el 58.3% de los pacientes (n=7) han completado los 2 años de mantenimiento (8 ciclos de Rituximab). De los 4 pacientes en RC tras la mantienen y uno ha recaído tras el sexto ciclo pero sin necesidad de retratamiento aún por presentar baja masa tumoral. Tanto los 6 pacientes en MBRP, como los 2 en RP al inicio del mantenimiento han alcanzado RC, teniendo que haberse suspendido en 2 pacientes tras 5.º y 6.º ciclo respectivamente por neumonía de la comunidad e infección respiratoria de evolución tórpida. A pesar de la suspensión del tratamiento los pacientes mejoraron su grado de respuesta y la siguen manteniendo. La mediana de seguimiento es de 30 meses (7-48). El número de ciclos necesarios para alcanzar esta RC ha sido entre 2 y 6 ciclos con una mediana de 2.5.

Conclusiones: 1. En un grupo de pacientes con factores de alto riesgo de progresión el mantenimiento con Rituximab mejora con el tiempo la calidad de las respuesta inicial, pasando de RP a RC, y además el 91.6% de los pacientes la mantienen con una mediana de seguimiento de 30 meses. 2. Se trata de una terapia ambulatoria espaciada en el tiempo y con una toxicidad asumible, que permite mantener la calidad de vida. 3. Aún es necesario un seguimiento más prolongado y una población mayor para definir qué pacientes se benefician más del mantenimiento, y si son necesarios esquemas prolongados, ya que la mejor respuesta se obtiene con una mediana de 2.5 ciclos.

EL LINFOMA NO HODGKIN T: DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA CLÍNICA DEL HOSPITAL MDAIE Y VALORACIÓN DE LA IMPLICACIÓN DEL RESULTADO DEL PET-TAC PRECOZ EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

Pb-092

R. de Oña¹, A. de la Fuente¹, R. Iglesias¹, M. Estévez², S. Solórzano¹, C. Moreno¹, A. Martínez³, J. Fernández de Velasco⁴, J.F. García⁵, J.F. Tomás⁶
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital MD Anderson Internacional España. Madrid

El LNH-T es una entidad de baja incidencia, evolución agresiva y mal pronóstico. Hasta hoy, el tto estándar no ha mejorado los resultados de supervivencia en relación con LNH-B agresivo. El PET-TAC ha demostrado eficacia como herramienta de valor pronóstico en el seguimiento del linfoma agresivo.

Objetivos: revisamos retrospectivamente las ccas de los ptes con LNH T, tratamientos requeridos y efectividad. Además valoramos el resultado del PET-TAC precoz en relación con la situación clínica del pte al cierre del estudio.

Pacientes y métodos: a partir del registro de Anatomía Patológica obtenemos la incidencia del dgco de LNH-T en el MDAIE. Revisamos historial clínico de ptes con dgco histológico confirmado de LNH T (al debut o en recaída) durante el periodo Enero/05-Abril/010. Se excluyen diagnósticos de LNH-T cutáneo y linfoma linfoblástico T. Se recogen al diagnóstico: ccas clínicas, estadio, IPI, BMO+ y pruebas de imagen. Revisamos líneas de ttos administrados y evaluamos respuesta por PET-TAC según protocolo del centro para LNH según criterios revisados de IWC.

Resultados: desde Enero/05 a abril/010, se confirmó histología de LNH-T en 16 ptes. Son 2.º opinión histológica 2 ptes (1LCTP, 1LNH-T con enoperatía). En el resto, realizamos quimioTx desde debut (10 ptes) y en 4 ptes tras 1.º recaída. Diagnóstico histológico (WHO): AIL: 6/14 (43%); Anaplásico-T ALK+ 4/14(28,5%), LCTP 3/14(21%), Anaplásico-T ALK- 1 pct. Ccas clínicas: edad mediana (rango): 61 (35-76). Sexo VH: 6/8. Estadio III/IV: 11 (78,5%); y síntomas B 7/14 (50%). Infiltración extranodal 5 ptes; LDH anormal 9/14 (64%). Distribución por IPI (3/4): 4/6 (IPI ≥ 3: 71,4%). BMO+ 4/14. Tratamientos: 1.º línea tipo CHOP; 13 (92,8%), 1 recibe CVP por FEVI <35%; se asoció Rituximab en 1.º línea a 4 ptes con AIL. TASPE 6/14. Otros ttos: ESHAP: 3/GE-MOX: 7/ICE 2/Campath 4/veldace 2. La media de líneas de ttos realizados son 2,8 meses (1-5). Con un seguimiento medio de 22,5m (4-52) obtenemos una SG media de 11,3m (4-24) y una SLP de 7,7m (1-22). Al cierre de este estudio 4 ptes están vivos y en RC (SG de éstos ptes: 15, 13, 6 y 4 meses). 10 ptes son Exitus (71,4%)-por progresión 6 y por complicaciones 4 ptes-. En relación con el PET-TAC precoz, 7 ptes presentaron RC metabólica (4 están vivos, en RC y 3 han fallecido). Todos los ptes con PET-TAC precoz en RP han fallecido.

Conclusión: Ésta pequeña serie reproduce la evolución natural de una entidad de mal pronóstico con el tto actual. La ausencia de RC en el PET-TAC precoz establece un pronóstico clínico infausto. Resulta imprescindible la investigación de nuevas drogas y la disponibilidad real de ensayos clínicos para nuestros ptes.

ESTUDIO DE UNA SERIE DE 14 PACIENTES CON LNH DCG Y VIH. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y DE SUPERVIVENCIA

Pb-091

C. Rodríguez¹, K. Quiroz², D. Aguiar³, J.M. Calvo Villas⁴, M. Tapia⁵, J.D. González San Miguel⁶, Y. Ramos⁷, S. Fumero⁸, H. Lizardo⁹, A. Suárez², S. Jiménez², C. Campo¹, T. Molero¹

¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ³Servicio de Hematología. Hospital José Melina Orosa. Lanzarote. ⁴Servicio de Hematología. Hospital General de La Palma. ⁵Servicio de Hematología. Hospital Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. ⁶Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: Los tumores malignos son una de las complicaciones más importantes de la infección por el VIH siendo algunos entidades diagnósticas de sida. Entre la patología de estirpe linfóide destaca como más frecuente el LNH Difuso de células grandes (LNH DCG). La introducción del tratamiento antirretroviral ha mejorado la respuesta al tratamiento quimioterápico.

Objetivos: Análisis descriptivo de las características de un grupo de pacientes afectados de LNH DCG y VIH: Estado inmunológico al diagnóstico, respuesta al tratamiento, toxicidad a quimioterapia y supervivencia global.

Materiales y métodos: Se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de LNH DCG e infección por VIH, que recibieron tratamiento quimioterápico entre los años 2005 y 2010 (edad media: 49 años, Moda IPI: 2), y tratamiento antirretroviral.

Para el grupo control, se seleccionaron 36 pacientes con diagnóstico de LNH DCG que recibieron tratamiento en el Servicio Hematología Hospital Dr. Negrín entre los años 2005-2009 (edad media: 63 años, Moda IPI: 2).

Resultados: Dos pacientes (14%) presentaban carga viral indetectable al momento del diagnóstico de LNH, siendo la Media: 286000 copias/ml y la Mediana 97000 copias/ml.

El estado inmunológico (cifra CD4), solo dos pacientes (14%) presentaban mas de 500 cel/ml al diagnóstico, por un 71% con <200 cel/mm³. La tasa de respuesta a primera línea quimioterapia (R-CHOP), fue del 78% (grupo VIH) por 85% (grupo control) sin diferencias estadísticamente significativas. Fue necesario ajuste de dosis por toxicidad hematológica en el 28% grupo VIH, y recibieron transfusión de concentrados de hemáties (CH) el 57% de los pacientes por 25% del grupo control. En cuanto a supervivencia, a los dos años fueron del 75% (VIH) y del 89% (control) y a los 5 años del 56% (VIH) y del 72% (control), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: 1) No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuesta al tratamiento de primera línea (78% vs. 85%) y supervivencia global a los 2 y 5 años, si bien existe tendencia a favor del grupo control (56% vs. 72%), pero por escaso tamaño muestral no pudo ser verificada. 2) La mayoría de los pacientes (71%) presentaban inmunodepresión severa con recuentos de CD4 <200 cel/mm³ al momento del diagnóstico del LNH. 3) El tiempo entre el diagnóstico de VIH y el de LNH fue muy variable, con una media de 39 meses, y un rango que osciló entre 0 y 214 meses. 4) Tendencia a mayor toxicidad en el grupo VIH, con aumento de las necesidades transfusionales (57% por 25%) y de ajuste de dosis por quimioterapia (28% grupo VIH) si bien no pueden ser confirmadas estadísticamente por escasa muestra.

PROFILAXIS DEL SNC EN PACIENTES CON LNH LINFOBLÁSTICO Y BURKITT. EFICACIA DE CITARABINA LIPOSOMAL EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO

Pb-093

A. de la Fuente¹, J. Peñalver², M. Olave³, I. de la Fuente⁴, C. Panizo⁵, C. Grande⁶, R. del Campo⁷, P. Miralles⁸, J.A. García Marco⁹, J.F. Tomás¹⁰

¹MD Anderson Internacional España. ²Hospital Universitario Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón (Madrid). ³Hospital Clínico. Zaragoza. ⁴Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁵Clinica Universidad de Navarra. Pamplona. ⁶Hospital Universitario "de Octubre". Madrid. ⁷Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ⁸Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁹Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda (Madrid)

Introducción: El riesgo de afectación leptomenígea en pacientes (ptes) diagnosticados de linfoma no Hodgkin (LNH) muy agresivo supera el 35%, siendo una complicación habitualmente temprana y de pésimo pronóstico. Depocyt es una formulación liposomal de citarabina (CL) que ha demostrado mayor efectividad frente a citarabina convencional en el tratamiento de meningitis linfomatosa (ML). Estudios retrospectivos han comunicado que la realización de profilaxis de ML en pacientes diagnosticados de LNHB agresivo con cl intratecal es efectiva y segura.

Objetivos: Como objetivo principal se evalúa la efectividad de CL como profilaxis de la recaída leptomenígea en LNH muy agresivos, definida como tasa de incidencia de ML. Como objetivo secundario, la tolerancia y seguridad de la administración de CL intratecal en profilaxis (según escala CTC/AE de NCI).

Pacientes y métodos: realizamos un análisis retrospectivo, en 9 hospitales españoles, de la historia clínica de pacientes diagnosticados de LNH linfoblástico y linfoma Burkitt, que iniciaron tratamiento sistémico y profilaxis con CL entre marzo de 2007 y junio de 2009. Se han recogido datos demográficos, diagnóstico histológico, tratamiento sistémico, pauta de administración de CL y efectos adversos relacionados.

Resultados: 13 pacientes son analizados: 7 LNH linfoblásticos y 6 linfomas Burkitt. Edad media: 39 ± 16 años (rango: 20-73). Sexo: V/F 12/1. Estadio IV de Ann Arbor: 8 ptes (62%). Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico basado en alquilantes, 10 ptes (77%) recibieron esquemas que incluían altas dosis de Ara-c y MTX. Se administraron un total de 45 dosis de 50 mg de CL intratecal, con una media de 3,46 ± 1,66 administraciones por paciente. Efectividad: con una mediana de seguimiento de 16 meses ningún paciente ha desarrollado ML, 8 pacientes están vivos y en remisión completa y 5 han sido exitus: 2 por infección fúngica y sepsis y 3 por progresión sistémica. Tolerancia y seguridad: todos los pacientes realizaron profilaxis de aracnoiditis química, registrándose 4 casos de cefalea: dos casos grado 1 y dos casos grado 2, todos ellos reversibles.

Conclusiones: Este estudio, con una mediana de seguimiento de 16 meses y ningún caso de ML, muestra que la profilaxis mediante CL en ptes con muy alto riesgo de ML es efectiva y bien tolerada. Consideramos necesaria la prolongación del seguimiento para confirmar estos resultados.

LINFOMA BALT: UNA RAREZA DIAGNÓSTICA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Pb-094

P. González Sierra, M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, M.J. Martínez Quesada, J.A. López López, M.S. Durán Nieto, A. Alcalá Muñoz
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: Los Síndromes Linfoproliferativos clasificados como Linfoma de bajo grado asociado a tejido linfóide de la mucosa (MALT) pueden afectar a cualquier territorio extranodal incluido el pulmón. El Linfoma Primario del Pulmón o Linfoma asociado a mucosa bronquial (BALT) representa el 3.6% de todos los linfomas extranodales y un 0.4% de los linfomas No-Hodgkin. El Linfoma BALT afecta predominantemente a pacientes de 60 años, con mayor predisposición en hombres. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos inicialmente. Aún así, pueden presentar síntomas pulmonares inespecíficos como tos, dolor torácico y disnea. Dado su curso indolente, se plantea una estrategia terapéutica conservadora basada en la quimioterapia con escasa toxicidad tipo CHOP, la inmunoterapia con anti-CD20 o la radioinmunoterapia, reservando la resección quirúrgica para estadios muy localizados.

Caso clínico: Dos pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma BALT por biopsia de nódulo pulmonar solitario (estadio IIE de Ann Arbor modificado por Ferraro) en el caso de una mujer de 50 años (caso 1) sin comorbilidades asociadas y por biopsia pleural en el caso de un hombre de 64 años (caso 2) con múltiples nódulos pulmonares en ambos campos pulmonares, derrame pleural derecho y afectación esplénica (estadio IVE). El inmunofenotipo en ambos casos ha sido CD20, CD79a y bcl-2 positivo débil con negatividad marcada para CD5, CD10 y bcl-6. En ninguno de los casos existió afectación medular. El cariotipo de médula ósea por citogenética convencional ha sido normal. Los valores de Beta-2-microglobulina fueron de 1376.2 ug/L en el caso 1, siendo de 3278.9 ug/L en el caso 2. Las serologías virales y los test de aliento de *Helicobacter Pylori* han sido negativos.

En ambos casos, se inició tratamiento de quimioterapia según esquema R-CHOP. En el caso 1, la valoración tras los tres primeros ciclos reveló una reducción importante del nódulo pulmonar, constatándose respuesta parcial. Tras 6 ciclos no se consiguió aumentar la calidad de la respuesta manteniendo una masa residual, confirmando la persistencia de la enfermedad por una nueva biopsia. Se planteó resección quirúrgica de la lesión, no siendo ésta posible, por ser la lesión irrecesable por su situación anatómica. Por tanto, se ha programado quimioterapia de rescate tipo R-ESHAP, con posterior consolidación con trasplante autólogo de médula ósea. En el caso 2, tras recibir los tres primeros ciclos de quimioterapia se constató progresión de la enfermedad, por lo que se inició quimioterapia de rescate con R-ESHAP, estando actualmente recibiendo el 2.º ciclo.

R-MINE COMO TRATAMIENTO DE RESCATE PARA PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON LINFOMA NO HODGKIN REFRACTARIOS O EN RECAÍDA

Pb-096

I. Oiarzabal, E. Pérez Persona, B. Moreno-Gusmao, C. Menchaca, A. Mendizábal, M. Ardanaz, J. Guinea
Hospital Txagorritxu. Vitoria/Gasteiz

Introducción: El pronóstico de los pacientes de edad avanzada con LNH en recaída o refractarios a primera línea de tratamiento es adverso, en parte debida a que presentan mayor riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento quimioterápico y la imposibilidad de la realización de un trasplante autólogo.

Objetivos: Revisar la respuesta al tratamiento con el esquema R-MINE (rituximab: 375 mg/m²; mitoxantrone: 8 mg/m²; ifosfamida: 4 g/m²; etopósido: 195 mg/m²; MESNA: 4 mg/m²) en pacientes de edad avanzada refractarios o en recaída de linfoma no Hodgkin no candidatos a trasplante autólogo.

Resultados: Se incluyeron un total de 22 pacientes (14 linfomas de alto grado), con una mediana de edad de 71 años (62-84). El 30% de los pacientes habían sido refractarios a primera línea. Al analizar las respuestas al R-MINE se obtuvieron: RC: 55% (12 pacientes), RP: 14% (3), 4% EE (1) 27% de progresiones (6 pacientes). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 20 meses para los individuos que alcanzaron RC vs. 4 meses para los que alcanzaron.

Conclusiones: El esquema R-MINE presenta un esquema de toxicidad aceptable para pacientes de edad avanzada. Representa una opción para pacientes con LNH en recaída tras haber alcanzado RC tras una primera línea de tratamiento. Sin embargo, sería necesario encontrar esquemas más efectivos para los individuos refractarios a primera línea.

LINFOMA NO HODGKIN FOLICULAR GRADO 1 Y 2, Y LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: EXPERIENCIA CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pb-095

M. Pizarro, E. Lavilla, J. Arias, A. de Andrés, M. Varela, A. Palomo, M.A. González
Servicio de Hematología. Hospital Xeral-Calde. Lugo

Introducción: Los linfomas no Hodgkin foliculares (LF) y del manto (LM) cursan con recaídas sucesivas, por lo que se utiliza el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) como intensificación para obtener un periodo libre de enfermedad más largo, y en algunos casos la curación.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 26 pacientes (p) con LF y LM sometidos a auto-TPH, los LF tras 1.ª progresión y los LM en 1.ª remisión completa (RC). Estadística: SPSS 15.0 para Windows y curvas de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) mediante Kaplan-Meier.

Resultados: Pacientes: Edad 54,5 años (a) (23-69). Sexo: varón/mujer=17/9. Diagnóstico: LF: 15 p (grado I=5 y grado II=10); LM: 11 p. Tiempo diagnóstico-TASPE: 12 meses (m) (6-62). Tratamiento previo: Mediana de líneas 2 (1-4), una sola línea 19,2%; CHOP o similar en 1.ª línea 76,9%, con rituximab 30,8%; fludarabina 57%. Movilización: G-CSF: 12p; quimioterapia + G-CSF: 14p. Mediana de aféresis/p: 2,5 (1-9); 5p necesitaron 2 movilizaciones. Mediana de CD34/p: 5,14x10⁶/Kg (1,59-18,23); selección CD34 en 15p. TASPE: Estado pre-TASPE: 1.ª RC=12p, 2.ª RC=7p, 3.ª RC=2p y R Parcial=5 p. Acondicionamiento: BEAC o BEAM. Injerto: PMN>0,5x10⁹/L día +12 (9-17) y >1,5x10⁹/L día +13 (9-38); plaquetas >20x10⁹/L día +14 (11-40) y >50x10⁹/L día +20 (13-83). Mortalidad tóxica: 4p (15,4%), 3p > 60a; causas: 3p shock séptico y 1p hemorragia intracranial. Toxicidad: Bacteriemia 21p (80,8%) y FOD 3p (11,5%); cardiotoxicidad grado 3-4 en 3p (11,5%), todos con BEAC, y poliserositis severa en 2p.

Evolución: Con un seguimiento de 48 m (1-155), 16/26p están vivos (61,5%) y 11/22p han recaído (50%); 33,3% en LF y 70% en LM); la mediana de tiempo a la recaída es de 11 m (1-60). SG: LF 56,6 ± 27,6% a 3a, mediana no alcanzada; LM 81,8 ± 23,2% a 3a y una mediana de 82 m (51-133). SLE: LF 73,3 ± 26,4% a 3a; LM 36 ± 32,2% a 3a, con una mediana de 16 m (10-22). Las curvas de LF muestran fase de plateau a partir de 3,5a, pero no las de LM. La selección CD34 no influye en SLE ni SG.

Conclusiones: En nuestra experiencia y aunque la serie es corta, el TASPE en LF y LM es factible hasta edad avanzada, si bien con una toxicidad alta en pacientes > 60a; la cardiotoxicidad ha desaparecido desde que se abandonó el uso de ciclofosfamida en el acondicionamiento. En el LM los resultados son peores, habiendo recaído el 70% de los pacientes y con una SLE a 3 años del 36%, por lo que deben buscarse otras estrategias terapéuticas sobre todo en inducción. Por el contrario, en LF los resultados son muy buenos, estabilizándose la SG en el 55% y la SLE en el 61% a los 3,5a.

PAPEL DE *HELICOBACTER PYLORI* EN EL LINFOMA MALT OCULAR. REVISIÓN DE NUESTRA SERIE DE CASOS

Pb-097

S. Suárez Ordóñez, C. Maceira Quintás, J.A. Díaz Arias, J. Forteza Vila, E. Varela Ledo, J.L. Bello López
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Objetivos: Partiendo de un caso observado en nuestra área con diagnóstico concomitante de linfomas MALT gástrico y conjuntival que respondieron al tratamiento antibiótico erradicador frente *H. pylori*, revisamos en la literatura casos similares encontrando el artículo de un grupo de oftalmólogos coreanos que describían un 100% de material genético de este germen en 15 casos de linfoma MALT conjuntival. Establecimos la hipótesis de una relación causa-efecto entre la infección por *H. pylori* y el linfoma MALT conjuntival basada en la respuesta a la antibioterapia observada en nuestra paciente.

Material y métodos: Para apoyar nuestra hipótesis realizamos un estudio retrospectivo con material conservado en parafina de biopsias de diversos linfomas MALT gástricos y oculares para determinar mediante PCR en tiempo real la presencia de material genético de *H. pylori*.

Extracción de ADN: después de la desparafinación con xileno usamos el QIA amp DNA Mini Kit QIAGEN GMBH, D40724 Hilden. Como control de la amplificación se utilizó ADN de *Helicobacter pylori* obtenido de cultivo, tras lisis mecánica en MagNAlyser y extracción en MagNA Pure Compact.

PCR en tiempo real: amplificación de una región del gen ureC de *H.pylori* en Lig-Cycler 2.0 en 20 ul de la siguiente mezcla de reacción por capilar: 0,5 mM de cada primer (HP-FOR, 5'-TTA TCG GTA AAG ACA CCA GAA A-3', y HP-REV/5-ATC ACA GCG CAT GTC TTC-3') 2,4 mM de MgCl₂, 2ul de FastStart ADN Master SYBR-Green I y 10 ul de ADN obtenido de las muestras y del control. Todo ello siguiendo ciclos con tiempos y temperaturas establecidas.

Resultados: Nuestros resultados fueron 2 test negativos y 2 positivos entre las 4 muestras de linfoma gástrico y 5 negativos en las 5 muestras de linfoma ocular.

Conclusiones: Ante la discordancia observada entre nuestros resultados y los obtenidos por el grupo coreano revisamos el material y la metodología empleados encontrando una diferencia en los primers usados. Mientras el grupo de Lee había usado primers de la región vacA (vacA s1/2 y vacA m1/2) nosotros usamos primers de la región del gen ureC. Repetimos nuestro estudio usando los mismos primers que el grupo coreano obteniendo otra vez nuestros mismos resultados. Creemos que esta discordancia podría explicarse por la mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en la región asiática y las diferencias genéticas poblacionales haciendo que las dos muestras y por tanto los estudios no sean comparables entre sí.

No pudimos con este estudio apoyar nuestra hipótesis inicial de causalidad de *H. pylori* siendo precisos meta-análisis con mayor tamaño muestral y variables a analizar teniendo en cuenta las diferencias poblacionales.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS COMO TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES JÓVENES AFECTOS DE LINFOMA FOLICULAR: 14 AÑOS DE MEDIANA DE SEGUIMIENTO

Pb-098

N. García-Muñoz¹, S. Mercadal¹, E. Domingo-Doménech¹, F. Climent², A. Oliveira³, V. Romagosa⁴, E. González-Barca¹, A. Fernández de Sevilla¹
¹Departamentos de Hematología y Patología. Hospital Duran y Reynals (ICO). ²Hospital Universitario de Bellví. ³Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Fundamento: analizar la tasa de respuesta, supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE), toxicidad precoz y tardía en pacientes diagnosticados de LF tratados con TAPH como tratamiento de consolidación en primera línea.

Pacientes y métodos: 15 pacientes jóvenes (<60 años) diagnosticados de novo de un LF en estadio avanzado en nuestro centro en un periodo de 6 años (1994-99), en respuesta parcial o completa tras una primera línea de poliquimioterapia de inducción, fueron candidatos a realizar tratamiento de consolidación mediante TAPH. Realizado con progenitores de sangre periférica en 6 casos y de médula ósea en 9 casos. El acondicionamiento realizado en los 15 pacientes fue ciclofosfamida e irradiación corporal total (ICT).

Resultados: las características clínicas de los pacientes al diagnóstico fueron: mediana de edad, 44 años (rango 23-58); sexo, V/M 8/7; estadio IV, 15 (100%); síntomas B, 5 (33%); afectación médula ósea, 13 (87%). Ocho pacientes (53%) presentaban un índice pronóstico FLIPI ≥ 3 . Realizaron como tratamiento de primera línea: poliquimioterapia (100%), siendo esquema CHOP en 8 casos (53%). La tasa de respuesta previa al TAPH fue: respuesta completa, 7 casos (47%) y respuesta parcial, 8 casos (53%). Tras finalizar el tratamiento completo, todos los pacientes se encontraban en remisión completa. Dos pacientes (13%) fallecieron por toxicidad en relación con TAPH (shock séptico e insuficiencia respiratoria). La SG a los 5 años y a los 10 años fue 86,7% (IC 95%: 70-100%) y 69,3% (IC 95%: 54-85%), respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 13,9 años, la SLE a los 5 y 10 años fue 90% (IC 95%: 72-100%) y 68% (IC 95%: 38-98%) respectivamente. Durante el seguimiento, 2 pacientes presentaron síndrome mielodisplásico y leucemia aguda secundaria a los 6,3 y 6,5 años respectivamente, siendo éxitus en ambos casos.

Conclusiones: en nuestra serie, el TAPH como tratamiento de consolidación en primera línea en pacientes afectados de LF jóvenes muestra una tasa de respuesta, SG y SLE muy elevadas aunque con una toxicidad precoz y tardía no menospreciable.

PACIENTE CON MASA TESTICULAR Y ANTECEDENTES DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B

Pb-100

A. Godoy, P. Delgado, J.C. García Zueco, C. Sierra, M. Abio, A. Iborra, D. Rubio
 Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con quimioterapia y radioterapia, asociado a profilaxis de la meningitis linfomatosa, en paciente con afectación del sistema nervioso central (SNC) por Linfoma no Hodgkin difuso de célula grande (LNH-DCGB) como transformación de Leucemia linfática crónica B (LLC-B).

Paciente: Varón de 52 años de edad, con antecedentes personales desde el año 2002, de LLC-B, estadio A de Binet, cariotipo normal, mutación 2 microglobulina normales. En β -somática del gen Ig VH, CD38-, ZAP 70-, LDH y Mayo del 2008 consulta por aumento de tamaño del testículo derecho, siendo valorado por el servicio de Urología y posteriormente intervenido, mediante orquiectomía vía inguinal. Después de la cirugía, presenta crisis convulsivas tónico-clónicas y disminución del nivel de conciencia. A la exploración física destaca ECOG 4 y Glasgow de 9. El hemograma con fórmula leucocitaria manual, bioquímica y HCG y A.F.P. Las β -hemostasia, resultaron normales, así como los valores de serologías para VHB, VHC y VIH fueron negativas. La resonancia (RMN) cerebral mostró lesiones en región temporoparietal izquierda y derecha, afectación del esplenio del cuerpo calloso y lesiones periventriculares. En el TAC cervicotoracoabdominal, se observaron pequeños ganglios laterocervicales, submandibulares y axilares a nivel bilateral. La anatomía patológica del testículo derecho fue de LNH-DCGB de origen centrofoliolar. El diagnóstico final fue: síndrome de Richter con afectación extranodal, testicular y cerebral.

Resultados: Se instauró tratamiento con Dexametasona, Manitol, así como Valproato en perfusión. Estabilizado el cuadro convulsivo, se inició esquema R-MPV (Rituximab 500 mg/m² día 1, Metotrexato 3,5 g/m² día 2, Vincristina 1,4 mg/m² día 2, Procarbazona 100 mg/m² días 1-7) de 5-7 ciclos, asociado a profilaxis de la meningitis linfomatosa con Citarabina liposomal intratecal (3 dosis), seguido de radioterapia holocraneal y consolidación con Citarabina endovenosa (dos ciclos, 3g/m² días 1y 2). Tras el cuarto ciclo, presentó neumonía en el contexto de neutropenia febril grado IV. En la RMN cerebral de reevaluación, se evidenció mejoría evidente, con lo que se decidió continuar con radioterapia holocraneal. Posteriormente se administró el tratamiento de consolidación con buena tolerancia. Actualmente, no presenta evidencia de enfermedad.

Conclusiones: hasta la fecha, no se han descrito casos de Síndrome de Richter, con afectación concomitante cerebral y testicular. Es necesaria la evaluación de nuevos protocolos de tratamiento, con el objeto de mejorar la supervivencia de este tipo de pacientes.

RESPUESTA DE UN LINFOMA MALT OCULAR AL TRATAMIENTO ANTIBIOTERAPICO FRENTE HELICOBACTER PYLORI: A PROPÓSITO DE UN CASO

Pb-099

S. Suárez Ordóñez, J. Forteza Vila, E. Varela Ledo, M.T. Rodríguez Ares, J.L. Bello López
 Servicio de Hematología y Hemoterapia.
 Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Fundamentos: El linfoma MALT es un linfoma B extraganglionar que simula la histología del tejido linfoide asociado a mucosas. Descrito por primera vez en la región gastrointestinal, también afecta a otras localizaciones como la ocular.

Muy conocida es la relación causal entre este linfoma gástrico y la gastritis por Helicobacter pylori. A este respecto, describimos nuestra experiencia en la remisión simultánea de dos linfomas MALT (gástrico y conjuntival) tras tratamiento erradicador frente H.pylori presente en la mucosa gástrica de una paciente que años más tarde continúa en remisión completa.

Paciente: Mujer de 44 años de edad sin antecedentes que acude a consultas de Oftalmología por una lesión subcentimétrica en el ojo derecho color rosa salmón, indolora, pruriginosa, y de crecimiento paulatino.

El examen oftalmológico confirma la presencia de una hiperplasia folicular que se biopsia diagnosticándose de linfoma MALT por lo que se remite a Hematología. Tras el estudio de extensión, se clasifica como linfoma MALT primario de conjuntiva en estadio localizado.

Ante la sintomatología de pirosis se realiza una Endoscopia Digestiva Alta con biopsia que revela la presencia de Helicobacter pylori y de un linfoma MALT gástrico. Establecemos el diagnóstico final de linfomas MALT simultáneos de localización conjuntival y gástrica y de presencia de Helicobacter pylori en estómago.

Pendiente de tratamiento con radioterapia localizada, se instaura antibioterapia frente H.pylori (Omeprazol-Clarithromicina-Amoxicilina durante 10 días) demostrando la erradicación del germen por biopsia y test de ureasa; y la regresión del linfoma gástrico pero también del ocular.

El paciente se mantiene en Remisión Completa de ambos tumores tras 2 años de seguimiento sin otros tratamientos adicionales.

Conclusiones: Ante estos resultados nos planteamos el papel del H. pylori en linfomas MALT extragástricos.

Encontramos el estudio de un grupo de oftalmólogos coreanos que plantea la relación causal del H. pylori tras encontrar material genético de éste en el 100% de 15 casos de linfomas MALT conjuntivales analizados por PCR. Realizamos también PCR en nuestro caso siendo positiva la biopsia gástrica pero negativa la conjuntival, no encontrando reproducibilidad con el estudio coreano.

No pudiendo demostrar el papel causal del H.pylori, otras hipótesis serían que el linfoma ocular fuese una metástasis del tumor gástrico; o la coexistencia de infección en conjuntiva por otro germen como Chlamydia psittaci. Al no disponer de muestra suficiente no pudimos realizar PCR para detectar este último, no encontrando una explicación a lo observado en nuestro caso clínico.

IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN MÉDULA ÓSEA AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN

Pb-101

V. Cabañas-Perianes, M. Berenguer, F. Labbadia, A. Melero, M.D. López-Lucas, E. Salido, F. García-Candel, M.J. Majado
 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Objetivos: La relevancia de la función inmunológica desempeñada por los linfocitos en los linfomas ha sido descrita en la literatura demostrándose que un mayor número de linfocitos al diagnóstico, se correlaciona con mejores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), siendo además un factor pronóstico independiente. El objetivo de nuestro estudio es analizar la posible influencia pronóstica del recuento linfocitario en sangre periférica (SP) al diagnóstico en pacientes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin (LNH) con respecto a SLP y SG e intentar identificar si existe alguna subpoblación linfocitaria en médula ósea (MO) que se asocie a estas mejores tasas de SLP y SG.

Métodos y pacientes: Se analizaron 38 pacientes diagnosticados de LNH, con una mediana de edad de 62 años (rango 15-82), 17 hombres y 21 mujeres. Los datos analizados fueron los linfocitos en SP y las subpoblaciones linfocitarias en médula ósea al diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes fueron seguidos en las consultas externas de Hematología, evaluándose en el año actual la SLP y la SG desde el diagnóstico.

Resultados: En el momento del diagnóstico los pacientes presentaron una mediana de linfocitos en SP de 1.4x10⁹/L (rango 0.55x10⁹-5.2x10⁹). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLP, presentando tasas mayores de SLP los pacientes con un recuento linfocitario > 1.4x10⁹/L en SP (p=0.042), y aquellos con > 1x10⁹/L de linfocitos CD3+ en MO (p=0.049), aunque no con la SG. El porcentaje de linfocitos CD4+, CD8+ y NK no mostraron influencia en la SLP ni en la SG. Existió correlación positiva entre los linfocitos en MO con el recuento linfocitario en SP (p=0,019).

Conclusiones: En nuestro estudio se objetiva la influencia del recuento linfocitario en SP al diagnóstico en pacientes con LNH con respecto a la SLP. El aumento de SLP significativamente estadístico, en aquellos sujetos con mayor porcentaje de subpoblación de linfocitos CD3+ en MO, demuestra que serían los linfocitos T (LT) y no los linfocitos B los que ejercerían un efecto inmunológico beneficioso antitumoral. En el análisis ninguna subpoblación de LT (CD4+, CD8+ y NK) mostró influencia en la SLP, lo que podría indicar que es necesaria la participación conjunta tanto de los LT cooperadores (CD4+), los LT citotóxicos (CD8+) y los NK para la efectiva acción antineoplásica de los LT. No encontramos diferencias en términos de SG, lo que podría explicarse por el poco tiempo desde el inicio del estudio, por lo que continuaremos el seguimiento de los pacientes para poder evaluar SG.

INFLUENCIA DE LA CELULARIDAD INFUNDIDA EN LA FRECUENCIA DE RECAÍDA TRAS TRASPLANTE AUTOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKINIANO

Pb-102

A. Pérez¹, J.M. Sancho¹, M. Morgades¹, J.R. Grifols², G. Martín-Henao¹, M. Sagüés², D. Esteban, C. Motlló, M. Batlle, S. Gardella³, Ch. Ferrà, R. Coll¹, D. Gallardo³, E. Feliu, J.M. Ribera ¹Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). Universitat Autònoma de Barcelona. ²Banc de Sang i Teixit. ³Servicio de Hematología. ICO-Hospital Josep Trueta. Girona

Fundamento y objetivo: Algunos estudios sugieren que en pacientes con LNH la celularidad infundida en el TAPH podría influir en la frecuencia de recaída. El objetivo de este trabajo fue analizar la influencia de la celularidad infundida en la evolución de los pacientes con LNH que recibieron un TAPH.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de pacientes con LNH a los que se les realizó un TAPH en un solo centro. Se recogieron las características clínico-biológicas, así como los tratamientos realizados, la celularidad infundida y la evolución tras el TAPH.

Resultados: Entre marzo de 2000 y noviembre de 2009 se incluyeron 67 pacientes. La mediana de edad fue de 51 años (extremos 9-69) y 46 (69%) eran varones. Tipo de LNH: 34 (51%) linfoma B difuso de célula grande, 8 (12%) linfoma del manto, 8 (12%) linfoma T periférico y 17 (25%) otros subtipos. Un total de 49 (74%) se hallaban en estadio III-IV. De los 67 pacientes, 15 (22%) recibieron 1 línea de tratamiento, 42 (63%) recibieron 2, 8 (12%) recibieron 3 y 2 (3%) recibieron 4. En el momento previo al TAPH, 35 (53%) pacientes presentaban remisión completa (RC) de su enfermedad (14 [21%] en 1.ª RC, 20 [31%] en 2.ª RC y 1 [1%] en 3.ª RC), 23 (34%) remisión parcial (RP) y 9 (13%) enfermedad activa. Acondicionamiento del TAPH: BEAM en 50 (75%) pacientes, ciclofosfamida + irradiación corporal total en 10 (15%), BEAC en 3 (4%), BCNU y tiotepa en 3 (4%) y busulfán más ciclofosfamida en uno (2%). Celularidad infundida (mediana [extremos]): CN (1x10⁹/Kg [0,11-2,58]), CMN (7,87x10⁹/Kg [0,77-18,11]), CD34+ (2,77x10⁶/Kg [1-53,85]), CFU-GM (21x104/Kg [0,6-32]). Seis (9%) pacientes fallecieron precozmente tras el TAPH (progresión [n=2], shock séptico [n=2], insuficiencia cardiaca, hemorragia digestiva). Con una mediana de seguimiento de 25 meses (extremos 0,4-111), 17 (28%) pacientes presentaron una recaída. La edad, la histología, el estadio o la celularidad infundida no se asociaron a una mayor frecuencia de recaída. El único factor con influencia en la frecuencia de recaída fue el estado de la enfermedad al TAPH (13/55 [24%] pacientes en RC/RP frente a 4/6 [67%] con enfermedad activa. OR 6,45 [IC 95% 1,06-40], p=0,046). En el momento del análisis, 31 (46%) pacientes han fallecido. La probabilidad de supervivencia global a 5 años fue del 44% (IC 95% 27-61).

Conclusiones: En este estudio, la celularidad infundida no tuvo influencia en la frecuencia de recaída de los pacientes con linfoma que recibieron un TAPH. El estado de la enfermedad previo al trasplante fue el único factor con influencia en la recaída posttrasplante.

Financiado en parte con la beca P-EF/09 de la FIJC, y RD06/0020/1056 de RTICC.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN PRIMERA LÍNEA TRAS INMUNOQUIMIOTERAPIA: EVALUACIÓN DE FACTIBILIDAD, EFICACIA Y TOXICIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Pb-104

A. Angona, S. Saumell, B. Sánchez-González, C. Pedro, E. Gimeno, M. García, A. Álvarez-Larrán, E. Abella, J. Tena, A. Ferrer, C. Jiménez, C. Besses, A. Salar Hospital del Mar-Parc de Salut Mar. Barcelona

Fundamentos y objetivos: La eficacia y la seguridad del rituximab de mantenimiento (RM) en pacientes (pts) con linfoma folicular (LF) avanzado tras una primera línea de inmunoterapia (IQT) están siendo evaluadas en el ensayo clínico PRIMA. El objetivo de este estudio es evaluar de forma retrospectiva la factibilidad, la tasa de respuestas y la toxicidad con RM en primera línea tras IQT en pts con LF y linfomas de células del manto (LCM).

Pacientes y métodos: Pacientes con LF de novo o LCM en respuesta completa (RC) o remisión parcial (RP) tras una primera línea de IQT y que posteriormente recibieron RM. Se usaron 3 tipos de RM: RM1) 375 mg/m²/semanas x 4 semanas consecutivas cada 6 meses durante 2 años, RM2) 375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años o RM3) 375 mg/m² cada 2 meses durante 2 años.

Resultados: Se incluyeron 44 pts: 39 LF (89%) y 5 LCM (9%), con edad mediana de 69 años (27-85) con un 46% de varones. Estadio Ann Arbor: I en el 5%, II en el 9%, III en el 16% y IV en el 71%; síntomas B: 32%; IPI: 0-1 en el 21%, 2-3 en el 58% y 4-5 en el 21%. Los regímenes de IQT previa al RM fueron: sin antraciclinas el 30%, con antraciclinas el 61% y con análogos de las purinas el 9% de los casos. El estado de la enfermedad al iniciar el RM fue: RC en 80% y RP en 20%. Tipos de RM: RM1 en 41%, RM2 en 52% y RM3 en 7%. Ocho pts no finalizaron el RM: 5 por progresión de la enfermedad, 1 por infección, 1 por neutropenia prolongada retardada y 1 por éxitus. Once pts siguen estando bajo RM. Durante el mantenimiento, se evidenció progresión en 4 pts con RC y en 3 con RP. En 3 de 7 casos en RP al inicio del RM se alcanzó RC durante el mantenimiento. La supervivencia libre de progresión fue del 80% a los 2 años y del 74% a los 4 años, siendo significativamente superior en aquellos pts que recibieron tratamiento previo con antraciclinas frente a aquellos que no las recibieron (91% vs. 61% a los 2 años, p=0,025). La supervivencia global fue del 97% a los 2 años y del 94% a los 4 años. La toxicidad fue escasa, fundamentalmente infecciones respiratorias leves. Se retiró RM prematuramente en 2 pts (5%): por infecciones recurrentes y por neutropenia prolongada retardada. Se objetivó hipogammaglobulinemia en el 42% y 39% de los pts antes y después de RM, respectivamente.

Conclusiones: El RM tras una primera línea de IQT es una estrategia activa tanto en pts con linfoma folicular de novo como en pts con linfoma del manto. La IQT con antraciclinas previa a RM mejora la supervivencia libre de progresión. En la práctica clínica diaria, el RM en primera línea es un tratamiento factible en la mayoría de pacientes.

LINFOMAS PLASMABLÁSTICOS: ESTUDIO DE 6 PACIENTES

Pb-103

D. Esteban¹, J.T. Navarro¹, J.L. Mate², R. López², M. Morgades¹, N. Ruiz¹, I. Granada¹, G. Tapia¹, C. Motlló¹, A. Pérez¹, M. Sagüés¹, J.M. Sancho¹, J. Juncà¹, S. Vives¹, E. Feliu¹, F. Millà¹, J.M. Ribera¹ ¹Servicio de Hematología. ICO-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ²Servicio de Anatomía Patológica. Universitat Autònoma de Barcelona.

Fundamentos y objetivos: El LPB es un subtipo de linfoma no hodgkiniano, agresivo, formado por células grandes, con morfología de plasmablastos, que expresan marcadores típicos de célula plasmática con una débil o nula expresión de marcadores B. Inicialmente fue descrito en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la cavidad oral, aunque puede presentarse en otras localizaciones, predominantemente extraganglionares. El objetivo es analizar las características clínicas, analíticas, y pronósticas de una serie de 6 LPB diagnosticados en un mismo centro.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de 6 pacientes con diagnóstico de LPB entre enero de 2003 y febrero de 2010, con una mediana de seguimiento de 36 meses. Se recogieron variables clínicas (edad, sexo, ECOG, índice pronóstico internacional (IPI), tratamiento, respuesta y supervivencia global) parámetros analíticos (Hb, leucocitos, plaquetas, VSG, LDH sérica, β2 microglobulina), marcadores inmunohistoquímicos (CD45, MUM1, CD10, BCL-2, BCL-6, CD138 y Ki67), la presencia del reordenamiento del gen MYC mediante hibridación in situ, la presencia del virus de Epstein Barr (EBER), y del virus herpes tipo 8 mediante la detección del antígeno nuclear (LANA).

Resultados: Cinco (84%) pacientes estaban infectados por el VIH, la cantidad de linfocitos CD4 era <150/mm³ (media [DE] 81/[35,2] células/mm³) y la carga viral (CV) estaba elevada en todos (35013/66744 copias/mm³). De éstos, uno realizaba tratamiento antirretroviral combinado cuando se diagnosticó el linfoma, pero sin respuesta. Los 6 casos tenían un IPI > 3 y presentaban más de una localización extraganglionar, siendo la más frecuente la cavidad oral (3 [50%]). Las cifras de LDH (426/268)U/L β2 microglobulina (5 [10]mg/L) eran superiores a la normalidad. En el estudio inmunohistoquímico, ninguno expresaba CD20, todos expresaban MUM1, VS38, CD138 y Ki67>80%. Todos los casos estudiados (4) fueron positivos para EBER, y en 4 de 5 se demostró un reordenamiento del gen MYC. Tres pacientes realizaron tratamiento con quimioterapia tipo CHOP, 1 alcanzó respuesta completa y se encuentra en remisión 5,5 años después, otro se encuentra en tratamiento. La mediana de supervivencia es de 0,9 meses [IC95% (0-29)].

Conclusiones: La mayoría de LPB se presenta en pacientes VIH con alta CV y bajo número de linfocitos CD4. Estos linfomas tienen un comportamiento agresivo con una supervivencia muy corta. En nuestra serie la infección por el virus de Epstein Barr fue constante y el gen MYC se halló frecuentemente reordenado.

Subvencionado en parte por las becas P-EF-09 de la FIJC y RD06/0020/1056 de RTICC

LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES. APORTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pb-105

P. Villafuerte, P. Herrera, M.J. Blanchard Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El linfoma primario de cavidades constituye una variedad de Linfoma No Hodgkin individualizada por la clasificación OMS que se desarrolla en pacientes varones inmunodeprimidos (infección por VIH y receptores de trasplante), y también se ha descrito en pacientes inmunocompetentes, generalmente de edad avanzada. Se ha descrito relacionado al virus herpes asociado al sarcoma de kaposi (virus herpes 8) y al propio antecedente clínico de sarcoma de kaposi. Presentamos un caso de un paciente con Linfoma primario de cavidades pleural sin estado de inmunodepresión asociada (VIH-). Clínicamente se presentan como linfomas de alto con derrame pleural, pericárdico o peritoneal en ausencia de masa tumoral, adenopatías, organomegalias e infiltración de la médula ósea. Se asocia el siempre al virus herpes tipo 8 (que no se presenta en otros tipos de linfomas) y casi siempre al VEB.

Caso clínico: Varón de 82 años que consultó previamente por lesiones induradas eritematosas y algunas violáceas en miembros inferiores que fueron diagnosticadas de Sarcoma de Kaposi para lo cual fue tratado con crioterapia y radioterapia. Más de diez años después consultó por un cuadro de disnea progresiva y ortopnea, objetivándose un derrame pleural e insuficiencia respiratoria. El paciente precisó oxígeno por reservorio y drenaje por toracocentesis para mejorar su sintomatología. En el hemograma: Hemoglobina: 11,9 g/dl, leucocitos:10,400/mm³, plaquetas: 298,000/mm³ y fórmula normal. TAC base: adenopatías supra e infrafragmáticas. Hígado y bazo de tamaño y morfología normal. Biopsia ganglionar: compatible con Sarcoma de Kaposi. El resultado de Anatomía patológica de la médula ósea no mostraba infiltración por linfoma. El inmunofenotipo del líquido pleural expresaba el siguiente perfil antigénico: CD 45+, CD38+, CD 138±, CD19-, CD20-, CD21-, CD22-, CD23-CD79beta-, CD30-, CD3-, CD5-,CD14, CD33-, CD56-, y el estudio de anatomía patológica por inmunohistoquímica confirmaba el diagnóstico de Linfoma primario de cavidades y detectaba el VEB y el virus herpes tipo 8. Con este diagnóstico y dada la situación del paciente se administra quimioterapia de rescate con CVP, pero el paciente presenta progresión de su enfermedad y fallece a las pocas semanas.

HIDROCEFALIA E HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL EN PACIENTE CON LINFOMA RENAL BILATERAL**Pb-106**

C. Sierra Aisa, M. Abio Calvete, A. Iborra Muñoz, N. Fernández-Mosteirín, M.ª Guillén Gómez, C. Salvador Osuna, A. Godoy Molías, N. Padrón, B. Soria Santabárbara, J.A. García Erce, J. Gimeno, D. Rubio Félix
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Los linfomas renales bilaterales son extremadamente raros. Están descritos 51 casos de linfoma renal primario, cuya manifestación inicial fue fallo renal agudo. Todos los casos son célula B, predominantemente NoHodgkin. Presenta cuadro clínico silente hasta fases avanzadas que comienza con clínica inespecífica y más raramente como insuficiencia renal aguda (IRA).

Caso clínico: Mujer de 42 años, estudiada por Nefrología por IRA de origen incierto. Mediante ecografía se observa hidronefrosis bilateral; se procede a derivación uretral bilateral sin mejoría. La biopsia renal demuestra Linfoma renal No Hodgkin difuso célula B grande. Se realiza TAC cervico-toraco-abdominal y biopsia ósea con aspirado realizándose estudio citológico, inmunofenotípico y citogenético sin encontrarse alteraciones. Inició R-CHOP ajustado a función renal, con buena tolerancia, aunque manteniendo creatinina elevada. Tras tercer ciclo, acude por fiebre y lesiones cutáneas en abdomen sugestivo de Herpes Zoster. Se inició tratamiento empírico, con cierta mejoría las lesiones. Tras dos días, comienza bruscamente con disartria, parálisis facial y disminución del nivel de consciencia. TAC: leve dilatación ventricular sin hidrocefalia (RMN normal). La punción lumbar mostró aumento de la presión intracraneal (PIC) y la PCR de LCR fue positiva para varicela zóster (VVZ). Presentó episodios de fluctuación neurológica, con disminución del nivel de consciencia (Glasgow 4). En UCI se inicia Nimodipino por manifestaciones clínico-radiológicas de HIC. Mejoró (Glasgow 15), aunque persistía disartria. En nuestro servicio sufre episodios de vértigos frecuentes, acompañados de movimientos sacádicos oculares. En nueva punción lumbar, la PCR se mantiene positiva para VVZ. Presentó crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y deterioro del nivel de consciencia. TAC y RMN, informan de presencia de infiltración sugestiva de afectación linfomatosa e hidrocefalia activa. AngioRMN: compatible con angioplasia, solicitándose arteriografía cerebral, en la cual se aprecian discretas irregularidades y alteraciones de vaso distal de cerebral anterior y media, con áreas de disminución del calibre del vaso con dilatación post-estenótica. Sugiere vasculitis secundaria a encefalitis herpética. Se coloca drenaje ventricular externo, no efectivo. Lento deterioro y fallecimiento.

Conclusiones: Incidencia de VVZ es más frecuente en inmunodeprimidos. Asimismo, las complicaciones neurológicas por reactivación del VVZ son muy poco frecuentes; se han calculado 0,2-0,5% en adultos. Complicaciones: neuralgia post-herpética, diseminación y sobreinfección. Las más graves, neumonía, vasculopatía trombotica cerebral o encefalitis de vaso pequeño (como este caso).

AUSENCIA DE REORDENAMIENTO DE C-MYC ANALIZADO POR TÉCNICAS DE HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE INTERFÁSICA EN DOS CASOS DE LINFOMA DE BURKITT CON T(8;14)(Q24.1;Q32)**Pb-108**

T. Vallespí, M. Ortega, L. López Andreoni, A. Jaramillo, Y. Álvarez, N. Martínez-Morgado, J.L. Dapena, C. Sánchez, C. Palacio, F. Bosch

¹Unidad de Citogenética Hematológica. Servicio de Hematología. ²Departamento de Citogenética. Laboratorio de Análisis Clínicos Balagué Center. ³Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. ⁴Unidad de Citología Hematológica. ⁵Unidad de Citometría. ⁶Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: En la mayoría de los linfomas de Burkitt (LB) el gen c-MYC se yuxtapona al gen IGH mediante la t(8;14)(q24.1;q32). En el resto de LB el c-MYC se reordena con el gen de la cadena ligera kappa (en 2p12) o con lambda (en 22q11). El estudio de citogenética suele completarse por técnicas de FISH.

Caso 1: mujer de 16 años que ingresó por dolor óseo generalizado. La paciente recibía tratamiento con inmunosupresores por un trasplante renal efectuado a los 8 años. A los 7 años tuvo una primoinfección por virus de Epstein-Barr (EBV). Presentaba Hb de 83 g/L y LDH de 953 U/L (N<400). Se detectaron 440.000 copias de EBV. La médula ósea estaba infiltrada (45%) por células linfoides, de núcleo redondeado, con citoplasma hiperbasófilo y vacuolado. El inmunofenotipo era CD19+, CD20+, CD10+, kappa-, lambda+, CD5-. El cariotipo de médula ósea, tras cultivo de 24 horas, era: 46,XX, t(8;14)(q24.1;q32)[15]/46,XX[10]. El estudio por FISH (sonda LSI Igh/MYC, CEP8 Tri-color, Dual Fusion Translocation) no detectó reordenamiento c-MYC/IGH en los 200 núcleos analizados. Debido a la discordancia entre citogenética y FISH, se procedió al análisis por FISH de las metafases. En 3/6 metafases se observó el reordenamiento c-MYC/IGH.

Caso 2: Varón de 4 años que ingresó por infiltración orbitaria bilateral. El hemograma era normal. En la bioquímica destacaba el aumento de LDH (1036 U/L). El mielograma mostraba un 49% de células inmaduras hiperbasófilas con alguna vacuola que eran células linfoides B: CD19+, CD20+ y CD10+ débil. El cariotipo de médula ósea era 46,XY,ins(1;2)(q12;q), t(8;14)(q24.1;q32)[7]/46,XX[33]. El estudio por FISH no mostró el reordenamiento c-MYC/IGH en los 200 núcleos analizados. En dos metafases se observó el reordenamiento. Las células tumorales del LB se caracterizan por tener un índice de proliferación muy alto y una rápida apoptosis. Por ello, se recomienda que los estudios diagnósticos se lleven a cabo durante las primeras horas tras la extracción. Este hecho podría explicar la presencia de falsos negativos al analizar el reordenamiento por FISH (que se realizó tras cultivo de 24 horas) ya que las escasas células malignas no apoptóticas quedarían minimizadas por la celularidad normal de la médula ósea.

En conclusión, los estudios de FISH de la médula ósea en la leucemia/linfoma de Burkitt deberían hacerse tras cultivo inmediato, procesando las células lo más pronto posible tras la extracción. En caso de ausencia de la traslocación en los núcleos en interfase, el reordenamiento del c-MYC debería analizarse en las metafases. Finalmente, el estudio de FISH debe acompañarse siempre del estudio del cariotipo, ya que puede dar falsos negativos.

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B ÓSEO PRIMARIO. A PROPOSITO DE 2 CASOS**Pb-107**

P. González Navarro

Hospital Nuestra Señora de la Salud. Granada

Fundamento: El Linfoma no Hodgkin (LNH) óseo primario constituye el 4% de todos los LNH extranodales y el 7% de los tumores primarios de hueso. De los linfomas óseos primarios, más del 80% son linfomas difusos de células grandes B (LDGB)

Objetivo: Descripción de 2 casos clínicos de LDGB óseo primario, una forma de presentación poco habitual de LNH.

Pacientes: CASO 1: Varón de 62 a que consulta por dolor en rodilla de larga data. Valorado y tratado como osteomielitis de repetición 10 años atrás, finalmente se realiza biopsia ósea a nivel de tibia dcha con diagnóstico de LDGB óseo. En estudio de extensión destaca biopsia de MO y prostática sin hallazgos patológicos y analítica completa con marcadores tumorales, todo ello normal. Gammagrafía ósea compatible con proceso inflamatorio de moderada intensidad en meseta tibial. PET-TAC: sólo captación aumentada a este mismo nivel, con componente de partes blandas y dudoso implante en región poplitea de muslo ipsilateral. CASO 2: Varón de 63 a que derivan tras diagnóstico, por biopsia ósea de lesión en sacro, de LDGB óseo. Consultaba 5 meses atrás por cialgia intensa que no cedía con analgesia de 3.ª escalón, postrándose en cama durante el último mes. En gammagrafía ósea, RMN y TAC, se define lesión osteolítica en sacro con edema óseo y abombamiento de L4-5 y L5-S1. PET-TAC que confirma enfermedad localizada sólo allí. Resultados: se programa tto con R-CHOP ± RT local posterior. CASO 1: tras 4 ciclos completos, el paciente refiere clara mejoría clínica y en PET de revisión, marcada respuesta al tratamiento con escasa actividad metabólica en mitad proximal de rodilla dcha (esclerosis localizada) En RM 1 mes más tarde describen lesión entre metafisis y diáfisis tibial por lo que recibe tratamiento con Radioterapia local (24 sesiones; 40 Gy) En RM 9 meses más tarde, persisten lesiones semejantes en intensidad y extensión, sin afectación de partes blandas. Actualmente en abstención terapéutica sigue revisiones periódicas en consultas externas. CASO 2: recibe hasta la fecha 2 ciclos completos R-CHOP, RT paliativa analgésica en sacro y Zoledronato, con mejoría clínica importante (capaz ya de deambular sin dolor).

Conclusiones: Debido a que las manifestaciones clínicas-radiológicas no permiten hacer el diagnóstico de un linfoma óseo primario, este se debe establecer lo antes posible mediante biopsia. Quimioterapia y radioterapia suelen ser bastante eficaces en estos casos, quedando el tratamiento quirúrgico ortopédico limitado a casos de fracturas patológicas. El pronóstico suele ser bueno (dependa del tipo histológico de linfoma) con una supervivencia libre de enfermedad superior al 60% a los 5 años.

VARIABILIDAD EN LA PRESENTACIÓN DE LINFOMAS PLASMABLÁSTICOS ASOCIADOS A HIV Y ABORDAJE TERAPÉUTICO PARA CONSEGUIR ALTA SUPERVIVENCIA. A PROPOSITO DE 4 CASOS**Pb-109**

A. Cladera, R. del Campo, M. Mascaró, J. Ibarra, E. González, J.M. Guerra, D. Gómez, J. Bargay

¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Introducción: El linfoma plasmablastico (LPB) es una rara variante de linfoma difuso de célula grande B, muy agresivo, que aproximadamente representa el 2.6% de los linfomas asociados al VIH. Típicamente afecta a la cavidad oral, aunque de cada vez se describen en otras localizaciones. Se asocia al VEB en el 76% de los casos y entre un 17-37% al HHV8. Tienen muy mal pronóstico, siendo la supervivencia inferior a un año en la mayoría de los casos.

Objetivos: Presentar la casuística de nuestro Hospital desde su apertura en 2002, describir las localizaciones inusuales de presentación y las estrategias y limitaciones terapéuticas en este tipo de linfomas.

Material y métodos: Se han revisado todos los LPB diagnosticados desde enero-02 a mayo-10, atendiendo a la forma de presentación y localización, datos anatomopatológicos, estadio de la infección por VIH, tratamiento quimioterápico recibido, complicaciones y supervivencia.

Resultados: Se han diagnosticado 4 LPB (3H y 1 M), todos asociados a VIH, en estadios C2 (1), C3 (3). Valores CD4 al diagnóstico: de 12 a 270. Otras infecciones al diagnóstico: 1 caso VHB activa + sepsis por salmonella, 1 caso infección crónica por VHC y TBC diseminada.

Localizaciones y forma de presentación: Orofaringea (caso 1), rectal (caso 2), meseta tibial, piel y mama (caso 3) y renal-retroperitoneal (caso 4). En los 4 casos la histología fue típica de LPB y se ha detectado infección por virus de Epstein-Barr y al menos en 1 caso el virus HHV8. Estadios: IVB (4 casos). Tratamientos de primera línea: CHOP/MegaCHOP (2), CHOP-14 (2), seguidos de autotrasplante (1; el otro no ha concluido el tratamiento). Profilaxis IT 3/4.

Supervivencia desde el diagnóstico: De los 4 pacientes, 2 fallecieron a los 6 y 10 meses, uno de ellos con afectación del SNC (el que no llevó profilaxis IT), 1 sigue vivo a los 20 meses y en respuesta completa y otro lleva 3 ciclos de tratamiento con CHOP-14.

Conclusiones: Los LPB pueden presentarse en cualquier localización. Suelen ser tumores muy quimiosensibles, pero altamente recidivantes. En la estrategia terapéutica parece preferible optar por los esquemas terapéuticos basados en densidad de dosis más que en intensidad de dosis, con el fin de poder consolidar la respuesta con un trasplante. En el caso que se pudo completar el tratamiento, la paciente sigue viva a los 20 meses del diagnóstico.

LESIÓN PULMONAR: ¿PROBLEMA HEMATOLOGICO?**Pb-110**

R. Lluch-García, E. Herrera de Pablo, A. Briones-Gómez, M. Luis-Hidalgo, E. Monzó-Castellano, A. López-Martínez
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Objetivo: Plantearse ante una lesión pulmonar en imagen radiológica la posibilidad del linfoma como diagnóstico diferencial.

Paciente: Exponemos 3 casos de pacientes con presentación clínica inicial de lesión pulmonar objetivada en radiografía de tórax y TAC realizadas por clínica respiratoria. Caso 1: Varón de 21 años con accesos de tos nocturna, astenia y pérdida de peso. Caso 2: Mujer de 67 años con tos y expectoración purulenta, astenia, pérdida de 15 kg de peso y anorexia. Caso 3: Varón de 60 años asintomático con hallazgo casual de lesión pulmonar. Tras el estudio inicial de extensión descartando posibles diagnósticos, se realizó biopsia de la lesión pulmonar estableciéndose el diagnóstico en cada caso de distintos tipos de síndrome Linfoproliferativo: Caso 1: Linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular. Caso 2: Linfoma no Hodgkin pulmonar con infiltración monoclonal T. Caso 3: Linfoma no Hodgkin B pulmonar tipo MALT con Linfoma no Hodgkin MALT en colon.

Conclusiones: El linfoma primario pulmonar es una patología poco frecuente pero debemos plantearla como diagnóstico diferencial ante una lesión pulmonar en la que no se objetiven otros diagnósticos tales como un proceso infeccioso u otro tipo de tumor sólido.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**MASA CAVITADA, UN POSIBLE LINFOMA****Pb-111**

R. Lluch-García, E. Herrera de Pablo, A. Briones-Gómez, M. Luis-Hidalgo, E. Monzó-Castellano, A. López-Martínez
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Objetivo: Plantearse ante la presencia de una masa cavitada en imagen radiológica la posibilidad del Linfoma entre los diagnósticos diferenciales.

Paciente: Se presenta el caso de un varón de 21 años que consulta por accesos de tos nocturna de dos meses de evolución acompañado de astenia y pérdida de peso no cuantificada. En hemograma aparece hemoglobina de 10.5 g/dl. Con leucocitosis de 23.600/mm³ (en fórmula neutrófilos de 84%). En la radiografía de tórax y TAC torácico aparece masa pulmonar cavitada en LSI (se aporta imagen). Ante la sospecha de absceso pulmonar inicia tratamiento antibiótico sin mejoría. Los hemocultivos, cultivo de esputo y broncoscopio son normales. Se establece el diagnóstico tras realización de Biopsia de la lesión pulmonar resultando en Linfoma de Hodgkin primario pulmonar (LHPP).

Conclusiones: El LHPP es una enfermedad rara descrita en menos de cien casos. Ante la aparición de una masa pulmonar cavitada hay que plantearse la posibilidad del Linfoma en el diagnóstico diferencial. Para establecer el diagnóstico debe limitarse la lesión al pulmón, encontrar un hallazgo histológico compatible con enfermedad de Hodgkin y excluir otras enfermedades que expliquen el hallazgo.

MIELOMA MÚLTIPLE CON PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES. DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS**Pb-112**

G.C. Gaetano, L. Francisco, M.B. Duarte, C. Menezes, M.L. Ribeiro
Departamento de Hematología. Centro Hospitalar de Coimbra (Portugal)

Fundamentos: El mieloma múltiple (MM) es la segunda causa más frecuente de neoplasia hematológica (10%) y es incurable. Los plasmocitomas extramedulares (PEM) son tumores de plasmocitos que están presentes en 15-20% de los enfermos al diagnóstico y son detectados en otros 15% en el curso de la enfermedad. En general están localizados en el tracto respiratorio superior y gastrointestinal y son asociados a enfermedad avanzada, con mal pronóstico. Los PEM cutáneos metastásicos (PCM) son muy raros, predominan en el tórax, espalda y abdomen. La presentación del MM o PEM con una masa intracraneal es extremadamente rara, solamente encontramos descritos 8 casos.

Objetivos: Describir dos casos de mieloma múltiple con presentación muy rara de PEM.

Casos clínicos: Hombre de 48 años diagnosticado de MM IgD λ con cadenas ligeras libres λ , ISS I, en 04/2009. Presentaba síntomas B y dolores óseos mecánicos; anemia (Hb 10,1g/dL); cifras normales de Creat, Ca, ProtT y Alb; aumento de β 2-M (2,94mg/L), IgD sérica (9940mg/L (N: <100)) y de cadenas ligeras libres λ (99,0mg/dL (N: 0,57-2,63)). Médula ósea con invasión extensa (90% plasmocitos). Respuesta parcial tras 4 ciclos de VBMCP/VBAD y progresión tras 4 ciclos de Borte + Dexa, con surgimiento de nódulos cutáneos dolorosos y un en el paladar. Biopsia cutánea: plasmocitomas. Sin respuesta a VBMCP/VBAD y CHOP con corticoides a alta dosis. Recientemente presentó mejoría significativa tras 1 ciclo de RCVD (lenalidomida, ciclofosfamida, borte y dexa). Mujer de 68 años diagnosticada en 11/2009 de MM IgG λ , ISS I, con plasmocitoma intracerebral. Presentaba cefalea, diplopía y dolores óseos generalizados; anemia (Hb 9,9g/dL), ProtT 92,6g/dL; cifras normales de Creat, Ca, Alb y β 2-M. IgG sérica 30,7g/L (N: 7-15) y λ 26,01g/L (N: 3-6,99). Médula ósea con 26% de plasmocitos. Esqueleto: lesiones osteolíticas en cráneo. RM-CE: voluminosa lesión expansiva centrada al clivus en topografía mediana. Biopsia de masa intracerebral: plasmocitoma. Inició tratamiento con borte + dexa y RT local (40Gy), alcanzando respuesta parcial. Terminó quimioterapia tras 6 ciclos por neuropatía grado 3-4 en los miembros inferiores.

Conclusiones: Estos dos casos clínicos raros son didácticos por, en el primer, asociar PEM múltiples a elevada masa tumoral y muy mala respuesta terapéutica y, en el segundo, asociar una masa intracraneal a MM.

En la literatura, el pronóstico de estas situaciones es referido como muy adverso, pero poco se sabe de los resultados con los tratamientos con los nuevos fármacos disponibles hoy día. ¿Podrán los nuevos fármacos cambiar el pronóstico de estas situaciones tan graves como lo han conseguido en otros contextos de MM?

DOLOR ABDOMINAL SECUNDARIO A ESPLENOMEGALIA EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE IgD**Pb-113**

I. Parra Salinas, N. Fernández Mosteirín, L. Costilla Barriga, C. Gallegos Llerena, M. Abío Calvete, C. Sierra, A. Iborra, D. Rubio
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: La leucemia de células plasmáticas secundaria (LCPS) es una variante rara y agresiva de mieloma múltiple (MM). El diagnóstico se basa en una plasmocitosis en sangre periférica (sp) $> 2 \times 10^9/L$ o $> 20\%$ de la fórmula leucocitaria. Ocurre entre el 2-4% de todos los mielomas y se presenta de forma secundaria a transformación leucémica de MM en el 40% de los casos. El compromiso clínico es de predominio extramedular (hepatosplenomegalia, adenomegalias, anemia, trombocitopenia, hipercalcemia e insuficiencia renal), caracterizándose por un mal pronóstico con un curso agresivo y escasa respuesta al tratamiento (mediana de supervivencia menor a 6 meses).

Caso clínico: Mujer de 67 años diagnosticada en 2005 de Mieloma múltiple IgD lambda con t(11;14), que recibió múltiples líneas de quimioterapia. 3 meses previos al cuadro actual, debido a trombocitopenia mantenida ($50 \times 10^9/L$) y aumento progresivo de la eliminación de cadenas ligeras en orina (45g) se realizó aspirado de médula ósea: infiltración plasmática del 22%. Función renal y calcemia estables. Acude a urgencias por 48 horas de dolor cólico periumbilical irradiado a hipogastrio, astenia, equimosis espontánea, epistaxis y hematuria, escalofríos, mialgias y varios episodios de deposiciones líquidas. Exploración: apirética, múltiples hematomas cutáneos en cara y extremidades. Abdomen: esplenomegalia 2 cm por debajo del reborde costal, no conocida. Tacto rectal con sangre fresca. Analítica: Hb 6.6 g/dL, Plaquetas $6 \times 10^9/L$, Leucocitos $27.6 \times 10^9/L$ Segmentados 12%, monocitos 6%, Linfocitos 13%. Frotis sp: 69% plasmocitos atípicos con núcleos abigarrados de talla mediana y algunos de gran tamaño compatibles con leucemia de células plasmáticas.

Ecografía abdominal: Esplenomegalia de 100x104 mm. Se inicia hidratación y soporte transfusional. 48 horas después empeoramiento de función renal y dolor en HCl refractario a analgesia; ecografía abdominal: aumento de esplenomegalia a 20 cm y colección triangular en polo superior compatible con sangrado. Cultivos de sangre, heces y orina: negativos. Evolución tórpida con disminución del nivel de conciencia, anasarca y muerte a las tres semanas del ingreso.

Discusión: Estamos ante un caso de LCPS a MM IgD lambda estadio III-B refractario a varias líneas de quimioterapia, con indicadores de mal pronóstico (anemia, aumento de la proteinuria, hiperazoemia). El MM IgD suele afectar pacientes más jóvenes y tener un curso más agresivo, con mayor incidencia de insuficiencia renal y de LCP. La presencia de dolor abdominal secundario a hepatosplenomegalia en estos pacientes, obliga a descartar la transformación leucémica sobre todo si se trata de MM IgD.

“VELCADITO”: ANÁLISIS DE RESPUESTA DE UN ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON DOSIS REDUCIDAS DE VELCADE® PARA TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO**Pb-115**

B. Moreno-Gusmao, M. Quintana Razka, J. Wong, E. Pérez Persona, C. Menchaca, A. Mendizábal, I. Oizartabal, M. Ardanaz, J. Guinea
Hospital de Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz

Introducción: Desde la publicación del ensayo VISTA (San Miguel et al. 2008) el tratamiento de elección en España para los pacientes con Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico, no subsidiarios de trasplante, es Bortezomib, Melfalán, Prednisona. En éste estudio se comunicó una respuesta parcial o superior del 71%, aunque con una toxicidad neurológica de 44% (Grado III-IV $> 13\%$) siendo necesaria la reducción de dosis de Bortezomib, en gran parte de los pacientes.

Objetivos: Se pretende valorar la respuesta y la toxicidad neurológica del esquema “Velcadito” [Melfalán (9 mg/m²) + Prednisona (60 mg/m²) + Bortezomib (1 mg/m² días 1 y 4) ciclos cada 28 días) como tratamiento de primera línea para pacientes con Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico, no candidatos a trasplante, en el Hospital Txagorritxu (Vitoria).

Resultado: Se han incluido un total de 8 pacientes con una mediana de edad de 78 años. La distribución del ISS fue: I: 62% de los pacientes (5); II: 25% (2) y III: 12,5% (1). La mediana de ciclos recibidos con Velcade ha sido de 6. Al analizar la respuesta observamos un 50% (4 pacientes) de RC, un 25% (2) de RP y un 25% (2) de EE. Un paciente (12,5%) ha presentado toxicidad neurológica grado III-IV. No se ha observado toxicidad neurológica de ningún grado en el resto de los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 10 meses (2-36) se ha objetivado la recaída de un paciente (12,5%).

Conclusiones: El esquema “Velcadito” presenta una toxicidad neurológica grado 3-4 inferior a la comunicada en la bibliografía. A pesar del escaso número de pacientes incluidos y el corto periodo de seguimiento, las respuestas alcanzadas son prometedoras. Lo que haría interesante valorar este nuevo esquema como tratamiento de primera elección en pacientes no candidatos a trasplante.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTROM. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**Pb-114**

M.M. Anguita Arance, F. Almagro Torres, P.A. González Sierra, M.J. Martínez Quesada, J.A. López López, M.S. Durán Nieto, A. Alcalá Muñoz
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (MW) viene definida por un conjunto de signos y síntomas derivados de la presencia de una proliferación clonal de linfocitos B que infiltran médula ósea y órganos linfoides, con capacidad para sintetizar y secretar a sangre periférica cantidades elevadas de inmunoglobulina M monoclonal. Es una enfermedad poco frecuente, que representa el 1-3% de todas la Gammopatías monoclonales o el 6% de todos los SLP-B. La edad del diagnóstico suele ser entre 55 y 65 años. Es más frecuente en varones y no tiene predilección étnica.

Materiales y métodos: Se han evaluado de forma retrospectiva pacientes diagnosticados de MW desde septiembre del 2000 hasta mayo del 2010. Se han valorado características clínicas, analíticas, tratamiento y evolución de dicha patología desde diagnóstico hasta el momento actual.

Resultados: Se diagnosticaron, durante este periodo, un total de 4 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 71 años (63-77) con un 75% de varones y un 25% de mujeres. El cuadro clínico más predominante fue la astenia (100%), epistaxis (25%), síntomas B (25%), presencia de afectación ósea (100%) y aparición de megalias y adenopatías (75%). Analíticamente observamos una cifra media de Ig M 2433 mg/dl (1989-3070) con un componente monoclonal de 20,99 g/dl (19,17-25,5). Existe en la mitad de los pacientes estudiados anemia y en la misma proporción leucopenia, no coexistiendo ambas en un mismo paciente. En el estudio medular dos tercios de los pacientes presentaron el típico patrón de infiltración linfoplasmocitaria, siendo necesaria en uno de los pacientes la realización de biopsia ganglionar. El estudio citogenético ofreció un cariotipo normal e inmunofenotípicamente se observa expresión clásica de CD 19, CD20 y CD22, además de CD25 en uno de los pacientes. Los patrones de actividad LDH, VSG y B2 microglobulina se encontraban elevados al diagnóstico con una media 464, 76 y 3710, respectivamente. Uno de los pacientes analizados no requirió tratamiento por ausencia de sintomatología o comorbilidades que contraindicaban el tratamiento, el resto ha recibido diversos tratamientos aunque el estándar de tratamiento fue el esquema R-CHOP. Uno de los pacientes recibió clomociclum en primera línea. La segunda línea de tratamiento utilizada fue 2-CDA o fludarabina-ciclofosfamida. Con el esquema estándar la mitad de los paciente alcanzaron respuesta parcial durante 1 año sin complicaciones asociadas. Tras una mediana de seguimiento de 84 meses, tres de los cuatro pacientes continúan vivos, uno de ellos en abstención terapéutica. La paciente que falleció fue debido a complicaciones infecciosas derivadas de la progresión de su enfermedad o del tratamiento. Uno de los pacientes desarrolló un carcinoma epidermoide y otro experimento una transformación a Linfoma no Hodgkin de alto grado. En todos los pacientes fue necesario el empleo de G-CSF por neutropenias grado III debidas al tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia y respuesta al tratamiento, al valorar factores como porcentaje de infiltración medular y cuantificación de componente monoclonal. Por el contrario la cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dl se asoció con peor supervivencia ($P < 0,05$).

Conclusiones: 1. La MW aparte de ser una enfermedad infrecuente se caracteriza por una gran variabilidad en su presentación y evolución, tal y como hemos podido ver en nuestra serie de cuatro pacientes. 2. Los tratamientos quimioinmunoterápicos empleados en el tratamiento de esta patología consiguieron en todos los casos respuesta clínica con reducción de la masa tumoral, si bien el componente monoclonal nunca llegó a negativizarse, manteniéndose estable durante la evolución posterior. 3. El grado de infiltración medular y la cuantía del componente no tuvieron efecto sobre la supervivencia pero sí sobre la sintomatología, en cambio los marcadores de actividad, tales como VSG, LDH, B2 microglobulinemia y citopenias no sólo tienen impacto negativo sobre la enfermedad sino que orientan sobre su comportamiento.

RELACIÓN DEL RATIO DE CADENAS LIGERAS EN SUERO CON LA CONCENTRACIÓN DEL COMPONENTE MONOCLONAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES DE LA ISLA DE EL HIERRO CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO**Pb-116**

J. Espinoza Pineda, M. Moreno Moreno, M. Barrios Suvelza, M. Garcés Santos, A. Román Barbero, L. González García, I. Flores Fernández, J. Espinoza Padrón, Y. Pérez Almeida, M.ª Abreu González
Hospital Nuestra Señora de los Reyes. El Hierro

Introducción: En un estudio retrospectivo publicado por Rajkumar (Rajkumar et al, Blood 2005), se detectó un ratio anormal de cadenas ligeras libres en suero (CLLs) en un 33% de gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI), identificándose el ratio de CLLs como un factor de riesgo independiente para la progresión de una GMSI.

Objetivos: Describir la frecuencia de la determinación anormal de las CLLs en una cohorte de pacientes (pts) de la isla de El Hierro diagnosticados de GMSI, y su correlación con las características biológicas clásicas.

Métodos: Las CLLs de 22 pts diagnosticados como GMSI se analizaron durante el seguimiento entre 2001 y 2010. Los datos demográficos y de laboratorio se compararon empleando el test de chi cuadrado para las variables nominales y el test de Kruskal-Wallis para las variables ordinales.

Resultados: La media de edad fue 66 años (r: 27-91), 10 varones. Isotipo: IgG, 16 pts (72%)/IgA, 3 pts (14%)/IgM, 2 pts (9%)/Cadenas Ligeras, 1 pt (5%). La mediana del componente monoclonal (CM) al diagnóstico fue 986 mg/dL (r: 190-4850). La mediana de los valores de las cadenas kappa (k) fue de 342 mg/dL (r: 102-847 [VN 170-370 mg/dL]) y cadenas lambda (l) fue de 168 mg/dL (r: 16-563 [VN 90-210 mg/dL]). 10 pts tuvieron niveles elevados de CLLs k o l. La mediana del ratio de CLLs fue de 5,703 (r: 0,246-54,200 [VN 1,300-2,600]). Un rango anormal se detectó en 13 pts (57%). El CM se identificó por inmunofijación (IF) en el 100% de los pts, y la CLL fue del mismo isotipo que el CM, en todos los pts. 41% de los pts tuvieron un ratio k/l normal. Comparando los datos clínicos con el ratio de las CLL, aquellos con un ratio anormal tuvieron una concentración más elevada del CM (mediana, 1306 mg/dL) que los pts con un ratio normal (481 mg/dL) [p0 0,001]. No se observaron diferencias en relación con la edad, sexo, hemograma, creatinina o calcio sérico. De acuerdo con los tres factores de riesgo identificados en el modelo definido por Rajkumar (ratio de CLLs, concentración y tipo de CM), 6 pts (27%) se clasificaron como “bajo riesgo”/9 pts (41%) en el grupo “bajo-intermedio”/7 pts como “intermedio-alto” (32%). No se detectaron pts en el grupo de “alto riesgo”.

Conclusiones: En la población analizada, aproximadamente la mitad de los pts con GMSI tienen un ratio anormal de CLLs, todos ellos clasificados como de riesgo bajo o bajo-intermedio, observándose que un ratio k/l anormal se asoció con un CM más elevado. Estudios prospectivos adicionales se requieren para confirmar el valor predictivo del ratio de CLLs. La IF necesariamente debe ser realizada adicionalmente al proteinograma y la determinación de niveles de CLLs en pts con sospecha de una gammapatía monoclonal.

ESTUDIO DE INTENSIDAD DE DOSIS DE LENALIDOMIDA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

Pb-117

E. Pérez-Persona¹, J.J. Alonso Alonso², A. Cánovas Fernández³, A. Ibáñez³, A.B. Santos⁴, A. Mendizábal¹, C. Menchaca¹, J.C. Gómez², M.J. Bustos⁵, L.F. Casado⁵
¹Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. ²Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya). ³Hospital General Universitario de Albacete. ⁴Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ⁵Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Introducción: La lenalidomida (Revlimid[®]) es un agente inmunomodulador análogo de la talidomida, más potente que ésta y con un perfil de seguridad diferente (Bartlett JB et al. 2004). Diferentes estudios ha confirmado su eficacia y seguridad en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) (Dimopoulos et al. 2007). En junio de 2007 la agencia europea del medicamento (EMA) aprobó la lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento del MM refractarios o en recaída a dosis 25 mg durante 21 días al mes, sin variaciones con respecto al peso del paciente. Sin embargo, la toxicidad hematológica no es infrecuente y se ha comunicado neutropenia grado 3-4, en hasta un 41% de los pacientes (Weber et al. 2007; Dimopoulos et al. 2007; Chen et al. 2006; Lacyet al. 2007), siendo necesario la reducción de dosis en gran parte de estos pacientes.

Objetivo: Comprobar si la intensidad de dosis (expresada como dosis de fármaco por m² de SC/tiempo) tiene influencia en el grado de respuesta alcanzado y en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Material y métodos: Se ha calculado la Intensidad de Dosis (ID) (definido como mg/m²/semana) de lenalidomida y dexametasona en 26 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios, que han recibido al menos dos ciclos de tratamiento. Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal. Valoramos la respuesta al tratamiento y la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en función de la ID.

Resultados: La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento fue de 34 meses (3-174 meses), la mitad de los pacientes había recibido al menos 3 líneas de tratamiento (1-5). La duración del tratamiento tuvo una mediana de 35 semanas (10-172). Respecto a la ID, la mediana de dosis de lenalidomida fue de 45 mg/m²/semana (26-94), y la de la dexametasona fue de 16 mg/m²/semana (4-57). De manera global, 21 pacientes (81%) alcanzaron al menos una respuesta parcial (7 pacientes RC), 4 (15%) pacientes se consideraron como enfermedad estable y 1 (4%) paciente progresaron con el tratamiento. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9 meses (3-39) y la supervivencia global de 12 meses (4-39). Al agrupar los pacientes en función de la ID (>0 de 45 mg/m²/semana) no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Al analizar las respuestas en función de la ID, el 83% de los pacientes que recibieron <45 mg/m²/semana alcanzaron al menos una RP vs. 78,6% de los que recibieron >45 mg/m²/semana (p: 0,578). Respecto a la supervivencia la mediana de SLP fue de na. vs. 20 meses para < o > de 45 mg/m²/semana, respectivamente (p: 0,244), mientras que la mediana de SG fue de na. vs. 18 meses para < o > de 45 mg/m²/semana, respectivamente (p: 0,332).

Conclusiones: Las respuestas obtenidas en nuestra serie son similares a las comunicadas en la literatura, sin embargo, en nuestro estudio una dosis más alta de lenalidomida no mejora la tasa de respuestas ni la supervivencia libre de progresión.

LENALIDOMIDA COMO TRATAMIENTO DE CONSOLIDACION/MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE E INSUFICIENCIA RENAL EN DIÁLISIS TRATADOS CON BORTEZOMIB/DEXAMETASONA

Pb-119

S. Valle, V. Dourdil, M. Malo, E. Bonafonte, C. González, M. Paricio, I. Izquierdo, M.A. Fuertes, M.S. Romero, L. Palomera
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Introducción: La insuficiencia renal (IR) en mieloma múltiple (MM) se asocia a peor pronóstico y supervivencia; los tratamientos basados en quimioterapia convencional se asocian a toxicidad y complicaciones. La aparición de nuevos fármacos ha supuesto una mejora en el control de estos pacientes. Bortezomib, por su metabolismo independiente de función renal, se tolera bien y es eficaz. Lenalidomida requiere ajuste de dosis y hay menos experiencia en pacientes en diálisis. Actualmente se está posicionando en terapias de consolidación/mantenimiento.

Pacientes y métodos: Presentamos 2 casos de MM e IR tratados con Bortezomib/Dexa, con buena respuesta parcial (VGPR) sin alcanzarse respuesta completa (RC). Para intentar mejor respuesta inician Lenalidomida consiguiéndose RC sin toxicidad importante.

Caso 1: Varón 52 años MM IgG:κ IIA, ISS:II con componente monoclonal (CM) de 5 g/dL y eliminación urinaria de 13g/24h. Inicia VBCMF, presentando toxicidad hematológica G4 por lo que cambia a Bortezomib. Tras 2.º dosis, presenta cuadro de lisis tumoral con fallo renal agudo que requiere diálisis. Con IR (CM 5,5 g/dL) inicia Bortezomib+Dexa, recibiendo 12 ciclos, alcanzando RP (CM 1 g/dL). Posteriormente 3 ciclos más sin variar el CM, por lo que cambia a Lenalidomida+Dexa ajustada a IR (15 mg día/diálisis). Tras 3 ciclos hace nRC, tras 9.º RC y tras 15.º sRC. A partir del 15.º Lenalidomida de mantenimiento 10 mg día/diálisis. Actualmente 32 ciclos, y 2 años en RC. En lista de espera para trasplante renal.

Caso 2: Varón 69 años con IR (creat.: 13 mg/dL, acl. Cr: 6,7 ml/min). Tras estudio se diagnostica de MM Bence-Jones κ IIB, ISS:III con y 84% plasmáticas en m. ósea. En oligoanuria se detecta eliminación de cadenas κ de 2 g/24h. Ratio κ/λ libres 3266 (N: 0,26-1,56). Posteriormente hace anuria y se monitoriza respuesta con Ratio κ/λ. Se trata con diálisis y Bortezomib+Dexa. Tras 1.º ciclo Ratio κ/λ:1000, tras 2.º ciclo: 300, tras 3.º 88, tras 5.º 40, tras 7.º 20. Hasta 12.º oscila entre 20-30. Para profundizar en la respuesta se cambia a Lenalidomida (15 mg/día diálisis)+Dexa. Tras 2.º ciclo ratio: 1,29, tras 4.º ciclo: 0,87. Actualmente sigue con la misma dosis y a partir del 6.º ciclo pasará a mantenimiento con 10 mg (día/diálisis). Toxicidad: mielosupresión grado 2.

Conclusión: Lenalidomida dosis-ajustada a función renal es segura y eficaz en pacientes con MM e IR. En el contexto de consolidación/mantenimiento tras otros tratamientos (Bortezomib+Dexa) depara mejoría de los resultados alcanzados y estabilización de los mismos. La ratio de cadenas ligeras libres κ/λ es útil para monitorizar la respuesta en casos de MM Bence-Jones en anuria.

UTILIDAD DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES EN LA MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE DE CADENAS LIGERAS LAMBDA

Pb-118

C. Bermudo Guitarte¹, J.L. García de Veas Silva¹, R. Duro Millán², J.A. Martín Marín¹, F. Fabiani Romero¹
¹Unidad de Gestión de Bioquímica Clínica. ²Unidad de Gestión de Hematología

Introducción: Un exceso de cadenas ligeras libres (CLLs) son poblaciones homogéneas de moléculas kappa(k) o lambda(λ) producidas por clones malignos de células B. Aproximadamente el 15% de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) presentan CLLs monoclonales en vez de inmunoglobulinas intactas secretadas por el clon maligno. Estos pacientes son difíciles de diagnosticar y monitorizar debido a que la electroforesis de proteínas en suero (SPE) es normal. Las CLLs son marcadores muy importantes para la monitorización de pacientes con MM y otras gammopatías monoclonales. Un índice kappa libre/lambda libre (k/λ) alterado indica un exceso de una cadena ligera frente a la otra. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de MM de cadenas ligeras λ (MMλ) donde el índice k/λ nos sirve para detectar una recaída del paciente antes que cualquier otra prueba diagnóstica o sintomatología presente.

Presentación del caso: hombre de 66 años de edad diagnosticado de MMλ. co n plasmacitoma órbital en 05/2008. En 06/2008, el paciente empezó tratamiento con 6 ciclos de quimioterapia tipo VAD (Doxorubicina, Vincristina y Dexametasona) siendo un mes después el índice k/λ normal(1,11) y la SPE y la inmunofijación en suero (IFE) negativas. A finales de 10/2008, tras los primeros ciclos de quimioterapia, el índice k/λ era anormal(0,002) mientras que la SPE e IFE eran negativas. Este valor del índice k/λ predijo una recaída del estado del paciente. El paciente empezó un tratamiento a base de 5 ciclos de Bortezomib con dosis intermedias de Dexametasona desde 01/2009 hasta 05/2009 y recibió 20 sesiones de radioterapia en 05/ 2009. Este nuevo tratamiento mejoró la movilidad ocular y la sintomatología asociada pero el índice k/λ permaneció alterado (0,01) hasta 06/2009. Entonces, el paciente empezó un nuevo ciclo de tratamiento con Lenalidomida y Dexametasona mejorando la condición del paciente. El índice k/λ fue normal durante este nuevo tratamiento descartando una recaída del paciente. En 01/2010, el índice k/λ es normal (0,73) y la SPE e IFE son negativas. El paciente no presenta síntomas asociados al MM y tiene una buena evolución con mejora de las lesiones osteolíticas.

Conclusión: Este caso clínico es un buen ejemplo de la utilidad de las CLLs en la monitorización del MM y nos permite predecir futuras recaídas. El valor del índice k/λ nos ayuda a ver si el paciente responde adecuadamente a la quimioterapia o por el contrario sufre una recaída y es necesario cambiar el tratamiento. Esto es debido a la alta especificidad de las CLLs y la alta sensibilidad de este ensayo que permite una identificación temprana de actividad residual que no puede ser detectada por otros métodos como SPE e IFE.

MONITORIZACIÓN DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES SÉRICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS MEDIANTE HEMODIÁLISIS DE ALTO CUT-OFF

Pb-120

J.L. García de Veas Silva¹, C. Bermudo Guitarte¹, R. Duro Millán², J.A. Martín Marín¹, M. Merchán Iglesias¹, F. Fabiani Romero¹
¹Unidad de Gestión Bioquímica Clínica. ²Unidad de Gestión de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla

Introducción: La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) es una entidad rara caracterizada por el depósito de un solo tipo de cadenas ligeras (CLs) en la membrana basal del riñón. Se suele manifestar como una insuficiencia renal severa con proteinuria nefrótica, no tiene un tratamiento claramente definido y los pacientes presentan un pronóstico adverso. Se presenta el caso de un paciente afectado de EDCL y sometido a hemodiálisis (HD) con una membrana de alto Cut-Off (Theralite™) que permite una eliminación eficaz de las cadenas ligeras libres (CLLs).

Presentación del caso: Hombre de 57 años de edad diagnosticado de espondilitis anquilosante desde hace 30 años y en tratamiento con AINEs (celecoxib). Inicia un cuadro caracterizado por dolor óseo muy intenso y progresivo con predominio en columna dorso-lumbar. Ante la progresión y falta de respuesta al tratamiento con AINEs, se ingresa al paciente para su estudio. Presenta en la RMN un patrón metastático múltiple difuso que afecta a la totalidad de la columna dorsolumbar e imágenes de aspecto infiltrativo en la calota craneal. La electroforesis de proteínas séricas presenta 2 picos monoclonales de pequeño tamaño en la región de las gammaglobulinas. En la inmunofijación se aprecian bandas monoclonales kappa (K) con un índice kappa libre/lambda libre (K/λ) de 43,00 (K libre de 289,90 mg/l y λ libre de 6,74 mg/l). El paciente es diagnosticado de EDCL K. Durante la evolución mejora del dolor que motivó el ingreso pero se le detectó un fracaso renal agudo (creatinina (Cr) de 9,70 mg/dl) en el contexto de la EDCL K. El paciente es sometido a quimioterapia con Bortezomib junto HD con membrana de alto poro para la reducción de CLLs. Se realizan 6 sesiones de HD de 6 horas determinándose los valores pre y post-HD de las CLLs, índice K/λ libre y la concentración de Cr. Se obtiene una reducción media de CLLs K del 60,48% (inicio=90,13 mg/l; final=59,70 mg/l) y del índice K/λ libre del 57,38% (inicio=11,05; final de 6,34). Este tratamiento produce una mejora en la función renal con una disminución de la Cr de 5,90 mg/dl al comienzo del tratamiento de HD a un valor normal de 0,70 mg/dl. Esto supone una disminución de la Cr del 88,14%. La inmunofijación se vuelve negativa durante todo el proceso de HD.

Conclusión: La supresión directa y eficaz del exceso tóxico de CLLs circulantes mediante HD junto al tratamiento quimioterápico efectivo a base de Bortezomib permite reducir la concentración de CLLs. La determinación de la tasa de reducción de las CLLs mediante Freelite™ (The Binding Site) es una herramienta útil que permite la monitorización rápida y precisa de los niveles de CLLs en suero para asegurar un tratamiento óptimo del paciente.

TRATAMIENTO DE LARGA DURACIÓN CON LENALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRAS RESCATE DE RECAÍDA/ PROGRESIÓN
Pb-121

B. Aguado, V. Gómez, F. Lara, R. Vidal, A. Velasco, N. García-León, M. Roig, S. Martínez, A. Alegre
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Fundamentos: Por su acción dual, tumorocida e inmunomoduladora, su formulación oral y su aceptable tolerancia, la Lenalidomida puede resultar un agente ideal para el tratamiento de mantenimiento en el MM como ha sido demostrado en recientes estudios aleatorizados en el contexto post-TASPE (Grupos IFM y CALGB, reunión ASCO 2010). Su indicación aprobada sin embargo, es en MM tras recaída o progresión situación en la que se precisa experiencia en el tratamiento a largo plazo con este agente. Presentamos nuestra experiencia en este contexto en casos de larga duración de terapia con esquema de Lenalidomida evaluando su tolerancia.

Pacientes y métodos: Se evaluaron pacientes con MM que habían experimentado progresión o recaída después de un mínimo de dos líneas de tratamiento. La dosis empleada fue de Lenalidomida 25 mg po 21 días cada 28 días y dexametasona 20 mg x 4 cada 14 días (Lendex). La eficacia y seguridad del tratamiento se evaluarán en cada ciclo ajustándose las dosis según tolerancia. El tratamiento con lenalidomida se mantuvo hasta reparación de la enfermedad o intolerancia.

Resultados: Cuatro pacientes recibían tratamiento prolongado (14,16, 23 y 38 ciclos [media de 22 ciclos]) en el momento de estudio. Paciente A: varón de 61 años de edad tras dos líneas de tratamiento previas incluyendo TASPE y rescate con pauta de Bortezomib. Recibió Lendex alcanzando RC en el 5.º ciclo no requiriendo ninguna modificación de dosis de Len durante los 38 ciclos administrados hasta el momento. Paciente B: mujer de 81 años de edad que había recibido varias líneas de tratamiento previas (alquilantes, antitranscritas, bortezomib, talidomida). La dosis de Lena se redujo a 15 mg en el tercer ciclo debido a citopenias manteniendo MBRP (14 ciclos hasta ahora). Dos pacientes varones (C y D), de 51 y 62 a, han seguido tras rescate post dos líneas previas terapia de larga duración, con Len de con 16 y 23 ciclos alcanzando con MBRP y RC respectivamente. La dosis de dex fue reducida en todos los casos a 4 días/ mes y suspendida en uno.

Comentarios: La terapia de larga duración con Lenalidomida es factible y bien tolerada tras su uso como rescate hasta recaída o progresión. Se precisa la recogida de mayor casuística para un análisis coste-eficacia, evaluando el papel de dosis más baja, su uso en monoterapia u otras combinaciones, así como la comparación de forma prospectiva con otras formas de terapias de largo plazo en MM.

TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA EN PLASMOCITOMA RECIDIVANTE DE CAVUM
Pb-123

T. Martín-Santos, M.J. Rodríguez-Salazar, B.J. González-González, G. González-Brito, S. Iraheta-Reyes, B. Soria, L. Morabito, L.M. González del Castillo, S. Lakhwani, M.T. Hernández
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Fundamentos: El plasmocitoma extramedular representa el 3-5% de las neoplasias de células plasmáticas. Su pronóstico es favorable con un 25% de recidivas locales y un 15% que evolucionan a mieloma múltiple. El tratamiento de elección es la radioterapia local (RT), asociándose en ocasiones la cirugía. Regímenes con Bortezomib en combinación con corticoides, han conseguido respuestas en casos refractarios o recidivantes. Son aislados los casos publicados en los que se describe el beneficio obtenido con esquemas que contienen lenalidomida. Presentamos el caso de un paciente con buena respuesta a este tipo de tratamiento.

Caso clínico: Paciente de 67 años, remitido en 1988 al Servicio de ORL por epistaxis autolimitada e insuficiencia respiratoria nasal progresiva. La TC craneal mostraba una masa de partes blandas en cavum de 30x30x20 cm. La tumoración fue resecada y el estudio histológico fue compatible con plasmocitoma. El estudio de extensión (aspirado medular, mapa óseo, proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas sérica y urinaria) fue negativo para mieloma, confirmando el diagnóstico de plasmocitoma solitario de cavum. En diciembre de 2001 presenta nuevamente obstrucción nasal progresiva, confirmando la recidiva en la TC craneal, siendo el estudio de extensión negativo. Recibió tratamiento con cirugía y posterior RT local (40 Gy), alcanzando la remisión completa. En marzo de 2008 se objetiva, en TC de control, nueva masa en cavum (40x30x40 mm) con invasión del seno maxilar y esfenoidal izquierdo; en íntimo contacto con la arteria carótida ipsilateral. Dado el alto riesgo de sangrado quirúrgico, se biopsió la lesión sin extirpación de la misma, confirmando la recaída local. De nuevo el estudio de extensión fue negativo para mieloma. El PET confirmó la afectación solitaria en cavum. Con el juicio diagnóstico de segunda recidiva del plasmocitoma, se inició tratamiento según esquema Bortezomib-Melfalan-Prednisona (VMP). Presentó mala tolerancia, siendo suspendido el tratamiento tras el tercer ciclo. La reevaluación posterior mostró una respuesta mínima (reducción del 32,5% en el tamaño del plasmocitoma: 37x35x25 mm), persistiendo captación en el PET. Tras ello, se administró nueva RT local (40 Gy) con escasa respuesta (TC: 32x27x25 mm). Dado el alto riesgo de progresión, se solicitó la autorización de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento (10 mg/día durante 21 días; ciclos de 28 días), comenzando el mismo en mayo de 2009. En agosto del mismo año, el PET mostró aumento de captación a nivel del plasmocitoma, iniciándose tratamiento con lenalidomida (a dosis de 25 mg) en combinación con dexametasona (20 mg/día; días 1-4 y 15-18). En enero de 2010, tras 5 ciclos del esquema lenalidomida-dexametasona, se realiza nuevo TC de control, donde se observa una respuesta parcial, con una reducción mayor al 50% en el tamaño del plasmocitoma (20x13x14 mm), sin captación patológica en el PET.

Conclusiones: Aunque clásicamente el tratamiento de elección del plasmocitoma extramedular es la radioterapia local, nuevos agentes como la lenalidomida parecen obtener respuestas en este tipo de neoplasias, como sucedió en nuestro paciente.

APLICACIÓN DEL TEST DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO (sFLC) PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA EN MM POSTASPE EN RC
Pb-122

B. Aguado¹, C. Muñoz², J. López³, F. Lara¹, V. Gómez¹, R. Vidal¹, A. Velasco¹, S. Martínez¹, N. García-León¹, M. Roig¹, A. Alegre¹

¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Inmunología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Introducción: Los recientes criterios de RC en MM incluyen un subgrupo de RC estricta que incluyen una ratio normal de cadenas ligeras libres en suero (sFLC) y la ausencia de células plasmáticas clonales por IHC o IF (Durie et al 2006). La técnica de sFLC ha cobrado también auge para otros aspectos de cribado, pronóstico y monitorización de respuesta en otras Gammopatías Monoclonales incluyendo MW, MGUS y Amiloidosis (Dispenzieri et al 2009). Su valor en la calidad de la RC postTASPE puede resultar útil para evaluar la profundidad de la respuesta. La sFLC no está exenta de dificultades técnica con aspectos de mejora e interpretación. Presentamos nuestra experiencia preliminar en el contexto de MM post-TASPE en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Pacientes con RC IF- postTASPE de larga duración de nuestro centro. Realización secuencial del test de sFLC secuencial para evaluación siguiendo los criterios técnicos. Evaluación medular (Inmunocitometría, EMR) y evaluación clínica habitual de seguimiento incluyendo pruebas de imagen.

Resultados:

| Paciente RC | sFLC | MO | IMF | Pruebas de imagen |
|-------------|------|----|-----|-------------------|
| UPN1 IF | - | - | - | - |
| UPN2 IF | - | + | - | - |
| UPN3 IF | - | - | - | - |
| UPN4 IF | - | + | - | - |
| UPN5 IF | - | - | - | - |
| UPN6 IF | - | - | - | ND |
| UPN7 IF | + | - | - | ND |

Conclusiones y comentarios:

La sFLC se mostró útil en nuestro centro discriminando pacientes con RC estricta. Se precisa no obstante de mayor depuración de la técnica de sFLC y de la evaluación de su utilidad con mayor experiencia en grandes grupos de pacientes, así como de la homogenización de sus resultados.

Referencias:

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma Leukemia. 2006;20:1467-73
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia, 2009.

ESCLEROMIXEDEMA ASOCIADO A GAMMAPATÍA MONOCLONAL Y REVISIÓN DE LAS GAMMAPATÍAS (1998-2010) EN UN HOSPITAL COMARCAL
Pb-124

M. Koussa Madroñal¹, E. Pardo de la Mano², M.A. Fernández Galán³, R.M. López López², D. Navarro Moreno¹, F. Domínguez de Luis³, G. Martín Núñez²

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Hematología. ³Servicio de Dermatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres)

Introducción: El escleromixedema, Síndrome de Amdt-Gottron o de Buschke, es una enfermedad rara de etiología desconocida. Se caracteriza por afectación simétrica de la piel con extensas pápulas, marcada esclerosis e induración. Se localiza principalmente en cara, cuello, parte superior de tronco, manos y antebrazos. En la mayoría de los casos se asocia a gammapatía monoclonal o trastornos sistémicos. Revisamos las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) en nuestro Hospital durante más de una década y su asociación con otras patologías incluido el caso que presentamos.

Caso clínico: Paciente varón de 82 años, con antecedentes de hipertrofia benigna de próstata, AIT, rinoconjuntivitis alérgica con urticaria demográfica. En el estudio de AIT se diagnosticó de GMSI IgG lambda. Al año de ser diagnosticado de la gammapatía monoclonal, acude a consulta de dermatología por presentar lesiones en la piel en zonas expuestas en forma de erupción extensa con marcada esclerosis e induración de la piel en manos. Se realiza una primera biopsia con el resultado de ausencia de fibras elásticas. A los 3 meses el paciente presenta una evolución de su enfermedad con esclerosis cutánea generalizada y esclerodactilia afilada. Se realiza nueva biopsia con diagnóstico de esclerodermia sistémica difusa. Reevaluado el paciente no cumple criterios de mieloma múltiple aunque el 100% de las células muestran traslocación 14;16. Se inicia tratamiento con melfalan prednisona con gran mejoría clínica y analítica (6 ciclos).

Comentarios: El interés del caso estriba en la rareza de la enfermedad dermatológica que en la mayoría de las ocasiones se asocia a enfermedad hematológica. Revisamos las GMSI vistas en nuestro Servicio desde 1998 hasta 2010 con un total de 204 casos, con los siguientes resultados: 53% hombres y 47% mujeres; 70% mayores de 65 años, con una mediana de edad de 72 años. La distribución de las Inmunoglobulinas es de Ig G 65%, Ig A 22% y el resto Ig M. La proporción de K/L fue 1.2. Durante todo el seguimiento 6 pacientes han progresado a Mieloma y sólo se ha detectado un caso de escleromixedema que es el referido. La curva de supervivencia de nuestra población es semejante a la de la población general para la edad.

HIPERFIBRINÓLISIS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE AMILOIDOSIS PRIMARIA**Pb-125**

S. Guedes Mesa, J.D. González San Miguel, M.C. Losada, J.M. Bosch, J. Ruano, M. Caballero, R. Fernández, M. Tapia, F. Fernández, S. Soler, V. Peri, M.T. Marrero, J.M. Díaz Cremades
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La amiloidosis sistémica es una enfermedad con presentación clínica muy heterogénea lo que a menudo conlleva dificultades para el diagnóstico. Por otra parte si bien las alteraciones de la coagulación son frecuentes las manifestaciones hemorrágicas moderadas o severas no alcanzan el 25% de los pacientes. Además los típicos niveles bajos de factor X sólo se encuentran en un 25% de los pacientes siendo las alteraciones más frecuentes un tiempo de reptilasa (TR) y un tiempo de trombina (TT) prolongados en el 90% de los casos.

Caso clínico: Paciente varón de 66 años en tratamiento con Adiro® que tras extracción de 4 piezas dentales en octubre del 2008 presenta gingivorragias incoercibles con anemia por lo que acude a urgencias repetidamente recibiendo antifibrinolíticos y suspendiendo antiagregación con mejoría temporal de los síntomas, no presentaba alteraciones bioquímicas y solo destacaba un ratio de tromboplastina parcial activada (RAPTT) de 1.3 con un TP normal (no se realizaron otras pruebas). Tres meses después el paciente es remitido a nuestro servicio para estudio objetivándose RAPTT de 1.2 (que corrige totalmente con test de mezcla), con un ratio de Tiempo de Trombina (RTT) de 1.19 y plasminógeno del 56%. El Dímero D era > 10000 mg/dL, siendo el TP, α_2 -antiplasmina y fibrinógeno (3.46 mg/dL) normales. Los factores VIII, IX, X y XI fueron normales al igual que la actividad del factor Von Willebrand, y las pruebas de agregación plaquetar. Presentaba un 47.7% de actividad del factor XII. En estos momentos el paciente presentaba un deterioro rápidamente progresivo de su función renal y hepática por lo que ingresa para estudio siendo diagnosticada de amiloidosis AL en biopsia hepática. Presentaba también afectación cardíaca y enfermedad renal. Se detectaron cadenas monoclonales lambda en suero y orina. El paciente precisó diálisis y tras tratamiento con Bortezomib y dexametasona se encuentra estable a las 20 meses de los primeros síntomas.

Conclusión: La presentación clínica y analítica de la amiloidosis es muy heterogénea, ante una hiperfibrinólisis sin causas evidente la amiloidosis debe formar parte del diagnóstico diferencial.

EFICACIA Y TOXICIDAD DEL RETRATAMIENTO CON BORTEZOMIB EN EL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA**Pb-127**

A. Bailén García, D. Bardán Rebollar, I.M. Vidales Mancha, A.I. Heiniger Mazo
Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción: Se ha demostrado la eficacia del uso del Bortezomib en los diferentes escenarios del Mieloma Múltiple (MM), siendo mayor en las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, hay pocos estudios del Retratamiento con dicho fármaco en pacientes con MM en recaída que han sido respondedores al tratamiento inicial.

Objetivos: Analizar la eficacia, toxicidad y supervivencia del Bortezomib en el Retratamiento de pacientes de nuestra comunidad con MM en recaída.

Pacientes y métodos: De un total de 61 pacientes que recibieron previamente tratamiento de 2.ª línea con Bortezomib 1,3 mg/m² y Dexametasona 40 mg, días 1-4-8-11 cada 21 días, hemos analizado 6 pacientes que progresaron tras haber obtenido algún tipo de respuesta y han recibido Retratamiento con Bortezomib-Dexametasona con el mismo esquema.

El tipo de respuesta inicial tras una mediana de 4 ciclos (4-8) había sido: 3 Respuestas Completas, 1 Muy Buena Respuesta Parcial, y 1 Enfermedad Estable, según Criterios IMWG 2006.

La toxicidad observada había sido: Neuropatía Periférica grado I en 3 casos, y Neutropenia leve en 1.

Resultados: La media de edad fue 65 años (59-75) de los que 4 eran hombres y 2 mujeres. De los 6 pacientes en rettratamiento, 2 no habían recibido otro tipo de tratamiento, 1 un TPH-A y 3 Lenalidomida. Mediana de ciclos recibidos en el Retratamiento de 8 (1-8).

La respuesta al rettratamiento tras 4 ciclos ha sido: Respuesta Parcial=1, Enfermedad Estable=3 y Progresión=1. Aunque todos los pacientes han recaído, la mediana de tiempo desde el inicio del Retratamiento hasta la Progresión de la enfermedad ha sido de 9 meses (1-14).

La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento (TNT) ha sido de 11 meses (1-15) y la mediana del intervalo libre de tratamiento (TFI): 2 meses (1-8).

La mediana de Supervivencia Global desde el diagnóstico es de 37 meses (36-87). 5 pacientes permanecen vivos (83,3%) y 1 falleció por enfermedad intercurrente (Gripe A). La toxicidad atribuible al Retratamiento ha sido: Neuropatía Periférica grado II: 2 casos.

Conclusiones: Consideramos que el Retratamiento con Bortezomib en combinación con Dexametasona es efectivo y bien tolerado en pacientes respondedores al tratamiento inicial con dichos fármacos, prolongando la supervivencia global. En nuestra serie hemos observado una menor calidad de respuesta con el Retratamiento respecto a lo publicado. Coincidimos respecto al TNT y TFI, así como con la escasa toxicidad observada.

MIELOMA MÚLTIPLE Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. LA FORTUNA LE HA OFRECIDO UN TRATAMIENTO ÚNICO: LENALIDOMIDA**Pb-126**

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, I. López San Román, M. Díaz Morfa, J. Arbeteta, D. Morales, B. Pinedo
Hospital Universitario de Guadalajara

Justificación: El tto actual del MM en > 65 años siguiendo el protocolo de PETHAMA es el VMP, sin embargo, todavía no se conoce la incidencia de SMD en estos pacientes, ya sea por evolución natural en pacientes de edad ya se por iatrogenia.

Pacientes: Presentamos el caso de un varón de 73 años, diagnosticado de MM IgG k en 2008. Como AP: DM 2, AR con cloroquina, y prótesis biológica aórtica con FA por lo que está anticoagulado. En julio 2009, se evidencian datos de progresión del MM (anemia, aumento del CM, y dolor óseo cervical), se decide iniciar VMP (según PETHAMA GEM05). La tolerancia muy buena durante todos los ciclos (ha completado 8), sin ningún ingreso. Como toxicidad ha presentado trombopenia G2, que no ha obligado a suspender la anticoagulación oral.

Resultados: La reevaluación tras fin del tratamiento es RP (4g/dL de CM al inicio del tto a 1.7). Tras 2 meses de fin de tto., comienza con vómitos, pérdida de peso (5 kg), se niega a la ingesta de determinados alimentos, y anemia normo-normo. El TC body realizado no evidencia masas, sólo un engrosamiento del píloro. Se realiza gastroscopia y es normal. Se realiza un tránsito gastrointestinal en el que se observa un retraso de unas horas en la eliminación del contraste. Comentado con el S. de Digestivo, es diagnosticado de gastroparesia diabética, y mejora con procinéticos. Sin embargo, la anemia y la trombopenia son mas evidentes (Hb 7.7, Plaquetas 53000/mm³). Se realiza un BMO, ante la sospecha de progresión de MM, un SMD, o infiltración por un tumor sólido. El resultado revela una médula hipocelular, con datos de diseritropoyesis. El IFT no revela datos de SMD. La citogenética nos evidencia un cariotipo 46XY, con una alteración del cromosoma 16, sugerente de enfermedades de la serie mielóide. Por lo que con el diagnóstico de SMD, se inicia tratamiento con lenalidomida en dosis de SMD (10 mg/d v.o durante 21 días), con una importante mielotoxicidad que obliga a suspender I a anticoagulación oral, pasar a HBPM, y finalmente suspenderla, por lo que en ciclos sucesivos se ha mantenido con dosis de 5 mg/48h, junto con Aranesp 500/3 semanas. La respuesta inicial del CM ha sido muy buena, alcanzando la IgG 0.07g/dL. Ha precisado tto. de soporte con transfusión de CH. La situación actual del SMD se presentará en el congreso.

Conclusiones: 1) Siempre se debe cuestionar un diagnóstico cuando no se explica con la enfermedad ya existente; 2) La exposición prolongada a agentes alquilantes, se debe cuestionar una vez conseguida la respuesta máxima. 3) La opción terapéutica única, con lenalidomida, en la máxima dosis tolerable, es la paradoja de dos hemopatías con un futuro incierto.

RESULTADOS DE EFICACIA Y TOXICIDAD DE LA COMBINACIÓN DE BORTEZOMIB-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**Pb-128**

D. de Miguel Llorente, N. Golbano, M. Díaz Morfa, I. López San Román, J. Arbeteta, D. Morales, S. Herrero, B. Pinedo
Hospital Universitario de Guadalajara

Justificación: Nuevas combinaciones de tratamiento de inducción para el Mieloma múltiple en pacientes de nuevo diagnóstico pueden mejorar la calidad de la respuesta y por tanto prolongar la supervivencia. Este concepto debería también aplicarse en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios.

Pacientes: Presentamos nuestra experiencia en pacientes con Mieloma múltiple tratados con la combinación de quimioterapia de bortezomid (1,3 mg/m² D1, D4, D8, D11), Ciclofosfamida (600 mg/m² D1, D8) y Dexametasona (40 mg D1-2, D4-D5, D8-D9, D11-D12). Desde Febrero de 2009 hasta mayo de 2010, hemos tratado a 14 pacientes (8 en primera línea). En primera línea en menores de 65 años como tratamiento de inducción previo al TPH, se han tratado 6 pacientes (una leucemia de células plasmáticas). En primera línea, mayores de 70 años, dos pacientes con leucemia de células plasmáticas. En los 6 pacientes en recaída, habían recibido al menos una línea de quimioterapia previa (1-4), todos habían recibido Bortezomib previamente. El número de ciclos administrados osciló entre 1-6 (media 4,1). 4 pacientes sólo recibieron un ciclo, 3 fallecieron por progresión de la enfermedad y en un paciente de nuevo diagnóstico se interrumpió el tratamiento por una neumonía por el virus H1N1 y Candida spp. que obligó a su ingreso en UCI.

Resultados: 9 pacientes son evaluables para respuesta, 8 pacientes con una RP (88.9%) y una RC (11.1%), y 3 son sometidos a TPH. Una paciente joven, que lo recibió en inducción, con una RC, presentó una recaída extramedular (en SNC y cutánea) precoz, a la espera de realizar el TPH. Los resultados completos se presentarán en el congreso.

La toxicidad limitante fue la neuropatía periférica, presente en 3 pacientes, que obligó a reducir la dosis de Bortezomid un escalón en 2 pacientes, y administrarlo semanal en uno de ellos. 4 pacientes presentaron neutropenia grado 3-4, y precisaron emplear G-CSF. Complicaciones infecciosas que necesitaron ingreso hospitalario en 3 pacientes (1 VHZ diseminado, bacteriemia por Staf., 2 neumonías).

Conclusiones: 1) La combinación de Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona consigue respuestas rápidas y de calidad. 2) La toxicidad hematológica, es manejable fácilmente. 3) La incidencia de complicaciones infecciosas es mayor en pacientes con MM en recaída/refractarios y en aquellos pacientes frágiles con comorbilidad asociada. 4) En los pacientes recaídos/refractarios, el porcentaje de respuestas es similar al de los pacientes en primera línea. 5) Los pacientes retratados con bortezomid obtienen Buenos resultados, pero con un incremento de la neuropatía frente a los pacientes vírgenes.

RECAÍDA MIELOMATOSA MENÍNGEA PRECOZ ATÍPICA, TRAS INDUCCIÓN CON BORTEZOMIB Y REFRACTARIA A RESCATE CON LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA

Pb-129

J. Sánchez-Castro, T. García-Cerecedo, V. Marco, A. García-Guiñón, A. Luaña, A. Ferrero, I. Upegui, N. Catala, J.M. Macià
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Fundamentos: La afectación meníngea y en sistema nervioso central (SNC) es poco frecuente en pacientes con Mieloma Múltiple. Resulta más excepcional la presencia de dicha afectación de forma precoz y existe poca experiencia en pacientes que reciben los nuevos esquemas terapéuticos como bortezomib o lenalidomida.

Método: Paciente varón de 72 años, diagnosticado de Mieloma Múltiple Bence-Jones, 6 g/24h de proteinuria, cadenas ligeras lambda con ISS III. En médula ósea (MO): 30% de infiltrado por células plasmáticas atípicas. CD138: 24%. Las plasmáticas fueron negativas para CD56 y CD19. El cariotipo fue normal.

Como tratamiento de inducción recibió esquema melfalan-prednisona-velcade, consiguiéndose una muy buena respuesta parcial (4% de plasmáticas en MO y proteinuria de 1 g/24 h). Dada la edad y las comorbilidades asociadas del paciente se desestimó consolidar con quimioterapia a altas dosis.

Tras 4 meses de estabilidad clínica y biológica, el paciente inició parestia y parestesia en ambas extremidades inferiores. Los datos biológicos revelaron anemia y trombopenia moderadas, cuantificación de cadenas lambda en orina: 0.77 g/24 h. En MO infiltrado absoluto por plasmáticas atípicas, con las mismas características de inmunológicas que al diagnóstico. El estudio citogenético mostró un cariotipo complejo.

Se realizó resonancia nuclear magnética (RNM) demostrando una afectación tumoral intrarraquídea, a modo de manguito, que comprime el cordón medular entre D9-D10 y L1-L2.

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró la presencia de células plasmáticas atípicas confirmando la afectación en SNC por su mieloma.

Se realizó radioterapia descompresiva de segmento medular afecto, quimioterápico intratecal y reinducción con lenalidomida y dexametasona, sin respuesta y con una rápida progresión de la enfermedad, con deterioro cognitivo progresivo, siendo el paciente exitus a las 4 semanas.

Resultado y conclusiones: El motivo de la presentación es por la peculiar evolución de la enfermedad con recaída precoz tras un tratamiento de inducción en primera línea con inhibidores del proteosoma. También la forma de afectación extramedular, que incluye SNC, en forma de manguito tumoral, con compresión medular y la afectación del LCR, con clínica neurológica progresiva a pesar del tratamiento de rescate con lenalidomida y dexametasona.

DISCREPANCIA CITOLÓGICA-CITOMÉTRICA EN EL ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO

Pb-131

A. Campeny Nájara, V. Roldán, R. Jiménez, D. García, M. Hermsilla, M.J. Nájera, P. Rabasa, P. Herrera, J. Feliu, R. García
Hospital San Pedro de Logroño. La Rioja

Introducción y objetivos: La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es la más frecuente de todas las gammapatías monoclonales (67%). Su incidencia en la población general se cifra en un 3% para los individuos de más de 70 años y de un 1% en mayores de 50 años. El riesgo de progresión a mieloma múltiple, o a otra gammapatía monoclonal es de un 17% a los 5 años y de un 51% a los 15 años, lo que justifica el seguimiento de estos pacientes. En nuestro centro, hemos encontrado discrepancias en la infiltración por celularidad plasmática en médula ósea entre la citología y la citometría. El objetivo de este trabajo es valorar si existe relación entre esta diferencia con determinados parámetros citométricos de implicación pronóstica (CD 56, CD 117) y el tipo de cadena ligera de la GMSI.

Métodos o pacientes: Realizamos un estudio retrospectivo sobre una población de 64 pacientes con diagnóstico de GMSI seguidos en consultas externas desde el 2008 hasta el 2010 en los que realizamos aspirado medular y lo analizamos por citología (May Grunwald Giemsa) y análisis inmunofenotípico (CMF). Como variables medimos las diferencias encontradas en el porcentaje de infiltración por ambas técnicas. Posteriormente estas diferencias las relacionamos con el marcaje citométrico positivo o negativo con los anticuerpos monoclonales CD56 y CD117 y con el tipo de cadenas ligeras Kappa o Lambda expresadas por las células plasmáticas clonales. Aplicamos el sistema estadístico SPSS, y utilizamos la prueba T Student y U de Mann-Whitney.

Resultados: La media de infiltración por celularidad plasmática mediante citología fue superior a la media de infiltración mediante citometría. Como resultados obtuvimos diferencias significativas en el porcentaje de infiltración en médula por citología y citometría a favor de la citología (p: 0.003). Hemos encontrado correlación entre la mayor infiltración por celularidad plasmática en médula ósea y mayor discrepancia entre CMF y citología de forma que a mayor infiltración, mayor discrepancia. Al comparar la diferencia de infiltración por ambas técnicas en función del marcaje de CD56 y CD117, no encontramos resultados significativos. Tampoco fue significativa la relación de estas diferencias de con los tipos de cadena ligera Lambda y Kappa.

Conclusión:

- 1) Cuanto mayor es la infiltración de celularidad plasmática en médula ósea en pacientes con GMSI, mayor discrepancia entre citología y citometría.
- 2) Estas diferencias no se han podido correlacionar ni con la expresión de CD 56 ni CD 117, ni con el tipo de cadenas ligeras.

HEMORRAGIA DIGESTIVA SECUNDARIA A PLASMOCITOMA SOLITARIO YEYUNAL

Pb-130

I. Upegui, A. García, T. García, V. Marco, A. Luaña, L. Duch, J.M. Macià
Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: La afectación intestinal por plasmocitomas es rara siendo aproximadamente el 10% de todos los casos. Habitualmente se presenta con clínica abdominal inespecífica con dolor abdominal, pérdida de peso, alteración del hábito deposicional secundaria a la aparición de dicha tumoración.

El caso que presentamos a continuación muestra una presentación no habitual en forma de hemorragia digestiva.

Método: Paciente varón de 49 años estudiado desde tres años antes por diferentes episodios de hemorragia digestiva alta realizándose estudio digestivo (gastroscoopia y colonoscopia), sin encontrar otra causa asociada.

Tras nuevo episodio de hemorragia digestiva, se objetivó en TAC abdominal la presencia de un engrosamiento nodular en pared de yeyuno asociado a una masa abdominal de 5 x 3 cm. Ante dicho hallazgo se realizó exéresis quirúrgica mostrando la presencia de una formación nodular a nivel de pared de yeyuno. El estudio macroscópico mostró la presencia de una formación nodular de 4 cm de diámetro máximo constituido por un tejido gris-blanquecino con zonas irregulares y consistencia firme. El estudio microscópico mostraba una infiltración difusa a nivel de submucosa formada por células de tamaño medio con relación núcleo-citoplasma alto, citoplasma basófilo compatibles con células plasmáticas atípicas; el estudio citoquímico mostró la presencia de positividad para EMA, CD138 y cadenas kappa, todo ello compatible con un plasmocitoma yeyunal.

El estudio de extensión descartó afectación por mieloma. Hemograma, función renal, calcio y β_2 -microglobulina normales. El estudio de proteínas descartó la presencia de componente monoclonal en suero y orina. El estudio medular fue normal con 2% de células plasmáticas. La seriada ósea descartó la presencia de lesiones líticas. El TAC toraco-abdominal mostró únicamente un aumento discreto de la densidad de grasa mesentérica inespecífica. Con el diagnóstico de plasmocitoma yeyunal solitario tras resección quirúrgica se decidió realizar consolidación con radioterapia sobre lecho quirúrgico. En la actualidad, y tras 7 años de seguimiento, el paciente ha seguido controles manteniéndose en remisión completa y sin aparición de nuevos episodios de sangrado digestivo.

Conclusión: Este caso muestra una forma de presentación no habitual de plasmocitoma yeyunal en forma de hemorragia digestiva. A pesar de la baja incidencia de esta localización en general estos pacientes muestran un buen pronóstico con altas tasas de curación tras su resección.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

RESPUESTA ESPECTACULAR A 5-AZACITIDINA EN PACIENTE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO

A. Godoy, P. Mayayo, P. Delgado, L. Costilla, I. Parra, J.C. García Zueco, D. Rubio
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Pb-132

Objetivos: Valorar la tolerancia y eficacia de 5-Azacitidina en un paciente con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo, mayor de 75 años y con comorbilidad asociada.

Paciente: Varón, de 78 años de edad, alérgico a Doxicilina y Claritromicina, con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de 1.º grado, hemocromatosis, que acude a Urgencias de nuestro centro por síndrome constitucional. A la exploración ECOG 3, palidez cutáneo-mucosa, disminución generalizada del murmullo vesicular a la auscultación pulmonar y a nivel abdominal se palpa hepatomegalia no dolorosa, de unos dos traveses. Resto de la exploración sin hallazgos. El hemograma demostró bicitopenia a expensas de la serie roja y plaquetar, acompañado de signos de diseritropoyesis y disgranulopoyesis en la extensión de sangre periférica. Los parámetros bioquímicos no presentaron alteraciones y el estudio serológico para VIH y virus hepatótrofos fue negativo. El diagnóstico citológico fue de síndrome mielodisplásico: AREB tipo 2 con hiperplasia dismórfica de serie roja, en la que predominaban elementos inmaduros (45%), si bien el porcentaje, no superaba el 50% de la celularidad medular por lo que no cumplía criterios para el diagnóstico de LAM-M6. El inmunofenotipo por citometría de flujo de médula ósea fue compatible con AREB tipo 2. El cariotipo resultó ser normal.

Resultados: Tras establecerse el diagnóstico de síndrome mielodisplásico de alto riesgo y dada la edad del paciente y la comorbilidad asociada, iniciamos tratamiento de soporte, con EPO y soporte transfusional. Durante el primer mes el paciente requirió 14 concentrados de hematies y 4 poeles plaquetarios. El estado general del paciente se iba deteriorando progresivamente, con lo que, decidimos iniciar tratamiento con 5-azacitidina a dosis de 75 mg/m² días 1-7, cada 28 días. Tan sólo después de un ciclo de tratamiento, desaparecieron de forma completa las citopenias y desde entonces, el paciente no ha requerido soporte transfusional. Al finalizar el cuarto ciclo de tratamiento se realizó un aspirado medular de reevaluación, objetivándose remisión completa morfológica, con persistencia de enfermedad mínima residual del 1,63% por citometría de flujo. En la actualidad, ha recibido 13 ciclos de tratamiento con muy buena tolerancia, y continúa en remisión.

Conclusiones: Incluso en algunos pacientes con enfermedades concomitantes graves, podemos plantear el tratamiento con agentes desmetilantes, ya que éstos pueden cambiar de forma radical la evolución de estos pacientes.

EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA UTILIZACIÓN DE AZACITIDINA, EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL

Pb-133

M. Vahí Sánchez de Medina, C. Couto Caro, I. Simón Pilo, A. Torre Sabariego, R. Bitaubé, E. Ríos Herranz
Hospital de Valme. Sevilla

Introducción: Las medidas de soporte y el uso de factores de crecimiento en SMD de bajo riesgo, y la QT y el TPH en los de alto riesgo, eran las únicas modalidades terapéuticas en estas enfermedades. La reciente disponibilidad de nuevos fármacos ha cambiado el esquema. 5-Azacitidina es un hipometilante del ADN que ejerce acción citotóxica sobre líneas celulares hematopoyéticas que han proliferado de forma anormal, indicado para el tratamiento de: SMD de alto riesgo (IPSS intermedio-2 o alto) no candidatos a TPH; SMD de bajo riesgo (IPSS bajo o intermedio-1) con citopenias sintomáticas que no respondan a otros tratamientos; LMMC con 10-29% de blastos en MO sin trastorno mieloproliferativo; LAM con 20-30% de blastos y displasia multilineal, según la OMS.

La dosis recomendada es de 75 mg/m²/día, vía subcutánea, durante 7 días cada 28 días. Se recomienda un mínimo de 6 ciclos y continuar mientras exista beneficio para el paciente o hasta progresión de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad en la utilización de 5-Azacitidina en pacientes atendidos en nuestro servicio.

Pacientes: Desde Septiembre de 2008 han recibido tratamiento con azacitidina 6 pacientes: 1 SMD riesgo intermedio-1, 2 LMMC, 1 SMD de alto riesgo no candidato a TPH, 1 LAM con displasia multilineal y 1 SMD de riesgo intermedio-2 no candidato a TPH; con una mediana de edad de 74,5 años. 2 pacientes recibieron el tratamiento en primera línea. El seguimiento fue hasta éxito o Mayo de 2010.

Resultados: Se administraron 75 mg/m² sc/día subcutáneos de azacitidina en pauta 5-2-2. En 2 pacientes se suspendió el tratamiento tras 4 ciclos por falta de respuesta. Ambos fueron éxito 8 meses y 1 mes después. Los otros 4 pacientes continúan el tratamiento con una supervivencia de 2, 5, 7 y 15 meses desde el diagnóstico. En ningún paciente se produjo transformación a LAM. Las reacciones adversas fueron: citopenias (6), mialgias (1), fiebre (1), reacción cutánea local (1), anorexia (1) y estreñimiento (1). Aún no disponemos de datos para evaluar la respuesta en términos de desaparición de blastos y de disminución en los requerimientos transfusionales. El gasto desde Enero 2009 hasta Mayo 2010 en nuestro centro por azacitidina ha sido de 56.782,079€.

Conclusiones: No hemos observado efectos adversos graves, pero debemos vigilar potenciales complicaciones. Se aconseja completar 6 ciclos antes de la suspensión del tratamiento por falta de respuesta. Se necesita estudiar mayor número de pacientes tratados y ciclos administrados, así como la valoración de la respuesta, para evaluar de forma concluyente la eficacia del tratamiento. Dado el elevado coste debemos seleccionar los pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento.

ADMINISTRACIÓN DE 22 CICLOS DE AZACITIDINA EN PACIENTE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO EN EL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA

Pb-134

A. Pascual, J. Berruga, A. Biedma
Servicio de Hematología. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

Introducción: Azacitidina (AZA) es el primer fármaco hipometilante que ha demostrado ser capaz de alterar el curso natural del Síndrome Mielodisplásico (SMD), aumentando su supervivencia global y el tiempo hasta la transformación leucémica. AZA se incorpora al ADN y al ARN celular, inhibiendo la acción de la metiltransferasa y favoreciendo la hipometilación del ADN. Esto podría restaurar la función normal de genes fundamentales para la diferenciación y proliferación previamente silenciados por hipermetilación.

Material y métodos: Analizar la efectividad y el perfil de seguridad del tratamiento hipometilante con AZA en 8 pacientes con SMD y LMA de nuestro centro desde Noviembre de 2008 hasta Mayo de 2010. Destacar el mantenimiento del tratamiento con AZA a largo plazo.

Resultados: Paciente de 70 años de edad con AREB Tipo II IPSS alto riesgo que inicia AZA 5-2-2 (AZA 75 mg/m² subcutáneos por 5 días, seguido de 2 días de descanso por el fin de semana y 75 mg/m² 2 días más). En evaluación tras 4.º ciclo se encuentra en respuesta parcial. Se decide dado el alto riesgo continuar tratamiento con AZA, habiendo administrado hasta la actualidad 22 ciclos de AZA y manteniendo la Respuesta Parcial. Los subtipos de nuestra serie según la clasificación de la OMS son: 3 AREB tipo II, 3 citopenias refractarias con displasia multilineal y 2 LAM con displasia multilineal. Mediana de edad: 70 años (60-79) Ratio varones/mujeres: 7/1. SMD Primario: 76% Tratamiento de 1.ª línea con AZA: 57% (43% en 2.ª línea tras fracaso con Lenalidomida y como mantenimiento tras citarabina). Transfusión dependientes: 100%, IPSS Int-2/Alto riesgo: 60% La dosis inicial de azacitidina fue de 75 mg/m² subcutáneos en régimen AZA 5-2-2. Azacitidina se administró una mediana de 4 ciclos (1-22). Mediana de seguimiento: 6 meses (1-23). El 72% de los pacientes recibió AZA sin ajustes de dosis (el 28% se manejó con una única reducción). El 100% se administró sin retrasos. A lo largo del seguimiento hay 3 fallos: 2 éxitos por progresión leucémica y un shock cardiogénico irreversible. No hubo eventos adversos que motivaran el abandono del tratamiento. Toxicidades grado III NCI: neutropenia y trombopenia. Respuesta del tratamiento con AZA (IWG 2006): Respuesta completa: 1, Respuesta Parcial: 2, Enfermedad Estable: 3, Fallo: 3.

Conclusiones: Tras 22 ciclos de AZA nuestro paciente con SMD de alto riesgo permanece en Remisión parcial con unos efectos adversos asumibles y un buen perfil de seguridad en nuestra serie de pacientes tal y como se demuestra en la literatura.

USO DE ROMIPILOSTIM EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**Pb-135**

D. Valcárcel, A. Garrido, M. Estela Moreno, J. M. Portos, J. Delgado, A. Sureda, S. Brunet, J. Sierra
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Fundamentos: El Romiplostim es un análogo de la trombopoyetina (TPO) recientemente aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune. Su mecanismo de acción consiste en el estímulo de los megacariocitos de la misma forma que la TPO. Recientemente se ha descrito su posible utilidad en el tratamiento de pacientes con trombopenia debida a síndromes mielodisplásicos (SMD). Describimos nuestra experiencia en los 4 pacientes con SMD con trombopenia que han sido tratados con Romiplostim en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Se han tratado 4 pacientes, todos ellos con dependencia transfusional de plaquetas cada semana. 1) Mujer de 70 años con una Leucemia mielomonocítica crónica de 2 años evolución con trombopenia como una manifestación sintomática y que había fracasado al tratamiento con azacitidina (AZA) 2) Varón de 87 años con trombopenia refractaria de 2 años evolución. 3) varón de 82 años, con una anemia refractaria con exceso de blastos de 4 años de evolución y que previamente había recibido tratamiento con EPO y AZA (respuesta transitoria a ambos) 4) varón de 76 años con citopenia refractaria (anemia y trombopenia) que había recibido previamente tratamiento con EPO, AZA y lenalidomida sin ninguna respuesta. Los pacientes 1 y 2 recibieron dosis de 1 microgramo(ug)/kg/semana (sem) hasta objetivarse respuesta o fracaso, los pacientes 2-5 recibieron dosis fija de 300 ug/semana que se incremento hasta 700 ug/sem si no respondían.

Resultados: Se han observado dos respuestas en forma de incremento de plaquetas e independencia transfusional (pte 2: de menos de $10 \times 10^9/L$ a alrededor de $100 \times 10^9/L$, de forma mantenida (8 meses) con dosis de 550 ug/sem y pte 4: de menos de $10 \times 10^9/L$ a alrededor de 68×10^9 de forma mantenida (4 meses) con una dosis de 700 ug/sem) y dos fallos del tratamiento que se ha suspendido tras no objetivarse respuesta tras 7 y 10 semanas. La tolerancia al tratamiento ha sido buena sin efectos secundarios. Dos pacientes han presentado un incremento transitorio en la cifra de blastos en sangre periférica sin evolución a leucemia aguda.

Conclusiones: El Romiplostim es un tratamiento bien tolerado en pacientes con SMD y puede ser eficaz en pacientes con trombopenia debida al SMD. Son necesarios estudios mas estudios para valorar mejor su eficacia y determinar en que pacientes puede ser mas eficaz.

EFFECTIVIDAD DE AZACITIDINA EN CONDICIONES HABITUALES DE PRÁCTICA CLÍNICA. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UN CENTRO**Pb-137**

I. García Cabrera, A. Hernández Vidaña, Z. Mesa Morales, J.M. Puerta Puerta, M. Almagro Sánchez de La Puerta, M. Jurado Chacón
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción: Azacitidina es un agente hipometilante para el tratamiento de Síndromes Mielodisplásicos (SDM), Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) o Leucemia Mielode Aguda con 20% de blastos no aptos para trasplante. Presenta mejoras en supervivencia, tasas de respuesta y cifras hematológicas, así como independencia transfusional.

Objetivos: Revisión de pacientes tratados con Azacitidina en nuestro centro.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los pacientes tratados con azacitidina. En algunos casos los tratamientos se aplicaron antes de la comercialización del producto, por solicitud de uso compasivo. Realizamos un análisis descriptivo de los mismos.

Resultados: Paciente 1: Anemia Refractaria Simple (ARS) con dependencia transfusional (2 concentrados de hematíes (CH)/mes). Respuesta completa (RC) en el 7.º ciclo. La suspensión del tratamiento da lugar a recidiva, se reinstaura Azacitidina. Tras 5 ciclos más no se recupera la independencia transfusional, se estabiliza respuesta y se suspende Azacitidina.

Paciente 2: Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA). Inicia azacitidina con dependencia transfusional de 4 CH/mes. Tras 4 ciclos hay respuesta hematológica, se reducen necesidades transfusionales. Continúa tratamiento.

Paciente 3: Síndrome Mieloproliferativo Crónico. Soporte transfusional de 1CH/20 días. Inicia azacitidina con dependencia transfusional de 8 CH durante los 3 primeros meses. Tras 4 ciclos se suspende tratamiento por cifras de Hb 19.5 g/dL.

Paciente 4: ARS con dependencia transfusional de 1 CH/mes. Los requerimientos transfusionales alcanzan 3 CH/mes, se inicia azacitidina. En el último seguimiento se evidencia estabilidad de las cifras de Hb, sin lograr 56 días sin transfusión.

Paciente 5: Síndrome Mieloproliferativo de tipo LMMC o Mielofibrosis en fase celular con dependencia transfusional de 2-3 CH/mes. Posteriormente se diagnostica de SDM con monocitosis. Inicia azacitidina con dependencia transfusional de 1.5 CH/mes. En el 2.º ciclo de tratamiento requiere 6 CH/mes. Tras el 3.º ciclo ingresa y se suspende azacitidina.

Paciente 6: LMMC en abstención terapéutica con dependencia transfusional de 2 CH/mes. Inicia azacitidina y se observó respuesta eritroide en el ciclo 1 y respuesta de neutrófilos en el ciclo 2.

Paciente 7: SDM con exceso de blastos, dependencia transfusional de 1 CH/mes durante 7 años. Inicia tratamiento con azacitidina. Fallece antes de recibir el 3.º ciclo.

Conclusiones: El tratamiento con azacitidina obtiene respuestas clínicas, la rapidez en la administración del mismo desde el diagnóstico de la enfermedad mejora el pronóstico del paciente. La respuesta se relaciona con la duración del tratamiento.

EFICACIA DE AZACITIDINA EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y CARIOTIPO COMPLEJO CON DELECIÓN DEL CR. 5: EXPERIENCIA DE TRES CASOS**Pb-136**

D. García Belmonte, J. Pérez de Oteiza, A. Iglesias del Barrio, A. Arruga Manzano, E. Panizo, F. García, S. Álvarez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Madrid Sanchinaro. Universidad CEU San Pablo. Madrid

Los síndromes mielodisplásicos tipo anemia refractaria con exceso de blastos con cariotipo complejo, son un grupo de patologías que presentan un mal pronóstico, tanto por su pobre respuesta a la terapia convencional con quimioterapia a altas dosis como por la propia toxicidad derivada del tratamiento. Esto es más acusado en pacientes ancianos, de modo que limita en gran medida su utilización. Presentamos tres casos de pacientes con síndrome mielodisplásico, diagnosticados en nuestro centro durante el año 2009, que iniciaron tratamiento con azacitidina, con las siguientes características:

Caso 1: Varón de 78 años con AREB-1, cariotipo complejo: 46,XY[7]. 42-43,XY,der(1)t(1;3)(p10;q10),+dic(1;6)(p32;p25),-2,del(2)(p14),-3,-5,-7,der(8)t(3;8)(q21;q24.1),t(14;22)(p11;q11), der(17)t(2;17)(q14;p13),-18,+mar[13]. Al diagnóstico: Hb:9 g/dL, Neut:700/microL, Pla:135000/microL. Precisa transfusiones de hematíes. IPSS Intermedio-2. En tratamiento, con 11 ciclos recibidos.

Caso 2: Varón de 83 años con AREB-2, cariotipo complejo: 46,XY[2]. 43,XY,del(5)(q13;q33),-7, der(12)t(12;21)(p11;q11),-19, der(20)t(20;2)(q11.2;q),-21[12]. Al diagnóstico: Hb:9,4 g/dL, Neut:3240/microL, Pla:57000/microL. Precisa transfusiones de hematíes. IPSS Alto. En tratamiento, con 8 ciclos recibidos.

Caso 3: Mujer de 82 años con AREB-2, cariotipo complejo: 46,XX[1]. 43-44,XX,-1, der(3)t(3;2)(q21;q), del(5)(q13q15),-6,-14,-21,-22,+2mar,inc[cp14]. 44,XX,-1, der(3)t(3;2)(q21;q), der(3)t(3;2)(p3;q)t(3;2)(q2;q), del(5)(q13q15),-6,-14,-21,-22,+2mar,inc[5]. Al diagnóstico: Hb:9,7 g/dL, Neut:210/microL, Pla:12000/microL. Precisa de transfusiones de hematíes y plaquetas. IPSS Alto. En tratamiento, con 7 ciclos recibidos.

Se realizó un control de médula ósea tras 3-4 ciclos de tratamiento con azacitidina, según casos, encontrándose todos ellos en remisión completa hematológica y citogenética, con FISH negativa para la del. 5q realizada en uno de ellos. Dos de los pacientes logran independencia transfusional tras un ciclo y normalización del hemograma tras tres, mientras que el tercer paciente lo alcanza tras dos y cuatro ciclos respectivamente. Ninguno de los pacientes ha presentado complicaciones relevantes derivadas del tratamiento con azacitidina. Dados estos resultados el tratamiento con azacitidina en pacientes mayores con SMD con cariotipo complejo y delección del Cr. 5, resulta una opción con una alta efectividad y escasa toxicidad.

INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA: AZACITIDINA VS. TRATAMIENTO CONVENCIONAL**Pb-138**

P. González Navarro, E. Pérez Gutiérrez, C. Ferrer Chaves, R. Sola García
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Fundamentos: La hipometilación es una nueva forma de tratar enfermedades severas para las cuales no hay disponible otro agente terapéutico eficaz. Azacitidina (AZA) es un agente hipometilante aprobado por la EMEA para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos intermedio-2 y alto riesgo, leucemia mielode aguda (<20% blastos) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Métodos: Varón de 81 años con LMMC, refractario al tratamiento previo, tratado con AZA a dosis de 75 mg/m² durante 7 días en ciclos de 28 días durante 9 ciclos.

Resultados: Datos basales al diagnóstico: leucocitos 29.300/ml, neutrófilos 21.820/ml, anemia macrocítica (Hb 10 g/dl) con factores madurativos normales, plaquetas 230.000/ml, creatinina 1,3 mg/dl y ferritina 174 ng/ml. El estudio de médula ósea (MO) mostró aumento de promonocitos y monocitos que representaban el 10% de los nucleados de la MO y rasgos de displasia en la serie megacariocítica. Otros antecedentes: hernia de hiato, claudicación intermitente, prostatismo y deterioro cognitivo leve. El tratamiento con darboepoetina se inició con valores de: Hb 8,9g/dl, plaquetas 257.000/ml, leucocitos 33.960/ml (76% neutrófilos: 25911/ml), ferritina 220 ng/ml y creatinina 1,3 mg/dl. Se retiró por falta de respuesta en abril 2008. La anemia progresa (Hb 8,2 g/dl) a pesar de soporte transfusional y tratamiento con hidroxycarbamida. En MO -junio'09- mostró cariotipo normal 46XY en 20 metafases, linfocitos T 5,6%, eritroblastos 10% y blastos 1% con serie granulocítica madura. En septiembre'09 la analítica mostró Hb 8,4 g/dl, leucocitos 21070/ml, plaquetas 228.000/ml y creatinina 1,4 mg/dl. Desde el diagnóstico hasta el inicio de AZA había recibido un total de 8 concentrados de hematíes (CH). Intervenido de próstata, entre 5.º y 6.º ciclos de AZA, recibe transfusión de 2CH por recomendación de anestesia (Hb 7,2 g/dl; supuso 1 sem retraso en el inicio del 6.º ciclo). Tras primer ciclo se incrementó la Hb (9,3 g/dl), manteniéndose los de creatinina. Los niveles de Hb se mantuvieron en el 2.º y subsiguientes. No se requirieron más transfusiones después del inicio del tratamiento con AZA. Previo al 10.º ciclo presenta valores de Hb 10,8 g/dl.

Conclusiones: AZA logró independencia transfusional en un paciente mayor de 80 años con LMMC con comorbilidad asociada. El éxito clínico fue evidente desde el primer ciclo de AZA. Desde nuestra experiencia, AZA es un tratamiento seguro y efectivo para pacientes con LMMC.

EVOLUCIÓN Y CONTROL DE LA SOBRECARGA FÉRRICA EN SMD DE LARGA EVOLUCIÓN PREVIO A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Pb-139

M.D. Vilariño López, J.A. Díaz Arias, C. Maceira Quintás, M.S. González Pérez, N. Alonso Vence, E. Fernández Mellid, M.A. Sobas, J.L. Bello López
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Fundamentos: La sobrecarga férrica en SMD se relaciona con una mayor mortalidad durante el trasplante (TPH). El número de transfusiones y los niveles de ferritina sérica son factores pronósticos de la supervivencia en los SMD. Por tanto, el adecuado control de la sobrecarga férrica en estos pacientes es muy importante.

Objetivos: Control de los niveles de sobrecarga férrica en un paciente con SMD de larga evolución con múltiples líneas de tratamiento y transfusiones, previo a la realización de TPH.

Caso clínico: Varón de 40a, diagnosticado en enero-2004 de SMD, AR IPSS intermedio (1.5), WPSS alto (3) e IPE bajo (0) y que evoluciona a AREB-2 en junio-2005. Recibe soporte con eritropoyetina y darbopoetina y varias líneas de tratamiento (azacitidina, ciclosporina, danazol y lenalidomida) sin respuesta. En agosto-2008 se transforma a LMA, alcanzando remisión tras inducción tipo 3/7 (mitoxantrone+ARA-C). Rechazando en este momento, el paciente, la realización de TPH de DnE. Mantiene la respuesta, sin transfundir, hasta junio-2009 y en noviembre-2009 recae de LA precisando de 2 bloques de inducción para remisión. En febrero-2010 se le replantea la realización de TSCU encontrándose ahora ingresado para TSCU.

Tratamiento quelante: Desde el diagnóstico precisó la transfusión de 2 CH/2sem por lo que en julio-2004, siendo candidato a TPH, recibiendo 14 CH en los últimos 4 meses y ferritina de 1738 ng/mL se inicia quelación con desferroxamina en infusión, de forma discontinuada por mala tolerancia y niveles de ferritina mayores de 1500 ng/mL. En febrero-2007 se cambia a desferasirox (20 mg/kg) pero en las analíticas realizadas a las 2-4 semanas del inicio la creatinina sérica aumenta, más del 33% basal, descendiendo la dosis a 10 mg/kg con recuperación de la función renal. Se aumenta progresivamente la dosis de desferasirox hasta alcanzar 30 mg/kg, en enero-2008, presentando unos niveles de ferritina de 1000-500 ng/mL sin complicaciones. Tras la 1.ª remisión de LA se suspende la quelación que se reintroduce a 20 mg/kg, al aumentar las necesidades transfusionales. Actualmente el paciente se encuentra en 2.ª remisión de LA, sin quelación y ferritina de 470 ng/mL.

Conclusiones: Paciente con SMD de larga evolución y altas necesidades transfusionales con la consecuente sobrecarga férrica con mal control de la misma y mala tolerancia a desferroxamina. Con desferasirox descienden los niveles de ferritina a niveles adecuados, sin complicaciones y mejor tolerancia. De modo, que nos encontramos ante un paciente correctamente quelado, con una mejor calidad de vida durante el largo periodo de tratamiento y unos índices de supervivencia mejores de cara al TSCU.

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON ROMIPOSTIM EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE CRÓNICA QUE REQUIEREN CIRUGÍA

Pb-140

I. Jarque, M.ª L. Gaspar, J. Palau, C. Borrell, M.ª J. Esteban, V. Rovira, J.L. Ibáñez, M.A. Sanz
Servicios de Hematología, Farmacia, Neurocirugía y Cirugía General. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción: En los documentos de consenso actuales se considera que los pacientes con trombocitopenia inmune (TI) crónica no requieren tratamiento si se mantienen asintomáticos y con recuento plaquetario (RP) estable, aunque sea $<50 \times 10^9/L$. Sin embargo, cuando es necesaria una intervención quirúrgica u otro procedimiento cruento, suele requerirse un $RP > 50 \times 10^9/L$ para minimizar el riesgo hemorrágico. En algunas intervenciones, como las que afectan al sistema nervioso central, suele exigirse un $RP > 100 \times 10^9/L$. Aunque no se conoce con certeza el RP óptimo en el periodo postoperatorio, las plaquetas son fundamentales en los primeros días por su papel destacado en la hemostasia primaria. Romiplostim posibilita el uso a corto plazo con objeto de preparar al paciente para la cirugía o procedimientos que requieran $RP > 50 \times 10^9/L$.
Métodos: Se describe la experiencia con el uso preoperatorio de romiplostim en 2 pacientes intervenidos en 2010 en un Hospital Universitario.

Resultados:

Paciente 1: varón de 53 años diagnosticado de TI de más de 25 años de evolución, refractario a esplenectomía y tratamiento con corticoides, dapsona y andrógenos. Mantiene RP alrededor de $30 \times 10^9/L$. Ante la necesidad de intervención neuroquirúrgica (discectomía C5-C6 y artroplastia), para obtener un $RP > 100 \times 10^9/L$, se administraron 2 dosis de romiplostim (500 μg , $\sim 7 \mu g/kg$), en los días -9 y -2 respecto al día de la intervención. El RP evolucionó de $32 \times 10^9/L$ previo a romiplostim a $400 \times 10^9/L$ el día de la intervención, manteniéndose en $407 \times 10^9/L$ a los 3 días. A los 12 días el RP disminuyó hasta $74 \times 10^9/L$, y a los 21 días retomó a niveles basales ($19 \times 10^9/L$). El periodo postoperatorio cursó sin complicaciones.

Paciente 2: mujer de 38 años, diagnosticada en 2000, tras sufrir una trombosis de senos venosos cerebrales, de TI con trombofilia por mutación del factor V Leiden. En 2010 empeoró la trombocitopenia, con $RP < 20 \times 10^9/L$ y clínica hemorrágica (gingivorragia espontánea). Se indicó esplenectomía y se administró una dosis de romiplostim (250 μg , $\sim 3,5 \mu g/kg$) 6 días antes de la intervención. Se llevó a cabo esplenectomía laparoscópica con éxito. El RP evolucionó de $27 \times 10^9/L$ previo a romiplostim a $107 \times 10^9/L$ el día antes de la intervención, $213 \times 10^9/L$ al día siguiente, $433 \times 10^9/L$ a los 2 días y $529 \times 10^9/L$ a los 3 días. En el post-operatorio se administró profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular y no hubo complicaciones.

Conclusión: En pacientes con TI crónica que requieren cirugía, la administración de romiplostim en los días previos permite alcanzar un recuento de plaquetas suficiente para abordar la cirugía sin riesgo hemorrágico.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS DE ORIGEN INMUNE

LABORATORIO BÁSICO Y AUTOMATIZACIÓN

ALTERACIONES DEL HEMOGRAMA Y MORFOLOGÍA LEUCOCITARIA EN LA CRIOGLOBULINEMIA Y ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE MEDIADA POR IGM

Pb-141

A. Merino, R. Brugués, A. Pereira, M. Juan, M. Díaz, J. Bladé
Servei d'Hemoterapia-Hemostasia. Servei d'Immunologia. CDB. Servei d'Hematologia. ICMHO.
Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Objetivo: Describir las principales alteraciones en sangre periférica (SP) asociadas a la presencia de crioglobulinas o de aglutininas IgM.

Métodos: Se han incluido cuatro pacientes: 1) Varón de 74 años diagnosticado de Macroglobulinemia de Waldenström (IgM lambda) y con sospecha de crioglobulinemia, 2) Mujer de 73 años con AHAI por crioaglutininas IgM, 3) Varón de 16 años con AHAI por anticuerpos calientes IgM y 4) Mujer de 76 años con crioglobulinemia idiopática. Los recuentos diferenciales leucocitarios (RDL) se realizaron mediante un analizador Advia 2120 (Siemens) en muestras de SP a temperatura ambiente y después de 30 minutos a 37 °C. El análisis morfológico de la SP se realizó mediante el equipo CellaVision DM 96 en extensiones teñidas con MGG. La crioglobulinemia se confirmó por la detección de precipitado en suero mantenido a 4 °C durante 7 días y visualización de las diferentes bandas mediante inmunofijación.

Resultados: El recuento de leucocitos fue elevado en los casos 1 y 3 (77.8 y 46.2 x 10⁹/L) y después de 30 minutos a 37 °C, sólo disminuyó en el caso 1 (6.30 x 10⁹/L). Los cuatro pacientes mostraron anemia (Hb: 99, 70, 49 y 10⁶ g/L) y los casos 1 y 4 mostraron además seudotrombocitosis (1683 y 854 x 10⁹/L respectivamente). En los casos 1 y 2 la observación morfológica de SP mostró la presencia de agregados eritrocitarios. Junto a ello, en el caso 1 se visualizaron agregados extracelulares globulares de tamaño similar al de las plaquetas, y la presencia de alguna inclusión en el interior de los monocitos. En el caso 4, las inclusiones leucocitarias fueron mucho más abundantes y se observaron no sólo en el interior de los monocitos, sino también en los neutrófilos y linfocitos. La inmunofijación demostró una banda monoclonal IgM kappa en el caso 1 y una IgG kappa en el caso 4. Los dos casos de AHAI (2 y 3) mostraron eritrofagocitosis por los neutrófilos y monocitos, con prueba de Coombs directa positiva para C3d/C3b, negativa para IgG y con la presencia de aglutininas IgM, que en el caso 3 mostró un título de 32 a 37 °C, no reaccionó a 4 °C y se acompañó de un título elevado de anticuerpos heterófilos para el virus de Epstein-Barr. El test de Donath-Landsteiner fue negativo en los cuatro casos.

Conclusiones: Las alteraciones más significativas asociadas a las crioglobulinas fueron el hallazgo de seudoleucocitosis y seudotrombocitosis, junto a la observación de inclusiones leucocitarias o de pequeños agregados extracelulares globulares. En los casos descritos de AHAI con aglutininas se detectó la presencia de eritrofagocitosis, hallazgo frecuentemente asociado a la hemoglobinuria paroxística nocturna.

EVALUACIÓN DE LA PRECISIÓN DE UN NUEVO AUTO-ANALIZADOR DE HEMOSTASIA: 'Q' HEMOSTASIS ANALYSER (GRIFOLS)

Pb-142

R. Castellort Escaler, M. Ruiz Gordillo, P. Felipe Fernández, J.M.³ Navarro Olivella
Laboratorio Bon Pastor Ics

Introducción: Se ha evaluado la precisión del coagulómetro multiparamétrico "Q", de carga continua de muestras, y acceso aleatorio, que permite la realización de un gran número de determinaciones, tanto coagulativas como cromogénicas e inmunológicas.

Material y métodos: El "Q" utiliza un nuevo sistema de detección fotoeléctrico de dispersión de la luz a través de una nueva tecnología de vídeo digital de alta definición, que le permite la máxima definición de la totalidad de la reacción. Posee 8 canales de lectura, y se realizan curvas y diluciones automáticamente. Es un sistema abierto de fácil programación, dispone de un sistema de perforación de tapón en tubo primario.

Reactivos: Los reactivos, controles y calibradores fueron de la casa Grifols. Se estudió tanto la precisión intra-ensayo como inter-ensayo, usando dos niveles de controles: normal y patológico, así como muestras de un pool de plasmas, para las principales técnicas de rutina Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Cefalina (TTPA).

Antitrombina III (Cromogénica), y Fibrinógeno Funcional y derivado. La precisión ha sido evaluada usando los protocolos CLSI EP-10 Y CLSI EP-5 (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Resultados: Los coeficientes de variación intra-ensayo como inter-ensayo obtenidos están por debajo del 5% para la mayoría de los parámetros, tanto para el rango normal como para el patológico y el pool. A excepción del Fibrinógeno Funcional rango normal intra-ensayo: 5.8% e inter-ensayo 5.1% y Fibrinógeno Derivado intra-ensayo 7.5%.

EVALUACIÓN DE LA LINEALIDAD DE UN NUEVO AUTOANALIZADOR DE HEMOSTASIA: 'Q' HEMOSTASIS ANALYSER (GRIFOLS)

Pb-143

R. Castellort Escaler, M. Ruiz Gordillo, P. Felipe Fernández, J.M.³ Navarro Olivella
Laboratorio Bon Pastor Ics

Introducción: Se ha evaluado la linealidad para las principales técnicas de rutina para coagulómetro multiparamétrico "Q", de carga continua de muestras, y acceso aleatorio, que permite la realización de un gran número de determinaciones, tanto coagulativas como cromogénicas e inmunológicas.

Material y métodos: El "Q" utiliza un nuevo sistema de detección fotoeléctrico de dispersión de la luz a través de una nueva tecnología de vídeo digital de alta definición, que le permite la máxima definición de la totalidad de la reacción. Posee 8 canales de lectura, y se realizan curvas y diluciones automáticamente. Es un sistema abierto de fácil programación, dispone de un sistema de perforación de tapón en tubo primario.

Reactivos: Los reactivos, controles y calibradores fueron de la casa Grifols. Se estudió la linealidad para las técnicas Tiempo de Protrombina (TP), Fibrinógeno Funcional y Derivado, así como la técnica cromogénica Antitrombina. Para ello se han realizado de forma automática, 5 curvas de calibración simultáneas con 5 puntos de dilución, siguiendo el protocolo CLSI EP-6 para el cálculo de la linealidad (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Resultados: Los resultados muestran que las curvas son lineales en un tramo que cubre perfectamente el rango clínico y terapéutico, mostrando unos coeficientes de variación inferior al 5% para cada uno de los puntos de dilución (a excepción del Fibrinógeno Derivado que es inferior al 10%). Es de destacar la sensibilidad de detección para los fibrinógenos bajos ya que permite detectar hasta la dilución 1/8 equivalente a 0.036 g/l.

Conclusiones: El analizador permite la calibración concurrente con el proceso de las muestras de rutina manteniendo en todo momento la trazabilidad de la curva de calibración, asociada al lote y calibradores usados.

CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

RELEVANCIA DE LA CITOGENÉTICA, BIOLOGÍA MOLECULAR Y CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL LINFOMA FOLICULAR

M. Bourgeois García, L. Medina Marrero, F.J. Díaz Gálvez
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Pb-144

Introducción: El Linfoma no Hodgkin folicular (LF) representa el 22% de los LNH. Un 80-90% de éstos presentan en citogenética la t(14;18)(q32;q21). La t(14;18) resulta de la expresión aberrante de Bcl-2. Anomalías citogenéticas producidas en cariotipos complejos poliploides pueden identificar los casos con un peor pronóstico y enfermedad agresiva (normalmente curso indolente). Es raro encontrar la t(14;18) asociada a la translocación de C-MYC en el mismo tumor, estos casos cursan con muy mal pronóstico y una supervivencia global menor de 2 años. El linfoma de Burkitt representa el 1-2% de todos los LNH es un linfoma de células B agresivo con alto índice mitótico. Es característico, pero no específico, la presencia de translocaciones que involucran una sobreexpresión o disregulación del oncogén MYC.

Paciente: Mujer 52 años que consulta por tumoración axilar, síndrome constitucional y sudoración nocturna.

Análítica: LDH 274. Resto de estudio de extensión normal.

Estudio medular: Inmunofenotipo (MO y SP): CD19⁺, CD22⁺, CD23⁻, FM7⁺, CD5⁻, CD103⁻, CD25⁻, CD10⁻, CD11c⁻, κ⁻, λ⁺. Cariotipo normal. Biología molecular (BM) para t(14;18): bcl2/JH positiva.

Diagnóstico: LNH B folicular estadio IV-B. FLIPI 2.

Inicia tratamiento con FM x6 +R-CHOP x4 alcanzando remisión completa (t(14;18) bcl2/JH negativa en MO y SP).

Seis años después, consulta por dolor epigástrico y sensación de plenitud. Ascitis. Análítica normal salvo LDH 560. Rx tórax: derrame pleural derecho masivo. Resto de pruebas de reevaluación normales. Líquido ascítico (LA): Elementos linfocitos de tamaño intermedio con mitosis frecuentes y citoplasma basófilo con vacuolas. Fenotipo: CD19⁺, CD5⁻, FMC7⁺, CD10⁺, BCL2⁻, κ⁻, λ⁻. HIS: la sonda t(8;14) muestra fusión C-myc/IgH. Biología molecular: t(14;18) bcl2/JH negativa. Estudio medular: Elementos blásticos similares a los observados en LA. Fenotipo similar al de LA. Cariotipo normal. HIS: t(8;14) muestra reordenamiento C-myc/IgH. t(14;18) bcl2/JH negativa.

Diagnóstico: Linfoma folicular en remisión completa. Linfoma/Leucemia de Burkitt.

Resultados: Describimos un LF con citogenética t(14;18) en ausencia de translocación del C-MYC al diagnóstico pero que en la recaída presenta ausencia de t(14;18) y aparición de t(8;14). También se observan diferencias en cuanto a la citometría al diagnóstico y en la recaída. Estos datos indican que no se trata de una transformación sino un linfoma Burkitt de novo en una paciente con LF en RC.

Conclusión: Los estudios de citogenética, biología molecular, y citometría son fundamentales para el diagnóstico de los LNH y probablemente en el futuro establecerán el pronóstico de cada paciente según terapéuticas más o menos agresivas.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS SECUNDARIOS A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE LINFOMAS NO HODGKIN

Pb-145

M. Gutiérrez¹, S. Ramiro¹, O. González¹, C. Aláez², L. García³, S. Alamillo¹, A. Pastor¹, B. Sánchez-Vega¹, M. Renedo¹, E. Arranz¹

¹Laboratorio Gemolab. Madrid. ²Clínica Moncloa. Madrid. ³Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

Las Leucemias Agudas Mieloides y los Síndromes Mielodisplásicos secundarios (LAM-t y SMD-t) se observan en el 18%-37% de los pacientes tratados con agentes quimioterápicos tras presentar un Linfoma no Hodgkin (LNH). La latencia entre el tratamiento del linfoma y el desarrollo de leucemia es de 3-8 años.

Los agentes quimioterápicos (inhibidores de la Topoisomerasa II y alquilantes) dañan el ADN de las células hematopoyéticas de la médula ósea produciendo la leucemización. El tratamiento con agentes alquilantes se asocia con una displasia trilineal y anomalías cromosómicas de mal pronóstico, involucrando a los cromosomas 5 y 7 en el 75% de los LAM-t/SMD-t. El tratamiento con agentes inhibidores de la Topoisomerasa II se asocia con translocaciones equilibradas en 11q23 y 21q22 y en menor medida con una inversión del cromosoma 16.

Se han analizado 5 pacientes que presentan LAM-t/SMD-t desarrollado post-tratamiento de LNH como primer diagnóstico. La mediana de edad fue de 60 años y el tiempo medio de aparición de leucemia post-tratamiento fue de 7 años. El tratamiento primario incluía: Quimioterapia (QT)(2), QT y Transplante Autólogo de Sangre Periférica (TAS-PE)(2) y QT, TASPE y radioterapia (RT)(1).

La médula ósea de los pacientes se analizó por métodos citológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos.

Todos los pacientes desarrollaron anemia, citopenia, displasia trilineal, disminución plaquetaria, aumento de depósitos de hierro y aumento en el porcentaje de blastos (>20%) y células CD34⁺.

En la Tabla adjunta se muestran las neoplasias primarias, el tipo de tratamiento recibido, las alteraciones cromosómicas observadas y el estado de los pacientes.

Hemos detectado alteraciones cromosómicas en el 100% de los pacientes analizados (67% descrito en la bibliografía).

Las anomalías cromosómicas más frecuentes encontradas implican a los cromosomas 5, 7 y 8, como en bibliografía. Hemos observado anomalías características de estas neoplasias, como alteraciones en 11q23 e inv(16). Además, hemos detectado dos translocaciones que afectan a la región 5p13, cuya implicación no ha sido descrita de forma recurrente en LAM-t/SMD-t. En estas neoplasias suelen aparecer cariotipos complejos de pronóstico desfavorable, de los 5 pacientes analizados, 2 han fallecido y 1 se encuentra grave.

El desarrollo de leucemias es una de las complicaciones más serias a largo plazo en el tratamiento de linfomas. Es importante realizar un estudio citogenético en estos pacientes para detectar el proceso de leucemización, establecer un pronóstico y realizar un seguimiento de las alteraciones cromosómicas detectadas.

TRANSLACIONES DICÉNTRICAS EN LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica

Pb-146

C. Prats-Martin¹, J. Sánchez², I. Tallón¹, R. Morales¹, O. López¹, M.ª I. Montero¹, R. Bernal¹, A. Martín-Noya¹, M. Carmona¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Unidad de Genética Clínica, Reproducción y Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Los reordenamientos cromosómicos son hallazgos recurrentes en las leucemias, dando lugar a una reestructuración anómala del genoma. Un tipo de translocación es la dicéntrica (dic), en la que se origina un cromosoma con dos centrómeros, con la consiguiente pérdida de material de ambos cromosomas implicados. La dic(9;20), se describe en el 0,5% de los pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica (LAL) LAL-B, dando lugar a la pérdida de material 9p y 20q, desconociéndose sus consecuencias moleculares. La dic(6;18) no se ha publicado previamente; como consecuencia de ésta, hay pérdida de 6q, ampliamente descrita en la LAL-T, y 18p.

Pacientes y métodos:

Caso 1: Varón de 54 años con diagnóstico de LAL-B común (BII EGIL). El análisis citogenético en cultivo de 24 horas de células de médula ósea no estimuladas reveló la presencia de dos líneas celulares: 45,XY,-20[14]/46,XY,-20,+mar[6]. Dado que la monosomía 20 rara vez refleja la constitución cromosómica de la célula leucémica y que puede tratarse de una translocación dicéntrica, realizamos análisis mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) con sondas de ADN específicas. Las diferentes sondas utilizadas fueron: CEP(9), CEP(20), LSI 9p21(CDKN2A), LSI 20q13 (D20S108), 20PTL18 (D20S1157) y 20QTEL14. Como resultado del análisis se identificó un cromosoma dicéntrico en todas las metafases analizadas, con pérdida parcial de 9p y de 20q: 45,XY,dic(9;20)(p11-13;q11)[14]/46,idem,+mar[6]. El paciente siguió tratamiento según protocolo Pethema LAL-AR 2003, obteniendo remisión completa con enfermedad mínima residual negativa el día +14 de la inducción. A los 90 días permanece en la misma situación recibiendo tratamiento de consolidación.

Caso 2: Varón de 18 años con diagnóstico de LAL-T preT (TII EGIL). El análisis citogenético en cultivo de 24 horas de células de médula ósea no estimuladas reveló la presencia de dos líneas celulares: 46,XY,del(6)(q22)[14]/45,XY,dic(6;18)(q16;p11.32)[6]. El análisis mediante FISH con sondas de ADN específicas: wcp(6), CEP(18) y 6q23 (MYB), confirmó el reordenamiento cromosómico detectado. El paciente siguió tratamiento según protocolo Pethema LAL-AR 2003 con persistencia de 12% de blastos el día +14 de la inducción. El tratamiento se intensificó con mitoxantrone/ARA-C, obteniéndose remisión completa con enfermedad mínima residual negativa tras inducción. A los 77 días permanece en la misma situación recibiendo tratamiento de consolidación.

Comentarios: La dic(9;20)(p11-13;q11) es la más descrita dentro de la infrecuencia de las translocaciones dicéntricas en LAL-B; el diagnóstico se realiza por FISH, aunque se sospecha ante la existencia de monosomía 20 en citogenética; su pronóstico en adultos no está bien establecido. La dic(6;18)(q16;p11.32) no se ha descrito con anterioridad; el diagnóstico se establece de forma directa en citogenética, aunque se confirma por FISH; en el caso descrito, hubo necesidad de intensificar el tratamiento de inducción.

CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES COMPLEJAS DE LA TRANSLOCACIÓN t(9;22) EN UNA SERIE DE 20 PACIENTES CON LMC**Pb-147**I. Vallcorba, J. Melero, M.I. Alcalá, D. Casas, M.I. González, M.L. Vargas
Servicio de Inmunología y Genética. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la presencia de la translocación t(9;22)(q34;q11), que produce un gen de fusión: BCR/ABL1 localizado en el der(22). Al diagnóstico, entre un 5 y un 10% de los casos presentan translocaciones complejas en las que interviene una o más regiones cromosómicas adicionales. Estas variantes se producen, en ocasiones, por cambios cromosómicos submicroscópicos, que originan casos aparentemente Philadelphia negativos o "masked Philadelphia". Los mecanismos de formación de todas estas variantes complejas son aún controvertidos.

En este estudio se describen todas las variantes encontradas en nuestra serie, se caracterizan las variantes complejas mediante técnicas de hibridación *in situ* y se discuten los posibles mecanismos de formación.

Presentamos una serie de 20 pacientes remitidos a nuestro Servicio en los últimos tres años para estudio genético al diagnóstico. En todos ellos se efectuaron estudios de citogenética convencional y molecular con sonda FISH ES-BCR/ABL. Los pacientes con variantes citogenéticas se reevaluaron con sonda Dual fusión BCR/ABL en metafase.

Resultados: En el 100% de los casos el estudio Fish demuestra reordenamiento M-BCR

El 70% de los casos (14) tenían translocación t(9;22)(q34;q11) y BCR/ABL1 positivo con patrón de hibridación estándar.

El 15% (3) de los casos (uno con variante compleja) presentaban delección 5 ABL. El 5% (1) tenían alteraciones adicionales t(9;22)(q34;q11)+der(22) t(9;22)(q34;q11) y patrón de hibridación BCR/ABL correspondiente a la presencia de un cromosoma Philadelphia adicional.

El 20% (4) presentaban variaciones complejas. Un masked Philadelphia y tres translocaciones complejas con implicación de 3(q21),12(q24)y21(q22). tabla adjunta.

1: El de formación debe ser de dos pasos. La presencia de las dos señales de fusión en los der(9) y der(22) evidencia la existencia de una translocación t(9;22) y una posterior entre los dos derivados, con punto de rotura 3' BCR/ABL1 y 3' ABL1/BCR.

2 y 4: Las variantes se producen por dos traslocaciones consecutivas, una t(9;22) estándar y una posterior entre el der(9) y un tercer cromosoma con punto de rotura 5' ABL/BCR caso 2 y 3' ABL/BCR en el 4

3: La delección de la región 5' ABL no permite asegurar el mecanismo de formación de la variante t(9;22;12). El patrón de hibridación puede explicarse con un mecanismo de un solo paso, con rotura simultánea de los tres cromosomas, formando una translocación triple. Y con un mecanismo de dos pasos con t(9;22) con pérdida de la región 5' ABL y posterior translocación entre el derivado der(9) con punto de rotura 5' BCR y un cromosoma 12.

TRANSLOCACIONES EQUILIBRADAS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**Pb-149**D. Costa¹, A. Carrió¹, C. Muñoz¹, A. Arias¹, M. Belkaid², B. Nomdedeu², E. Campo²¹Unitat d'Hematopatologia; ²Servei d'Hematologia. Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: Los Síndromes mielodisplásicos (SMD) presentan anomalías cromosómicas clonales en aproximadamente la mitad de los pacientes, siendo las más frecuentes las pérdidas o ganancias de material genético. La presencia de translocaciones equilibradas asociadas específicamente a SMD es rara. Una de las primeras translocaciones recurrentes asociada a SMD fue la t(3;21)(q26;q22.1) que reorganiza los genes AML1 y MDS1-EVI-1 y la proteína de fusión AML1-MDS1/EVI1 parece jugar un papel crítico en la desregulación de la hematopoyesis. Se han descrito otras translocaciones recurrentes en SMD como la t(5;12)(q33;p13); TEL-PDGFR, la t(3;12)(q26;p13); TEL/MDS1-EVI-1, la t(11;16)(q23;p13.3); MLL-CBP, la t(6;9)(p23;q34); DEK-CAN, y las t(1;3)(p36.3;q21.2) y t(2;11)(p21;q23) de las cuales no se conocen los genes que se reorganizan. **Objetivo:** Estudiar la frecuencia de translocaciones equilibradas en nuestra serie de pacientes diagnosticados de un SMD. **Pacientes y métodos:** Entre Enero 1994 y Diciembre 2009, se realizaron 403 estudios citogenéticos en muestras de médula ósea de pacientes diagnosticados de un SMD de novo en nuestro centro. Los pacientes se clasificaron según los criterios de la OMS (2008). Las muestras fueron procesadas mediante un cultivo de 24 horas sin estimulador y a todas se les realizó el cariotipo. **Resultados:** Se diagnosticaron 26 translocaciones equilibradas en 22 (5,4%) pacientes. Los pacientes portadores de las translocaciones se clasificaron según los criterios de la OMS (2008) en anemia refractaria (n=1), citopenia refractaria con displasia multilineal (n=7), anemia refractaria con exceso de blastos-1 (n=8), anemia refractaria con exceso de blastos-2 (n=5), y leucemia mielomonocítica crónica (n=1). Doce (46%) de las 26 translocaciones formaban parte de un cariotipo complejo (>=3 anomalías). Dos de estas translocaciones, t(2;3)(p21;q26-27) y la t(13;17)(q21;p13), se han hallado en dos pacientes diferentes cada una de ellas y según nuestros datos no han sido previamente descritas en SMD. Todos los cromosomas se encontraron implicados en las translocaciones a excepción de los cromosomas 8, 18, 21 e Y. Los cromosomas más frecuentemente implicados fueron: 3, 11, 17 (n=6); 6 y 13 (n=4); 5,7,12 (n=3); 1,2,4,14,15 (n=2) y el resto de cromosomas (n=1). **Conclusiones:** Las translocaciones equilibradas recurrentes se encuentran en un 5,4% de los pacientes con un SMD, en nuestra serie. La recogida e identificación de las translocaciones equilibradas en los SMD nos ayudará a reconocer las translocaciones recurrentes y los posibles genes implicados en la leucemogénesis de esta patología.

UTILIDAD DE LA HIBRIDACION IN SITU FLUORESCENTE PARA BCR-ABL COMO MÉTODO COMPLEMENTARIO EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LMC TRATADOS CON IMATINIB**Pb-148**C. Martínez-Laperche, P. Ramírez-González, V. Noriega, S. Osorio, J. Gayoso, J.L. Díez-Martín, I. Buño
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La European LeukemiaNet recomienda la realización de citogenética convencional y PCR cuantitativa para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con LMC BCR-ABL positivos tratados con imatinib. La FISH sobre muestras frescas aporta información sobre el porcentaje de células con la traslocación *in vivo* influida por el crecimiento de las células en cultivo, como ocurre en el cariotipo.

Material y métodos: Se presentan 12 pacientes con un seguimiento mínimo de 3 meses comparando las técnicas de citogenética convencional, FISH y PCR cuantitativa. Los cariotipos se obtuvieron mediante aproximaciones convencionales, la FISH se realizó con sondas doble color/doble fusión (Vysis) y la PCR cuantitativa, en un sistema cerrado automatizado (GeneXpert®, Cepheid).

Resultados: Al diagnóstico en médula ósea (MO), la FISH arrojó una mediana de células BCR-ABL positivas de 84.5% (rango 62.5-94%), mientras que el cariotipo mostró 100% de metafases Ph' (por efecto del cultivo) en 8/12, 84% en 1/12 paciente y no crecieron metafases en 3/12 pacientes. Los valores de PCR cuantitativa mostraron una mediana de transcrito BCR-ABL del 40% (8-107%). En sangre periférica (SP) los valores de FISH tienen una mediana de 81% (43-96%) y la PCR cuantitativa una mediana de 51% (15-141%). Los valores de FISH fueron más altos que los de PCR en 11/12 en el momento del diagnóstico, de lo que se deduce que la expresión de BCR-ABL es relativamente baja en estas células. Adicionalmente, se observaron 3/12 pacientes con un patrón atípico de FISH (1R1V1F; ausencia de una fusión BCR-ABL). Durante el seguimiento, a los 3 meses de tratamiento, solamente 5/12 pacientes mostraron niveles de BCR-ABL menores 1%, incluyendo los 3 que tenían un patrón atípico de FISH. De los 5 pacientes que han alcanzado 12 meses de seguimiento, 3 han conseguido RMM (<0.1% BCR-ABL), los cuales presentaron niveles de expresión de BCR-ABL mayores en la MO al diagnóstico en que aquellos pacientes(2/5) que no alcanzan RMM al año de tratamiento con Imatinib.

Conclusiones: La FISH es una técnica útil que nos da información sobre la cantidad de células con t(9;22) y, su uso combinado con la PCR cuantitativa, permite inferir la capacidad de expresión de BCR-ABL de dichas células, pudiendo aportar información valiosa para el manejo pacientes con LMC tratados con Imatinib.

CORRELACIÓN ENTRE EXPRESIÓN DEL CD 56 CON PARÁMETROS DE DAÑO ORGÁNICO Y ACTIVIDAD TUMORAL EN MIELOMA MÚLTIPLE**Pb-150**V. Roldán, J. Feliu, M.J. Nájera, M.P. Herrera, R. Jiménez, D. Robles, J.M. Lapeña
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro. Logroño

Introducción: En el mieloma múltiple (MM) la criometría de flujo (CMF) se emplea para el diagnóstico, la cuantificación de la enfermedad mínima residual y la detección de marcadores pronósticos independientes (CD45, CD56, CD117). El CD56 es positivo hasta en un 80% de los casos y su pérdida se ha relacionado con la extensión extramedular de la enfermedad.

Objetivo: Demostrar si existe correlación entre la expresión de CD 56 con alguno de los parámetros analíticos de daño en órgano diana o de actividad tumoral en los pacientes con reciente diagnóstico de MM en nuestro hospital.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 25 pacientes diagnosticados de MM entre mayo del 2007 y mayo de 2009. Se ha revisado la historia clínica, la analítica al diagnóstico (hemograma, proteinograma, inmunofijación en sangre y orina, B-2 -microglobulina y bioquímica completa), así como el estudio citológico y el inmunofenotipo medular. Para el análisis estadístico de los datos se han tomado como valores de referencia los marcados para cada estadio de la enfermedad y se ha analizado su relación con CD56 (positivo o negativo) mediante la prueba Chi-cuadrado.

Resultados: La mediana de edad fue de 77 años (rango 49-95), 56% varones. El subtipo más frecuente de Inmunoglobulina clonal fue IgG lambda (46.15%). Inmunofenotípicamente un 20% eran CD 56 negativo. Las medianas de las diferentes variables fueron: Hemoglobina 10.5 g/dL, Creatinina 1.065 mg/dL, Calcio 9.0mg/dL, B-2 microglobulina 3.9 mg/L, albumina 3.6 g/dL. Un 24% de pacientes presentaban LDH elevada y un 40% lesiones osteolíticas. Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa (p<0,05) entre CD56 y LDH, sin que se haya objetivado relación alguna con el resto de variables. Subanalizando la relación entre CD56 con anemia severa (Hb<8.5g/dL) en los pacientes con MM estadio III de Durie y Salmon, se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre anemia intensa y CD56 negativo (p<0.05).

Conclusiones: La frecuencia de casos de MM con CD 56 negativo encontrados en nuestro Hospital coincide con la estimada en otros estudios (20%). Aunque en la bibliografía se relaciona la pérdida de expresión de CD 56 con la extensión de enfermedad extramedular, en nuestro caso se ha confirmado su relación con anemia intensa y LDH elevada como parámetros de agresividad tumoral. No se ha encontrado relación con otros parámetros de daño tisular.

RECAÍDA DE LEUCEMIA AGUDA EN CÉLULAS DEL DONANTE CON t(10;22)(q22;q13) TRAS ALO-TPH DE DONANTE EMPARENTADO

Pb-151

M.R. Prieto Bonilla¹, M.S. Díaz Gallardo¹, A. Contento Gonzalo¹, M. Alcalá Peña¹, A. Martín Cerezo¹, A. Jiménez Velasco¹, A.I. Gallardo², A.I. Heiniger¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Introducción: La recaída de la leucemia aguda en células del donante (LCD) tras someterse a un trasplante alogénico (alo-TPH) es una complicación infrecuente con muy pocos casos reportados en la literatura. Para su correcto y rápido diagnóstico es necesario el empleo de técnicas como el quimerismo hematopoyético (QH) que puedan distinguir las células del donante de las del receptor.

Paciente y resultados: Varón de 57 años diagnosticado de síndrome mielodisplásico AREB tipo 1 hipoplásico, con presencia en el cariotipo de la translocación t(10;22)(q22;q13). Inmunofenotipo al diagnóstico: CD34, CD117, CD45, DR, CD13, CD33, CD7 y CD2 positivos. Recibió tratamiento según protocolo SMD/ATG CS 2002. Tras 1 año del diagnóstico se objetiva recaída de su enfermedad, siendo tratado con un ciclo de FLAG-IDA, tras el cual alcanza remisión completa. Posteriormente se realiza alo-TPH mieloablatoivo, de médula ósea de su hermano HLA idéntico. El QH se estudio mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Alcanzó quimerismo completo del donante (QC) en el día +30 (QH<0.01%). Como complicaciones post-trasplante presentó enfermedad injerto contra huésped crónica hepática, con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

En el día + 912 post alo-TPH se objetiva pancitopenia, por lo que se realiza biopsia de MO, observando una MO hipocelular, con escasa población mielode y presencia de un 35% de células blásticas. El inmunofenotipo de MO mostraba un 29% de células inmaduras patológicas de estirpe mielode. Al inmunofenotipo se observaron los mismos marcadores excepto la negativización de CD2 y CD7. En la citogenética se objetivo la persistencia de la t(10;22)(q22;q13). En el estudio del QH en sangre periférica, mantenía QC del donante. Observando de esta manera una recaída en células del donante, no obstante persistía la t(10;22), por lo cual se estudió el cariotipo de los cinco hermanos, la t(10;22) estaba presente también en el hermano donante y en una de las hermanas. No se han reportado datos clínicos sobre su posible relación con la predisposición a padecer enfermedades onco-hematológicas, siendo esta traslocación una alteración citogenética constitucional. Tras comprobar la LCD se decide tratamiento de rescate con FLAG-ida, sin conseguir ninguna respuesta, evolucionando desfavorablemente y con posterior fallecimiento.

Conclusión: El estudio del QH es esencial para un rápido y correcto diagnóstico de las recaídas en células del donante. El conocimiento de estas traslocaciones cromosómicas constitucionales en el donante previas al TPH, puede ser de ayuda para la correcta interpretación de los resultados.

VARIANTE BLÁSTICA DE LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: ENTIDAD POCO FRECUENTE Y DIFÍCIL DE DIAGNOSTICAR

Pb-153

L. Bento, M. Kwon, I. González, M. Infante, F. Carretero, J. Sánchez, J. Menárguez, P. Font, J. Anguita, I. Buño, J.L. Díez Martín

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) supone menos del 10% de los linfomas no Hodgkin de células B. La variante blástica es un subtipo poco frecuente, muy agresivo y más refractario al tratamiento quimioterápico. Su diagnóstico no siempre es sencillo y requiere la integración de diferentes pruebas diagnósticas para identificar características como la presencia de clones tetraploides, la mutación de P53 o CD5-. El objetivo del presente trabajo es resaltar la dificultad que en algunas situaciones puede presentar el diagnóstico de esta entidad, a través de la descripción de un caso que ejemplifica esta situación. **Caso clínico:** Varón de 82 años que presenta múltiples adenopatías supradiaphragmáticas y esplenomegalia sin síntomas B. La sangre periférica (SP) muestra leucocitosis de 66900/uL, LDH de 799U/L y 19% de blastos linfoides con citoplasma muy basófilo y frecuentes vacuolas. El estudio inmunofenotípico muestra que dichas células son: CD45+, CD34-, CD38+, HLA-DR+, CD19+, CD20+, CD10-, CD22+, CD5+ débil y expresan cadenas ligeras de superficie kappa de intensidad media. Se realiza biopsia de médula ósea, que presenta infiltración masiva por neoplasia linfode de alto grado destacando p53+, Bcl2+ y Ki67>70%. Dado que el aspirado de médula ósea fue seco no se dispone de citogenética. Con los datos disponibles hasta el momento, el diagnóstico presuntivo era una expresión periférica de un linfoma B maduro de alto grado. El estudio de FISH que se pudo realizar en SP dio luz al diagnóstico definitivo, dado que mostró t(11;14) en el 10% de los núcleos estudiados con un patrón atípico (Tabla 1). El paciente inicia el primer ciclo de tratamiento quimioterápico, sin embargo, fallece a los 2 meses desde el diagnóstico. **Conclusiones:** Se presenta un caso que inicialmente por su presentación clínica y rasgos citológicos, se podría considerar como una linfoma/leucemia linfoblástica aguda. Sin embargo, la presencia de cadenas ligeras de superficie kappa, negatividad de marcadores de inmadurez como Tdt o CD34 en sangre periférica, sugiere un proceso agresivo de células B maduras como un LCM, LBD/CG, leucemia prolinfocítica o incluso linfoma Burkitt. El estudio de FISH en SP (en paciente con aspirado medular seco), dio el diagnóstico definitivo de variante blástica de LCM leucemizada con datos característicos de este subtipo como cariotipo complejo (sospechado por los resultados de FISH) y mala evolución clínica. Este caso ilustra la importancia de la integración de los distintos métodos diagnósticos y de la utilidad del estudio de FISH en muestra de SP cuando no se dispone de muestra medular.

Tabla 1. Resultados de FISH en SP

| SONDA | RESULTADO |
|--------------------------|--|
| t(18;var) BCL2 b/a | 4F(9%) |
| t(3;var) BCL6 b/a | 3F (2,5%) 5F (5,5%) |
| t(11;14) CCND1-IGH dc/df | 3R2V2F (10%)* 2R4V (17%) 2R4V (20%) 4R7V (7,5%) |
| t(14;18) IGH-BCL2 dc/df | 2R4V/2A (16%) 4R7V/4A (9%) 6R7V/6A (6%) |
| t(8;14) MYC-IGH dc/df | 1R1V1F (38%) 1R3V1F (11%) 1R1V3F (5%) |
| t(14;var) IGH b/a | 4F (10%) 4R4V (13,5%) 6F (9%) |

b/a=break-apart; dc/df=dual color/dual fusion; R=rojo; V=verde; F=fusión; *Reordenamiento CCND1-IGH positivo atípico. El resto de las sondas arrojaron resultados negativos atípicos con presencia de múltiples señales adicionales.

FORAMEN OVAL PERMEABLE Y TROMBOFILIA

Pb-152

R. Fe Bitaubé, R. Gutiérrez Tous, C. Couto Caron, I. Simón Pilo, M.ª Vahí Sánchez de Medina, E. Ríos Herranz
Hospital Nuestra Señora de Valme. Sevilla

Introducción: El Foramen Oval permeable (FOP) es un defecto del septo interauricular, que posibilita la comunicación entre ambas aurículas. Este hallazgo predispone a situaciones de riesgo cardiovascular como la embolia paradójica (paso a la circulación arterial de un trombo venoso o localizado en las cavidades cardíacas derechas a través de un defecto cardíaco). Se conoce por numerosos estudios la asociación entre trombofilia y Accidentes cerebrovasculares, pero existe relación entre pacientes que desarrollan AVC siendo portadores de foramen oval y trombofilia.

Objetivos:

-Valorar la prevalencia de trombofilia en pacientes con AVC o AIT que presentan FOP.
-Valorar la rentabilidad del estudio de trombofilia en dichos pacientes.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de 25 pacientes (con una edad media de 38,44 años, rango de 17 a 75) que presentaron un accidente isquémico transitorio (AIT) o Infarto cerebral (AVC). Los pacientes se seleccionaron en un período entre 2006 y 2009. Del tamaño muestral, el 48% correspondía a varones y un 52% a mujeres, 56% desarrollaron AVC y el 44% AIT. A todos los pacientes se les realizó un estudio de Trombofilia que incluyó: Anticoagulante lúpico determinado por método de Veneno de la Víbora de Russell y con Fosfolípidos diluidos y en exceso; Antitrombina III y Proteína C mediante sustrato cromogénico; Resistencia a la Proteína C; Proteína S Libre y total por métodos antígenicos, Homocisteína y Anticuerpos Antifosfolípidos por ELISA; Factor V Leiden y Mutación de la Protrombina 20210 mediante PCR a tiempo real. Ante el hallazgo de alguna alteración se procedía a un segundo estudio para confirmación.

Resultados: Mostramos una tabla donde se observan los resultados obtenidos. Destaca que la mayoría de los estudios fueron normales (52%), y que sólo se objetivó un caso de Trombofilia Congénita (4%). Pero esta proporción es similar al porcentaje de población general afectada de dicha mutación en nuestra área. El resto de estudios presentaban alteraciones que correspondían a Trombofilias adquiridas, siendo la Hiperhomocisteinemia la que predomina con un 32% de casos (Patológica cuando es superior a 15umol/L) presentado un rango desde 15 a 24,8umol/L, tanto en pacientes con AIT como AVC. El segundo lugar lo ocupa el déficit de Proteína S con un 16% de casos (rango de 41.23 a 53,91%).

Conclusiones: La trombofilia congénita no es un factor de riesgo adicional en pacientes con FOP y AVC o AIT. Sin embargo, sí que existe un aumento de trombofilia adquirida en esta entidad, representado fundamentalmente por la Hiperhomocisteína. Habría que realizar estudios con un tamaño muestral mayor para llegar a dicha conclusión.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS DETECTADAS MEDIANTE FISH EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE UNA SERIE DE 87 PACIENTES DEL HOSPITAL DE BASURTO

Pb-154

B. Blázquez, F. Marco, P. Isusi, R. Sevilla, M. Imaz, J. Barado, J.I. Rodríguez Gutiérrez, O Arce, J.A. Márquez, J.A. Atutxa, M.V. García Menoyo, I. Olabarria, J.M. Beltrán de Heredia
Servicio de Hematología. Hospital de Basurto. Bilbao

Introducción: Los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) presentan con frecuencia alteraciones citogenéticas recurrentes detectables mediante FISH en las células plasmáticas de la MO. La implicación pronóstica de los hallazgos es motivo de debate, especialmente tras la introducción de nuevas terapias en esta enfermedad.

Objetivos: Hemos analizado mediante FISH la presencia de alteraciones genéticas recurrentes en MM, incluyendo del13q14(RB1), t(4;14), t(11;14) y t(14;16), estudiando su relación con otros parámetros al diagnóstico, así como su valor pronóstico.

Pacientes y métodos: Entre Enero de 2005 y Mayo de 2010 se estudió mediante FISH en aspirado de MO a 87 pacientes consecutivos diagnosticados de MM en nuestro hospital. Se emplearon las siguientes sondas: LSI IGH/FGFR2, LSI IGH/CCND1 y LSI IGH/MAF (Dual Color Dual Fusion) y LSI 13q(RB1)/13q34 (Vysis). Al diagnóstico, la mediana de edad de los pacientes era de 74 años (extremos 57-88), presentando los siguientes valores medios: Hb 110 g/L (68-159), B2M 4,98 mg/mL (1,1-23,5), albúmina 3,65 g/dL (2,22-5,1). La relación varón/mujer era de 44/43. El 56% de los pacientes presentaban lesiones líticas, el 26,4% insuficiencia renal y el 11,5% hipercalemia.

Resultados: La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 26 meses. Se detectó delección de 13q(RB1) en 26 casos (35.1%), t(11;14) en 11(14.9%), t(4;14) en 8(10.8%) y t(14;16) en 7(9.5%). En 13 casos no se obtuvieron resultados valorables. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG y SLP con ninguno de los hallazgos de la FISH. Sin embargo, la presencia de t(11;14) se asoció en mayores de 65 años a hipercalemia (42.9% vs 9.1%, p<0.016) y el grupo combinado de t(4;14) y/o t(14;16) a debut con lesiones líticas (85% vs 47%, p<0.015). Dentro del grupo de pacientes que recibieron bortezomib en primera línea, los casos con del13q(RB1) obtuvieron tasas de respuesta equiparables a aquellos con citogenética normal, e incluso un porcentaje superior de RC (33%) (p<0.05).

Conclusión: En nuestra serie, que incluye pacientes tratados en los últimos 5 años empleando esquemas terapéuticos diversos, no se han podido demostrar diferencias significativas en cuanto a SG o SLP según los hallazgos de la FISH. Nuestros resultados sugieren que los casos con del13q(RB1) pueden obtener porcentajes de respuesta con los tratamientos actuales al menos similares a aquellos con citogenética normal.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS COMPLEJAS EN GMSI ESTABLE**Pb-155**

J.M. Álamo¹, M.D. Merino¹, A. García¹, M.S. Aguilar¹, A. Murtula¹, A. Jaén¹, F. Marín², J. Molina², V. Conesa²
¹Unidad de Citogenética. Centro Inmunológico. Alicante.
²Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Elche (Alicante)

Introducción: La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) entidad premaligna caracterizada por un componente monoclonal sérico inferior a 3 g/dL y la presencia de <10% de células plasmáticas medulares(CPM), todo ello en ausencia de manifestaciones clínicas debidas a la gammapatía monoclonal. Con una prevalencia del 3.2% a los 50 años y del 5.3% a los 70, el clon celular tiene características genéticas y fenotípicas similares a las células plasmáticas mielomatosas y progresa a Mieloma Múltiple (ratio 1.0 – 1.5%/año). Esta progresión a Mieloma Múltiple depende del nivel de inmunoglobulina monoclonal, proporción de CPM, isotipo IgA, ratio de cadenas ligeras libres y a la t(4;14) principalmente. Según el grado de infiltración el 30 - 50% de los MM cursan con alteraciones citogenéticas detectables en médula ósea. Técnicas complementarias como la FISH o la M-FISH son utilizadas cuando las alteraciones son crípticas o complejas. Los estudios futuros redefinirán factores de riesgo y objetivarán marcadores que identifiquen a los pacientes con alto riesgo de progresión.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la M-FISH en el diagnóstico de GMSI en el contexto de un cariotipo complejo.

Paciente, métodos y resultados: Varón de 77 años con diagnóstico de GMSI de tipo IgG-Lambda con 14% de CPM diagnóstico. Sin otras series afectadas y con el resto de inmunoglobulinas normales. Al diagnóstico cariotipo convencional con tres líneas celulares, 1) normal (10%), 2) posible traslocación recíproca entre los cromosomas 2 y 7 (60%) y 3) con la misma alteración y pérdida del cromosoma 5 (30%). La técnica de M-FISH reveló el cariotipo complejo con 3 líneas celulares: 46,XY,-der(2)(2pter->2q37:-7q22->7qter),del(2q37),del(5q31->5qter),del(7q22->7qter)[60]/46,XY,der(2)(2pter->2q37:-7q22->7qter),del(2q37),del(7q22->7qter)[30]/46,XY[10].

La deleción de 5q31 fue confirmada por FISH (24%). A los dos años la cifra de CPM bajó al 10%. Se confirmaron los hallazgos citogenéticos que permanecieron inalterables. En la actualidad (3 años de evolución) el paciente permanece estable sin aumento de inmunoglobulinas, sin series alteradas, y no recibe tratamiento alguno.

Conclusiones: La M-FISH descarta la traslocación recíproca entre los cromosomas 2 y 7, caracteriza un cromosoma derivado 2 y confirma la deleción en el cromosoma 5. El cromosoma derivado obtenido no se encuentra descrito en las bases bibliográficas consultadas asociado a la patología del paciente. La estabilidad del paciente sugiere que este marcador encontrado se asocia a un pronóstico favorable de no progresión a mieloma múltiple.

CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA Y CITOGENÉTICO-MOLECULAR DE UN SARCOMA HISTIOCÍTICO**Pb-157**

M.T. Ferro¹, M. Talavera¹, P. Herrera², P. Cabello¹, C. Villalón¹, E. García-Galloway¹, J.M. García Sagredo¹
¹Servicio de Genética Médica; ²Servicio de Hematología.
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: El sarcoma histiocítico es una enfermedad rara y que plantea dificultades diagnósticas importantes. Muchos casos que en un principio se clasificaron como sarcomas histiocíticos, con las técnicas inmunohistoquímicas y citogenéticas se reclasificaron como otras enfermedades, especialmente como linfomas anaplásicos de células grandes con t(2;5)(p23;q35). Muy poco se sabe de la citogenética de esta enfermedad, nosotros presentamos un caso en el que el cariotipo mostró una gran complejidad, su definición fue completada con estudio de FISH.

Caso clínico: Varón de 48 años con clínica de dolor óseo localizado en región sacra de un mes de evolución y deterioro del estado general, con pérdida de peso. A nivel analítico tenía pancitopenia, LDH elevada (2571 U/L), ferritina de 3849 y creatinina 1.7 mg/dL. En las pruebas de imagen se encontró esplenomegalia homogénea de 16,5 cm, así como hepatomegalia. En médula ósea presentó en el inmunofenotipo un aumento de monolitos (70% de la celularidad total). En el estudio histológico la médula está ocupada por una celularidad neoplásica monomorfa, de tamaño mediano, con núcleos de contorno variable, redondeados o hendidos, con ocasionales nucleolos y citoplasmas amplios con presencia de vacuolas, frecuentemente grandes que rechazan el núcleo, adquiriendo morfología en anillo de sello. En inmunohistoquímica, los marcadores epiteliales, melanoma, linfoides, linfoma anaplásico, células plasmáticas, mieloperoxidasa, blásticos fueron negativos. CD45 fue positivo así como marcadores histiocitarios (CD68, CD4). CD1a, S100 y CD23: negativos.

Con diagnóstico de SARCOMA HISTIOCÍTICO con afectación de médula ósea se hizo tratamiento quimioterápico con CHOP-R con pobre respuesta.

El estudio citogenético se realizó en médula ósea. Mostró tres líneas celulares: una con trisomía 8 y un 4p+, una segunda tenía tetrasomía 8, el 4p+ y una deleción del cromosoma 3 a nivel de q12, una tercera presentaba tetrasomía 8 y una traslocación t(3;5)(q25;q35).

Con FISH se encontraron células disómicas, trisómicas y tetrasómicas para el cromosoma 8. Se hizo estudio de la traslocación t(2;5)(p23;q35) siendo el resultado negativo. El estudio de los genes p53, MLL e IgH fue normal.

Conclusiones: El sarcoma histiocítico es una enfermedad muy poco frecuente y de genética desconocida. En nuestro caso fue posible hacer un amplio estudio citogenético y citogenético molecular, encontrando marcadores más comunes en la patología mielóide. Sería de interés reunir los casos en los que la citogenética haya sido realizada para conocer mejor esta rara enfermedad.

COEXISTENCIA DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO CRÓNICO: AUSENCIA DE LA MUTACIÓN JAK2V617F EN LOS LINFOCITOS CD19+/CD5+**Pb-156**

C. Cervero¹, M.J. Bustó¹, M. Alcocer¹, A.B. Santos¹, J. Val¹, E. Arrieta², A. López², A. Rasillo³, M.C. Chillón⁴, A. Antón⁴
 Servicios de ¹Hematología y ²Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ³Servicio General de Ciometría. Universidad de Salamanca. ⁴Unidad de Diagnóstico Molecular. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas pueden afectar a las líneas mielóide y linfóide. Sin embargo la coincidencia en un mismo paciente de un síndrome Mieloproliferativo y Linfoproliferativo Crónico es un fenómeno poco frecuente.

Métodos y Resultados: Presentamos el caso de un paciente varón de 76 años de edad remitido para estudio de trombocitosis, con cifra de plaquetas superior a 450x10⁹/L a en varias determinaciones. El paciente había presentado un Tromboembolismo Pulmonar (TEP) un año antes y no refería otra sintomatología. La Exploración Física fue normal. En el TAC se observaron signos residuales de TEP en el lóbulo superior del pulmón derecho y esplenomegalia sin lesiones focales. No se evidenció la presencia de adenopatías. La analítica mostró la presencia de anemia (Hb 10,6 g/L; VCM 81 fl), trombocitosis (553x10⁹/L), leucocitosis (15,5 x 10⁹/L) con linfocitosis absoluta (8x10⁹/L), VSG 11 mm/h, Ferritina 95 ng/ml, PCR 3,7 mg/L y LDH de 1481 U/L. En la morfología de sangre periférica se observaban linfocitos pequeños de aspecto maduro con cromatina condensada en grumos, trombocitosis y anisotropía. El inmunofenotipo de sangre periférica fue compatible con el diagnóstico de LLC (CD19+, CD5+, CD23+, sIg Lambda+ débil, CD38-, ZAP70-), y por FISH no se detectaron alteraciones numéricas del cromosoma 12, anomalías en 11q23, 13q14 o 17p13.1 (p53), ni traslocación t(9;22). La mutación JAK2V617F fue positiva en sangre periférica. En el aspirado/biopsia medular se confirmó el diagnóstico de infiltración por LLC y además se observó incremento de megacariocitos, que se disponían en grupos con fibrosis reticulínica moderada-intensa. En la citogenética no se obtuvieron metafases. Se inició tratamiento con Hidroxiurea observándose descenso progresivo de la cifra de plaquetas pero con anemia más intensa que requirió transfusión de concentrado de hemáties e incremento de la linfocitosis. En el estudio medular de reevaluación realizado a los dos años del diagnóstico se detectó por citometría de flujo un 62,8% de linfocitos patológicos de LLC y un 5,8% de blastos monocitoides (CD34+, CD13+, CD33+, CD11b+, CD14+, MAR+, HLA-DR -/+, CD117 -/+, cyMPO+). En la biopsia de médula ósea se observó una fibroesclerosis de colágeno prominente. Además se realizaron técnicas de separación celular por citometría de flujo reanalizando la mutación JAK2V617F en las poblaciones CD19+/CD5+ (JAK2V617F negativa) y CD19- (JAK2V617F positiva).

Conclusión: Nuestros resultados confirman que los linfocitos de la LLC son negativos para la mutación JAK2V617F y que ambas enfermedades clonales no se originan en este caso en un progenitor con un marcador molecular común.

CORRELACIÓN CITOGENÉTICA/FISH EN LEUCEMIA AGUDA CON REORDENAMIENTO DE MLL**Pb-158**

C. Prats-Martin¹, I. Tallón-Ruiz¹, R. Morales¹, J. Sánchez², J. González¹, J.M. Pérez Hurtado¹, R. Bernal¹, A. Martín Noya¹, M. Carmona¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Unidad de Genética Clínica, Reproducción y Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Las anomalías de MLL suelen asociarse a un pronóstico desfavorable. El cariotipo convencional puede no detectarlas y el diagnóstico, necesario para tomar decisiones terapéuticas, puede requerir además técnicas citogenéticas moleculares.

Objetivos: 1. Evaluar la incidencia de reordenamientos de MLL detectados por FISH en leucemia aguda (LA) y el porcentaje que no se detecta por citogenética. 2. Describir las alteraciones de MLL en LA. 3. Supervivencia en esta serie.

Pacientes y método: Pacientes consecutivos diagnosticados de leucemia aguda con alteraciones de MLL entre enero de 2004 y febrero de 2010. Diagnóstico citológico según criterios del grupo FAB y clasificación inmunofenotípica según grupo EGIL. El estudio citogenético se realizó en médula ósea. Las muestras se cultivaron 24 horas sin adición de mitógenos. La técnica de identificación cromosómica utilizada fue la de bandas G con tripsina. Se utilizó la sonda MLL, dual color "break apart" (VYSIS) para el estudio de FISH. Este se realizó en todos los casos de LA linfoblástica (LAL) y en los casos LA mieloblástica (LAM) no catalogadas como de riesgo favorable. Se definió el reordenamiento de MLL como la aparición de una señal de división que indica la interrupción del gen MLL.

Resultados: Se diagnosticaron 218 leucemias agudas, hallándose reordenamiento en 19 casos: 10 LAL y 9 LAM. 6 casos fueron secundarias a tratamiento. LAL: 5 niños (3 de ellos menores de un año) y 5 adultos; todas de fenotipo ProB; el cariotipo, valorable en 8/10 pacientes, mostró alteraciones en 5/8. Las alteraciones detectadas correspondieron a t(4;11)(q21;q23) en 3 casos; t(5;11)(q23;q22) en 1 y del(11)(p34.3) en 1.

LAM: 2 niños (1 menor de un año) y 7 adultos; 5 M5b, 2 M5a, 1 MO, 1 LAM con displasia multilinea; el cariotipo mostró alteraciones en 5/9 pacientes. Las alteraciones encontradas fueron: t(9;11)(p22;q23) en 2 casos; t(X;11)(q13;q23) en 1; del(11)(q23) en 1; t(4;11)(q21;q23) en 1.

La mortalidad global fue del 74%, con mediana de seguimiento de 394 días (3-2377). Permanecen vivos 5 pacientes: 1 adulto con seguimiento de 83 días y 4 niños, con mediana de seguimiento de 2163 días.

Conclusiones: La incidencia de reordenamientos de MLL en pacientes con leucemia aguda es del 8,7%. El cariotipo convencional no detecta anomalías en el 40% de los casos. Las alteraciones más frecuentemente encontradas son t(4;11)(q21;q23) en LAL y t(9;11)(p22;q23) en LAM. Se observan además dos alteraciones poco frecuentes t(X;11)(q13;q23) y t(5;11)(q23;q22). La supervivencia global de la serie es del 26%.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ADICIONALES EN LEUCEMIA AGUDA CON ALTERACIONES CITOGENÉTICAS RECURRENTES**Pb-159**I. Tallón-Ruiz¹, C. Prats-Martín¹, R. Morales¹, J. Sánchez², R. Bernal¹, I. Pérez de Soto¹, A. Martín Noya¹, M. Carmona¹¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Unidad de Genética Clínica, Reproducción y Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: Hay alteraciones genéticas recurrentes (AGR) que definen subgrupos de leucemias agudas (LA) (OMS 2008) y tienen una implicación pronóstica. Pueden existir alteraciones genéticas adicionales (AGA), desconociéndose qué asociación tienen con las AGR y cómo condicionan pronóstico.

Objetivo: Análisis descriptivo de AGA en subgrupos de LA con AGR.

Pacientes y método: 96 pacientes diagnosticados consecutivamente de LA entre enero de 2007 y abril de 2010, según criterios OMS 2008. Se diagnosticaron las AGR mediante citogenética (bandas G con tripsina) y/o FISH [sondas LSI dual color dual fusión (BCR/ABL, PML/RARA, E2A/PBX1), dual color ES(TEL/AML1), dual color "break apart" (inv(16, MLL) (VYSIS) (médula ósea). Se analizaron las AGA mediante cariotipo en cinco subgrupos de LA mieloblástica (LAM) [t(8;21), inv(16), t(15;17), t(9;11) e inv(3)] y en otros cinco de LA linfoblástica (LAL) [hiperdiploidia, t(v;11q23), t(9;22), t(12;21) y t(1;19)].

Resultados:

- 96 pacientes diagnosticados de LA, cariotipo disponible en 92 y valorable en 80 (87%).
- Se detectaron AGR en 44/92: 23 LAM y 21 LAL. Se detectaron AGA en 14/37(38%):

– Entre las LAM con AGR con cariotipo valorable (20 casos), se detectaron AGA en 7/20 (35%): todas las t(8;21) (4 casos) y las t(3;3) (2 casos) asociaron AGA, variando entre 1 y 2. En la t(8;21) fueron más frecuentes las numéricas (4 vs 2), con pérdida del cromosoma sexual en 2 casos. En t(3;3) se detectaron dos monosomías (-Y y -7) y una alteración estructural del cromosoma 7. La única t(9;11) presentó otras dos alteraciones estructurales. No se detectaron alteraciones adicionales en la inv(16) (5 casos), ni en la t(15;17) (6 casos).

– Entre las LAL con AGR con cariotipo valorable (17 casos), se detectaron AGA estructurales en 7/17 (41,2%): en 2/6 hiperdiploidias; en la t(12;21), donde se observó además pérdida del TEL no translocado por FISH; en la t(1;19), que se asoció a dos alteraciones estructurales y en la t(9;22) (8 casos), donde hubo alteraciones estructurales en 3/8, junto a dos monosomías en una de ellas. Las t(v;11q23) no presentaron AGA.

Conclusiones:

La frecuencia de AGA en leucemias agudas con AGR es del 38%, con una incidencia ligeramente superior en LAL (41,2%) vs LAM (35%). Aunque se observan alteraciones numéricas y estructurales, hay un cierto predominio de estructurales en la LAL. Se necesitan estudios más amplios para definir las asociaciones más frecuentes.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y BIOLÓGICA DE LINFOMA TRIPLE HIT**Pb-161**C. Muñoz Novas¹, M.A. Foncillas García¹, S. Nistal Gil¹, C. Heras Benito³, J.C. López Aguilar¹, T. Arimendi Sánchez², I. Casado Fariñas², J. Menárguez Palanca², J.A. Hernández Rivas¹¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infanta Leonor. Madrid. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: Los linfomas B inclassificables con características intermedias entre los Linfomas B Difusos de Células Grandes y de Burkitt, constituyen una entidad aparte en la última clasificación de la OMS 2008. Dentro de ellos se encuentran los linfomas double hit que presentan simultáneamente la traslocación 18q21.3/BCL2 y la 8q24/MYC. Son entidades muy infrecuentes con un pronóstico muy malo y una mediana de supervivencia de 6 meses. Si adicionalmente presentan la traslocación 3q27/BCL6, se denomina linfoma triple hit (LTH) los cuales cursan con un comportamiento aún más agresivo y supervivencia más corta (4 meses). Se presentan las características clínicas, inmunohistoquímicas y genéticas, así como el curso clínico de una paciente afecta de un LTH.

Paciente: Mujer de 80 años que consulta por dolor abdominal y aumento progresivo del perímetro abdominal, así como fiebre y anorexia de un mes de evolución. El TAC torácico y abdominal evidenció afectación extensa con conglomerados adenopáticos que ocupaban todo el mesenterio, espacio retroperitoneal y mediastino, compresión de la vena cava y ascitis. En la analítica destacaban datos de lisis tumoral, elevación de LDH y de la β 2microglobulina séricas. Se realizó una biopsia con aguja gruesa (BAG) de la masa abdominal que reveló infiltración generalizada por células de talla mediana-grande con frecuentes mitosis. Además precisó de paracentesis evacuadora por ascitis a tensión, el estudio citológico del líquido ascítico (LA) también evidenció afectación linfomatosa. La BMO presentó infiltración difusa por linfoma. La paciente recibió quimioterapia con R-CHOP (6 ciclos) con muy buena respuesta parcial tras el tercer ciclo (pendiente de reevaluación post tratamiento). El tiempo de seguimiento transcurrido desde el diagnóstico es de 5 meses.

Conclusión: Los LTH afectan principalmente a pacientes mayores con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y pueden suponer dificultades para su correcta clasificación. A pesar de la frecuente resistencia a la quimioterapia convencional, hasta el momento no se ha establecido un esquema terapéutico adecuado, por lo que se deberían valorar tratamientos más agresivos que a la vez tengan una aceptable toxicidad dirigidos al control de la enfermedad.

ESTUDIO CLÍNICO, CITOGENÉTICO Y DE COMPLEMENTACIÓN DE ANEMIA DE FANCONI**Pb-160**M. Talavera¹, M.T. Ferro¹, C. Villalón¹, D. Rey¹, J.A. Casado², J.M. García Sagredo³¹Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Grupo de Hematopoyesis y Terapia Génica. CIEMAT. Madrid

Introducción: La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva o ligada al X que se presenta con clínica variable, desde malformaciones severas hasta fenotipo normal. Un hecho constante en todos estos pacientes es el desarrollo de patología hematológica que comprende desde citopenias a leucemias. Hasta el momento se han descrito 13 genes implicados, en cada uno de ellos se han descrito múltiples alteraciones, lo que complica mucho el diagnóstico molecular.

El diagnóstico se basa en la clínica, los estudios de fragilidad cromosómica utilizando agentes clastogénicos (MMC o DEB) y posterior confirmación con estudios de complementación y moleculares.

Material y métodos: Entre los años 2003-2010 nuestro grupo ha realizado 200 estudios de fragilidad cromosómica en pacientes con sospecha de Anemia de Fanconi y 200 en controles. Para ello, se hizo un estudio citogenético de roturas cromosómicas espontáneas e inducidas, cultivando sangre completa durante 72 horas y añadiendo la MMC las últimas 24 horas. Se analizaron 100 metafases en cada cultivo y se valoraron:

- El porcentaje de células con roturas.
- El porcentaje de células multiberrantes.
- La media de roturas por célula.
- La media de roturas por célula aberrante.
- El número total de figuras.
- El porcentaje de células con figuras.

Los pacientes cuyos tests resultaron positivos fueron referidos al CIEMAT para realizar estudio de complementación.

Resultados: Hemos encontrado tests positivos en 33 casos, 2 de ellos con mosaïcismo celular. Todos los pacientes presentaban manifestaciones hematológicas y en 5 de ellos, además, aparecían asociadas malformaciones características de este síndrome de fragilidad cromosómica.

En el estudio de complementación se observó que el 72.72% de nuestros pacientes correspondían al grupo FANC A, el 4.54% a FANC C, el 4.54% a FANC D2 y el 18.18% eran FANC No A, C, G, E, F. La mayoría de nuestros pacientes pertenecen al grupo de complementación FANC A coincidiendo estos hallazgos con los descritos con otros grupos europeos.

Conclusiones: En esta serie el test de roturas cromosómicas fue fundamental en el diagnóstico de la enfermedad, siendo éste confirmado con el estudio de complementación y en algunos casos con la secuenciación del gen afecto.

BANCO DE SANGRE

EVOLUCIÓN Y RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD PROMOCIONAL PARA EL INCENTIVO DE LA DONACIÓN DE SANGRE EN UN HOSPITAL DE NUEVA APERTURA

Pb-163

C. Muñoz Novas, J.C. López Aguilar, M. Ruiz Zamorano, C. Heras Benito, M.A. Foncillas, S. Nistal Gil, J.A. Hernández Rivas
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Infanta Leonor. Madrid

Introducción: El Hospital Infanta Leonor (HIL) entró en funcionamiento el 29 de febrero del año 2008. Atiende aproximadamente a 325,000 personas. Consta de 264 camas, 11 quirófanos, 31 servicios médicos-quirúrgicos, con una media de 33 cirugías diarias, 7 partos y alrededor de 500 transfusiones por mes. A su vez, da cobertura transfusional al Hospital Virgen de la Torre que cuenta con 91 camas. La donación en el HIL se inició a partir del 1 de noviembre de 2008. Debido al déficit de componentes sanguíneos (CS) y al gran incremento de la actividad clínica y transfusional, se pusieron en marcha estrategias promocionales para la captación de donantes de sangre y conocimiento en el área de la apertura de este nuevo centro de donación, teniendo en cuenta que este hospital se encuentra situado a menos de 1 km de distancia del Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, donde se lleva a cabo donación sanguínea 6 días a la semana, lo que supone un factor muy competitivo para el HIL.

Objetivos: Dar a conocer la necesidad de sangre en el HIL, así como incrementar el número de donantes en un hospital de nueva apertura. Material y Métodos: Las personas que acuden a diario al HIL reciben información por medio de las siguientes vías: megafonía grabada, entrega de cartas a familiares de pacientes en el servicio de Admisión, llamadas telefónicas a los donantes, información directa del personal de donación en las salas de espera y entrega de dípticos impresos con información de por qué donar sangre con los respectivos horarios del punto de donación, colocación de carteles y posters en los murales del hospital, así como en la intranet del hospital para los usuarios. También se amplió la jornada y horarios de donación de 2 días a 4 días por semana. Se realizaron también campañas especiales como el 1º maratón de donación intrahospitalaria.

Resultados: Hubo un incremento en el número de donantes con respecto a la apertura del hospital en año 2008, a la vez que incrementaron los CS utilizados por el hospital. El autoabastecimiento del HIL parece tener tendencia al aumento, aunque aún se deben incrementar las donaciones para llegar cerca de un 50-60% de abastecimiento.

Conclusión: Aunque nuestras estrategias han sido efectivas, se tiene previsto poner en marcha nuevas actividades orientadas a continuar el aumento del número de donantes y a mantenerlas con el paso del tiempo, ya que es una herramienta necesaria para conseguir el autoabastecimiento hospitalario.

HEMÓLISIS INMUNE SECUNDARIA A INFUSIÓN INTRAVENOSA DE INMUNOGLOBULINAS

Pb-165

E. Martínez Estefano¹, M. Vahí¹, M.L. Velloso², R. Martínez², M.J. Fobelo³, E. Ríos Herranz⁴
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Reumatología; ³UCG Farmacia. Hospital Universitario Valme. Sevilla

Introducción: Aunque la transferencia pasiva de aloanticuerpos eritrocitarios a través de la infusión intravenosa de inmunoglobulinas (IgIV) es un hecho conocido y responsable de positividad en las pruebas de antiglobulina directa (PAD), la inducción de hemólisis clínicamente relevante sólo se ha comunicado ocasionalmente y no es un efecto secundario que habitualmente se tenga en cuenta con la administración de IgIV. Aunque el riesgo depende del título de aloanticuerpos del preparado, se sabe que también influyen otros datos propios del receptor.

Objetivos: Comunicar un caso de hemólisis severa por la transferencia de aloanticuerpos anti-A asociada a la administración de IgIV en una paciente diagnosticada de enfermedad de Still.

Caso clínico: Mujer de 18 años (A pos EAI-) con diagnóstico de enfermedad de Still de 5 años de evolución con múltiples líneas de tratamiento previas incluyendo hidroxiquinona, adalimumab, anakinra, tocilizumab, metotrexato, rituximab, leflunomida y abatacept. Hasta obtener respuesta con éste último se planteó tratamiento con IgIV (Kiovig, Baxter) a 1g/kg/día. A las 12 horas de inicio del tratamiento la paciente presentó coluria y 24 horas tras la 2ª dosis, hipotensión y dolor en fosas renales, objetivándose anemia y precisando soporte hidroelectrolítico y transfusional, alcanzando buena respuesta clínica y analítica.

Resultados: Hemoglobina pre-IgIV = 105 g/L. Hemoglobina post-IgIV = 60 g/L, reticulocitos = 7,6%. PAD+ anti-A+, LDH =251 U/L (n=135-225), Bt = 1,1 mg/dL. Estudio de hemaglutininas anti-A en muestra de Kiovig: anti-A título 1/64, EAI negativo.

Conclusiones: La anemia no justificada tras la infusión de IgIV obliga a descartar hemólisis por transferencia de aloanticuerpos hemáticos y una vez diagnosticada plantear riesgo-beneficio de posteriores retratamientos con IgIV en el paciente.

VALORACIÓN DE LAS CAUSAS DE EXCLUSIÓN DETECTADAS EN LA ENTREVISTA MÉDICA DEL DONANTE DURANTE EL AÑO 2009

Pb-164

M. Sáez, A. Pinacho, A. Millán, A. González, C. García, M.N. Vilanova, N. Nomen, A. Ester, R. Claret, L. Massuet, J.M. Sánchez, C. Pastoret, R. Palau, R. Pérez, M.A. Bosch
Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Objetivos: Analizar los motivos de exclusión más frecuentes en nuestra población, según el donante acuda a centros de donación ubicados en hospitales (DOI) o al equipo móvil (EQM).

Proteger al propio donante y al receptor, manteniendo un número total de donaciones que permita cubrir la demanda de componentes sanguíneos en aumento.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo, durante el año 2009, de todas las exclusiones registradas en nuestro centro de transfusión (CT). Se han valorado las causas más frecuentes, comparando los datos del EQM con los diferentes centros fijos de DOI.

Resultados: Un total de 326.720 posibles donantes ha acudido al CT: 219.954 al EQM y 106.761 a centros de DOI, siendo rechazados 32.725, con una media de 10.02% y alto porcentaje de variabilidad (del 3.8 al 10.8%). El 90% de exclusiones son temporales y solamente en un 10% de casos el motivo de rechazo es sostenido o definitivo; el 64% afectan a la protección del donante, el 33% al receptor y en el 3% restante no queda bien definido. Las 10 causas de exclusión más frecuentes suponen el 80% del total de las exclusiones, y se analizan en la tabla adjunta.

Conclusiones: El porcentaje de exclusión en nuestra población de donantes es del 10.85% en EQM y del 8.31% en DOI. La gran variabilidad entre centros fijos viene determinada por diferencias de circuito, que se están revisando y modificando.

La principal causa de exclusión, y la más frecuente, es una determinación baja de Hemoglobina previa, seguida por viajes a países de riesgo. La exclusión por hipertensión es más frecuente en las DOI, mientras que la hipotensión sólo figura en décimo lugar en los EQM. La dificultad de punción aparece en las DOI, debido al mayor requerimiento en donaciones de aféresis.

Los CT deben plantearse estrategias para limitar el impacto de las causas más frecuentes y de las que muestran mayor tendencia a incrementar.

ANÁLISIS DE LA TRAZABILIDAD DE PRODUCTOS SANGUÍNEOS CON INFORME DE CONTROL TRANSFUSIONAL IMPRESO EN UN HOSPITAL COMARCAL

Pb-166

D. Ramírez Duque, M. Urbano Ramos, C. Tacchi, T. Pla Rubio, F. Bermudo Guitarte, M. Valle Jiménez, F. Gascón Luna
Unidad de Gestión de Hematología y Análisis Clínico. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco (Córdoba)

Introducción: El sistema de hemovigilancia (SH) asegura la trazabilidad de los componentes sanguíneos que se transfunden a través del informe de control transfusional (ICT).

La correcta cumplimentación y devolución del ICT al banco de sangre es fundamental para el que SH funcione correctamente.

Material y método: Se han analizado los resultados de confirmación de transfusiones en el período 01/05/2005 fecha en la que se inicia el SH, hasta el 30/04/2010. El banco de sangre dispone de una aplicación informática (DELPHYN) que emite un ICF con cada producto sanguíneo a transfundir. Dicho informe debe ser cumplimentado e identificado por la persona que realiza la transfusión indicando fecha, hora de inicio y finalización, además de los efectos adversos relacionados con esta. Al finalizar la transfusión es devuelto al banco de sangre, cuyos datos se registran en la aplicación informática.

Resultados: Durante este período se han transfundido 11956 unidades, de las cuales se confirmaron 10117 (83.35%), por producto sanguíneo se confirmaron:

Tabla 1

| Producto | transfundidos | Confirmados |
|-------------|---------------|---------------|
| C. Hematíes | 9408 | 8043 (84.43%) |
| Plasma | 1500 | 1267(81.69%) |
| Plaquetas | 1048 | 805(76.09%) |

Los servicios con mayor consumo de hemoderivados han sido: urgencias con 4155 unidades (34.75%) y cirugía general con 2013 unidades (16.83%). El servicio con menor tasa de confirmación fue urgencias con 955/4155 (22.98%).

Conclusiones: En nuestro hospital no se ha conseguido la confirmación transfusional en todo los productos sanguíneos transfundidos.

Se han detectado como áreas de mejora la necesidad de aplicar medidas para disminuir el porcentaje de transfusiones sin confirmar, mediante una mejor comunicación con los servicios implicados y revisando diariamente las unidades transfundidas que no han sido confirmadas al banco de sangre y así incrementar el grado de cumplimiento del ICT.

COMPORTAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE 6 PACIENTES GESTANTES ANTI-D

Pb-167

E. Mora, C. Botella, A. Mauricio, P. Marco, J. Verdú, P. Beneit, J. Bernabeu, E. Abadía
Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Alicante

Fundamentos: La enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal se caracteriza por la hemólisis de eritrocitos fetales Rh+ como consecuencia de la isoimmunización Rh materna, generalmente anti-D, durante gestaciones o trasfusiones previas. Ig G maternas atraviesan la placenta, se fijan a hematies fetales y provocan su hemólisis, provocando anemia fetal y del RN. Según la severidad de la anemia, los fetos y RN pueden encontrarse desde asintomáticos hasta kernicterus, hidrops fetalis o incluso muerte intra- o extraútero.

Pacientes y método: Revisión retrospectiva de la gestación de 6 pacientes isoimmunizadas anti-D con títulos crecientes de anticuerpos irregulares anti-D. Se trata de 5 casos consecutivos de gestantes anti-D con RN Rh+ en el período de Octubre 2008 a abril 2010 y un caso de título anti-D con feto Rh negativo.

Resultados: Presentamos 4 pacientes, con edades de 31, 32, 41 y 45 años, con al menos 3 gestaciones previas, que presentan durante la gestación títulos crecientes de anti-D acompañándose de alteraciones en la velocidad de la arteria cerebral media en eco-doppler fetal por lo que se induce el parto. En dos de ellas se requiere maduración pulmonar por elevación del título de AI antes de la semana 34 de gestación, de los cuales uno de ellos (cuya madre, inmigrante, nunca había recibido inmunoprofilaxis anti-D) requirió ventilación con CPAP por EMH grado I. Los 4 RN requirieron exsanguinotransfusión, administración de gammaglobulina anti-D IV y fototerapia intensiva durante 6-10 días. A dos de ellos se realizó trasfusión de concentrado de hematies. Otra paciente, de 31 años, sin antecedentes de isoimmunización conocidos, presenta elevación del título de AI progresiva, con 1/32 a la 31 SG (semana de gestación) y aparición de CIR y RPBf en ecografía y eco-doppler por lo que se inicia maduración pulmonar y cesárea. El RN requirió CPAP nasal durante 2 días por EMH grado I y fototerapia intensiva durante 8 días, sin necesidad de exsanguinotransfusión. Otra paciente, de 28 años, con 3 hijos previos Rh +, presenta durante el primer trimestre de la gestación títulos elevados de AI anti-D (6 SG 1/128, 9 SG 1/256 que se mantiene hasta la 18 SG) por lo que se realiza análisis con PCR de DNA fetal en plasma materno, siendo el Rh fetal finalmente negativo.

Conclusiones: A pesar de la recomendación de inmunoprofilaxis anti-D, sigue habiendo casos de enfermedad hemolítica del RN por falta de profilaxis, en parte probablemente relacionado con el aumento de pacientes inmigrantes. Gracias a la prevención y tratamiento pre- y postnatal, no se observan casos graves como hidrops fetalis o kernicterus.

ALOINMUNIZACION EN PACIENTES DE UN HOSPITAL DE NUEVA CREACIÓN

Pb-169

J.C. López Aguilar, M.ª M. Ruiz Zamorano, C. Muñoz Novas, S. Nistal Gil, C. Heras Benito, M.A. Foncillas García, J.A. Hernández Rivas
Hospital Infanta Leonor. Madrid

El conocimiento de las características de las aloinmunizaciones en la población de nuestra zona permite una mejora de la investigación de las mismas y una menor demora en las transfusiones. La zona de influencia de nuestro centro presenta una distribución poblacional con alto porcentaje de inmigrantes. El objeto de este estudio es conocer la distribución y especificidad de los anticuerpos implicados en las aloinmunizaciones detectadas en el Servicio de transfusión de nuestro hospital de enero a diciembre de 2009.

Material y métodos: Se han analizado de forma retrospectiva las aloinmunizaciones detectadas durante el año 2009. En este periodo se han transfundido 4786 concentrados de hematies, 1071 unidades de plasma fresco congelado y 276 poolos de plaquetas a 2417 pacientes. Asimismo se han realizado 6201 estudios de anticuerpos irregulares. El análisis se ha realizado con tarjetas anti IgG+C3d y el analizador Auto-Vue Innova (Ortho Clinical Diagnostics), con panel de 3 células (Surgiscreen 0,8%, Ortho). En los estudios positivos se ha usado para la identificación un panel de 11 células (Panel A, Ortho) y técnicas manuales.

Resultados: Se detectaron 114 anticuerpos irregulares (79 + 32 madres) correspondientes a 79 mujeres (47+32) y 27 hombres. La distribución se representa en la siguiente tabla:

| | D | C | E | c | e | Cw | K | Kpa | Fya | Jla | Jlb | Lea | Leb | S | M | P1 | Lub | HH |
|---|----|---|----|---|---|----|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|----|-----|----|
| N | 45 | 9 | 13 | 2 | 4 | 2 | 8 | 4 | 3 | 5 | 1 | 6 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| % | 40 | 8 | 11 | 2 | 4 | 2 | 6 | 4 | 2 | 4 | 1 | 5 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |

De estos, encontramos asociación de varios anticuerpos en 14 pacientes, distribuidos de la siguiente forma: E,K,Kpa, S (1), D,C,E (2), D,C (7), D,E (2), E,K (1) y E,c (1), lo que supone el 13% de los pacientes con aloanticuerpos.

Conclusiones:

- 1.- La prevalencia de aloanticuerpos en nuestro centro en 2009 fue del 4,7% del total de pacientes (1,8% de los escrutinios de anticuerpos irregulares). Esta cifra es algo más elevada que la descrita en otros estudios (1,2), pero similar a la descrita en otras zonas con presencia significativa de población inmigrante (3).
- 2.- Los anticuerpos más frecuentes son los dirigidos contra el sistema Rh, Kell y Lewis, como se describe en los estudios realizados en población caucásica(4,5).
- 3.- Resulta llamativa la prevalencia de Kpa del 4%, lo cual contrasta con el hecho de que la prevalencia de población Kpa positivo sea superior al 90%.
- 4.- Dado el perfil de la población y de la prevalencia de aloanticuerpos se hace necesaria una política transfusional que minimice el riesgo de aloinmunización, con realización de fenotipo extensivo a los pacientes con posibilidad de alto requerimiento transfusional, lo que implica una estrecha coordinación entre el banco de sangre y el médico del paciente.

UNA ESTRATEGIA DE DOBLE MEDICIÓN RÁPIDA DE HEMOGLOBINA CON UN HEMOGLOBINÓMETRO PERMITE LA RECUPERACIÓN DE UN PORCENTAJE SIGNIFICATIVO DE DONACIONES

Pb-168

A. Gómez-Simón, E. Plaza, M.C. Cánovas, J. Franco, M.J. Moreno, A. Cascales, F. Ferrer, L. Martínez, V. Vicente, M.L. Lozano, J. Rivera
Centro Regional de Hemodonación. Murcia

La valoración de la hemoglobina (Hb) antes de la donación de sangre es un requisito obligado en la selección de los donantes. La medida de Hb en sangre capilar (SC) usando soluciones de sulfato de cobre es poco fiable, pero incluso con hemoglobinómetros portátiles puede ser ocasionalmente imprecisa y ocasionar la pérdida de un número significativo de donaciones. (Gómez-Simón et al; Tranfus Aphe Sci 2007).

Objetivos: Valorar la fiabilidad y el impacto en las donaciones de sangre obtenidas, de una estrategia de doble determinación de Hb en SC (Hb-SC) y en sangre venosa (Hb-SV) usando un HemoCue 301 (HemoCue AB). Métodos: Medimos la Hb-SC con equipos HemoCue 301 en 87458 donantes consecutivos [septiembre-2008 a febrero-2010] que superaron la entrevista médica. El criterio de aceptación fue: Donante apto si Hb-SC 125-165 g/L para mujeres (M), y 135-185g/L para hombres (H). A los donantes con Hb-SC fuera de ese rango se les extrajo una muestra de sangre venosa, se midió su Hb-SV con HemoCue 301, y fueron aceptados para donar (donantes recuperados) si su Hb-SV estaba en el rango válido. Tanto en los donantes recuperados como en los rechazados, se determinó a posteriori la Hb-SV real usando un contador celular automático (Coulter).

Resultados: El 96.9% de los donantes fueron aptos para donación por tener una Hb-SC dentro del rango válido. En los 2642 donantes restantes, con Hb-SC no conforme, se midió en el momento la Hb-SV con HemoCue 301. De éstos, 503 (19%) mostraron un nivel adecuado de Hb-SV y donaron sangre (donantes recuperados). La determinación posterior de la Hb-SV real usando el Coulter, mostró que solo el 4% de los donantes rechazados según su Hb-SV con HemoCue 301, tenían realmente un nivel adecuado de Hb y podrían haber sido aceptados para donación (Falsos No Aptos). Este porcentaje es muy inferior al valor histórico (15%) en nuestro centro empleando el sulfato de cobre. De los 503 donantes recuperados, el 64% tenían una Hb-SV real con Coulter conforme al requisito (Verdaderos Aptos), mientras que el 36% restante deberían haber sido rechazados para donación (Falsos Aptos) por Hb inapropiada. Sin embargo, de los Falsos Aptos solo el 5% tenía una Hb por debajo de niveles (<115 g/L en M y <125 g/L en H) que hagan considerar una donación de 450 ml de sangre como un riesgo clínico significativo.

Conclusión: La estrategia de determinación doble de Hb-SC y Hb-SV en donantes con hemoglobinas en SC en el límite de los rangos válidos para donación permite recuperar un 20% de donaciones de sangre sin aumentar el riesgo de anemia clínicamente significativa en los donantes.

Grupo de investigación E037-06 financiado por la Fundación Séneca (04515/GER/06) y Recava (RD06/0014/039).

EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE HEMOVIGILANCIA EN EL HOSPITAL COMARCAL VALLE DE LOS PEDROCHES

Pb-170

M. Urbano Ramos, D. Ramírez Duque, C. Tacchi, F. Bermudo Guitarte, M. Valle Jiménez, T. Pla Rubio, F. Gascón Luna
UGC de Hematología y Análisis Clínicos. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco (Córdoba)

Introducción: Los servicios de transfusión tienen la obligatoriedad de notificar los incidentes graves, siendo el sistema de hemovigilancia hospitalaria el que debe permitir la detección, registro y análisis de las reacciones adversas asociadas a la transfusión sanguínea, según la normativa establecida en el RD 1088/2005 y la posterior orden SGO/322/2007.

Objetivos: Analizar los resultados del sistema de hemovigilancia en nuestro hospital, estableciendo las acciones de mejora, derivadas de dicho análisis.

Material y métodos: Nuestro hospital comarcal, situado en el norte de la provincia de Córdoba, atiende una población de 82200 habitantes y esta dotado de 170 camas, siendo el promedio anual de hemoderivados transfundidos de 2629 unidades.

En cada transfusión se cumplimenta un registro de hemovigilancia en donde consta los componentes sanguíneos transfundidos y los eventos sucedidos durante la misma. Se han analizado los formularios de hemovigilancia de todas las transfusiones realizadas desde el 01/05/2005 al 30/04/2010 y hemos determinado en cuantas de ellas se ha producido algún efecto adverso e inesperado en relación con la transfusión.

Resultados: En dicho período se han transfundido 11956 componentes sanguíneos: 9408 concentrados de hematies(CH), 1500 plasma fresco congelado(PFC), 1048 unidades de plaquetas(PQ). Se han detectado:

- 20 incidentes, todos ellos de gravedad 1 (signos inmediatos sin riesgo vital para el paciente y resolución total de la complicación)

- tabla 1
- Error en la administración de componentes: 0
- Casi incidentes: 0

La comisión hospitalaria de hemoterapia se reúne trimestral, para sensibilizar a los profesionales implicados en la transfusión sobre la importancia de notificar las reacciones transfusionales.

Conclusiones:

- Las reacciones adversas corresponden en un 90% a reacciones febriles no hemolíticas y alérgicas
- No se ha producido ninguna reacción adversa grave ni errores en la administración.
- Un correcto funcionamiento de la comisión hospitalaria de hemoterapia, que implique a todos los servicios transfusores, es fundamental para el sistema de hemovigilancia.

MEJORA DE LA PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN UN HOSPITAL COMARCAL

Pb-171

M.J. Domínguez, M.A. de las Nieves, I. Guzmán, M.M. Plaza, M. Villena, M.C. Navarro, M.D. Ferro, E.M. Simón, V. Cañas, J.V. Palomo, T. Amselem
Servicio de Transfusión. Hospital Comarcal de Melilla

Objetivos: El objetivo es analizar la práctica transfusional del Hospital Comarcal de Melilla y establecer medidas de mejora.

Material y métodos: Se han estudiado de manera retrospectiva todas las transfusiones del periodo 1 de Enero a 31 de Diciembre de 2009.

RESULTADOS:

1.- Datos demográficos: El 49% de los pacientes son mayores de 65 años y de ellos 20% mayores de 80 años, y por lo tanto con mayor comorbilidad. El 18.1% de la población no tiene cobertura sanitaria.

2.- Cumplimentación de la ST/CI: La cumplimentación de las ST es deficiente, destacando que en un 25% de las solicitudes no consta el motivo de la transfusión. En 1/4 parte de los casos no se recaba el CI escrito del paciente.

3.- Hemoderivados transfundidos: Del total de 1.402 ST recibidas, 1.073 (76.5%) han derivado en transfusión (1.659 CH, 118 PFC y 290 CP). El 84.5% de las solicitudes (907) son de especialidades médicas (EM) y 15.5% (166) de quirúrgicas (EQ).

4.- Transfusión de CH: Suponen el 80.2% de los hemoderivados transfundidos. Según la Hb, el 67% de los pacientes se transfunden con cifras de Hb >5 y ≤ 8 gr/dl. El 90.1% de las solicitudes de las EM se transfunden, siendo el clásico esquema de 1 dosis = 2 CH sustituido en muchos casos por la transfusión de sólo 1 CH. En el caso de las EQ más de la mitad de las solicitudes no se transfunden (58%). Destaca que el 66% de los pacientes tienen anemia preoperatoria (el 58.3% son cirugías oncológicas). El esquema más frecuente es 1 dosis = 2 CH, independientemente de la Hb prequirúrgica. Globalmente los servicios de Hematología (24%), Urgencias (13%) y Medicina Interna-Oncología (12%), tienen la mayor tasa transfusional. Dentro de las EQ, Tocoginecología, con cesáreas y anemias postparto (en el 50% de los casos por embarazos no controlados en nuestra ciudad) y Traumatología son los que más transfunden. Las patologías con más consumo de sangre son la enfermedad neoplásica (incluyendo la cirugía oncológica), el sangrado digestivo y la enfermedad renal.

Conclusiones: El análisis realizado concluye deficiencias en la práctica que derivan en acciones de mejora:

1.- Educar al personal facultativo en la correcta cumplimentación de la ST y en mejorar la obtención del CI.

2.- Establecer políticas consensuadas de práctica transfusional dada la variabilidad observada, impulsando las prácticas restrictivas.

3.- Implantación de medidas de ahorro de sangre, sobretudo en los procesos de mayor consumo, incluyendo la corrección de la anemia preoperatoria. En este caso, la población sin cobertura sanitaria condiciona una falta de continuidad de la prestación sanitaria y dificulta la aplicación de medidas de ahorro de sangre.

ISOINMUNIZACIÓN RHD EN MUJERES EMBARAZADAS: VALORACIÓN DE UN PROTOCOLO

Pb-172

C. Sierra Aisa, A. Iborra Muñoz, M. Abio Calvete, M.ª Guillén Gómez, B. Soria Santabábara, A. Godoy Molias, N. Padrón, J. Gimeno, J.A. García Erce
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: El laboratorio de inmunohematología tiene un papel fundamental en el diagnóstico de la aloinmunización materna, siendo recomendable el control de las mujeres gestantes para identificar si están o no sensibilizadas y con riesgo de inducir EHRN.

Objetivo: Revisión del programa de prevención de isoimmunización materno-fetal en nuestro centro durante el periodo 2006-2009. Analizar incidencia y prevalencia de anticuerpos irregulares (AI) en pacientes de riesgo, así como la incidencia de dichos anticuerpos en la población inmigrante.

Pacientes y métodos: Revisión de los registros informáticos (Modulab Gold 2.0, IZASA) de todas embarazadas de un hospital de tercer nivel, con 1250 camas y centro de referencia de 380.000 habitantes (Área Sanitaria II). Se ha estudiado grupo ABO, Rh y control seriado de AI (grupo ABO y Rh del padre en madres RhD-). Tras el parto: ABO, Rh, AI materno, Coombs directo del recién nacido y test de Klinehauer. Se ha consultado las Memorias del Hospital (partos) y el número de nacimientos de la provincia (www.ine.es) (total y en relación con la nacionalidad materna). Se han agrupado los datos en dos periodos (2006-2007 y 2008-2009). Se ha utilizado los programas estadísticos habituales.

Resultados: Durante el periodo analizado, se han realizado 38.762 estudios. La prevalencia de AI fue de 2,08 casos por cada mil gestantes. La sensibilización durante el control gestacional fue de 0,23 casos por cada mil. Se detectaron un total de 36 AI (recogidos Tabla I), 25 relacionados con EHRN, que suponen un 1,45 por cada mil gestaciones. En el periodo estudiado se ha producido un incremento del 18% de partos en la provincia, a consta del 83% en extranjeras (del 16,3% al 25,2%; $p < 0,001$).

La prevalencia de AI en el periodo 2006-2007 y 2008-2009 fue de 2,88 y 1,28 por cada mil gestantes respectivamente. La incidencia en ambos periodos fue de 0,34 vs 0,12 respectivamente (reducción estadísticamente significativa; $p = 0,02$).

Conclusiones:

La tasa de prevalencia de AI (1,45), los AI más frecuentes (antiD, seguido antiK), son acordes a lo descrito por otras series. La baja tasa de sensibilización anti-D (0,23 casos por mil) puede reflejar la eficacia del protocolo vigente. A pesar de lo descrito, analizando los periodos 2006-2007 y 2008-2009, se observa un descenso tanto en la incidencia como en la prevalencia de AI. A pesar del aumento significativamente estadístico del número de partos en mujeres inmigrantes en nuestra provincia, no se observa mayor prevalencia de AI global, ni en las mujeres inmigrantes vs españolas.

GESTIÓN Y ORGANIZACIÓN

PREVENCIÓN DE LA ALOINMUNIZACIÓN RH(D). GESTIÓN DE LA PROFILAXIS ANTENATAL EN UN HOSPITAL COMARCAL

Pb-173

M. Llanos
Servicio de Hematología. Hospital El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid)

Introducción: Antes del desarrollo de la inmunoglobulina anti-D el 16% de las mujeres Rh(D) negativas se inmunizaban después de dos partos de hijos Rh(D) positivos ABO compatibles. Este índice disminuyó al 2% con la administración postparto de una dosis de inmunoglobulina anti-D y se redujo al 0.1% con la administración antenatal de la inmunoglobulina en el tercer trimestre. El objetivo de esta comunicación es presentar el modelo de gestión de administración de la profilaxis antenatal desarrollado en nuestro Hospital.

Material y métodos: En los dos últimos años hemos estudiado a 129 mujeres embarazadas Rh(D) negativas, 43 en 2008 y 86 en 2009. A todas ellas, en el primer estudio inmunohematológico se les determinó el grupo ABO, Rh(D) y escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI). El informe inmunohematológico remitido a su médico, Obstetra o de Atención Primaria, recomienda una nueva determinación analítica y profilaxis con una dosis de 300 microgramos de gammaglobulina anti-Rh(D), en la semana 28, que deben aportar. El día de la visita se realiza nuevo estudio inmunohematológico y si no hay contraindicación, se administra profilaxis con anti-Rh(D), que previamente ha aportado la paciente. Se les entrega un carnet, en el que se recogen los datos inmunohematológicos así como la dosis y fecha de la profilaxis.

La farmacia del Hospital compró cada unidad de inmunoglobulina anti-Rh(D) a 38,72 euros en 2008 y 40,70 euros en 2009.

Resultados: En los dos últimos años el So de Transfusión de nuestro Hospital, ha vacunado, en la semana 28, a 129 mujeres embarazadas Rh(D) negativas, 43 en 2008 y 89 en 2009. El coste total de la profilaxis en los dos años hubiera sido, para el So de Farmacia, de 5.293,49 euros, 1.664,96 en 2008 y 3.628,53 en 2009.

Conclusiones:

1.- Dado que con este modelo de gestión las pacientes han aportado la dosis de gammaglobulina, el So de Farmacia del hospital, ha dejado de gastar en los dos últimos años, por este concepto, 5.293,49 euros.

2.- La aplicación del protocolo ha sido sencilla y bien aceptada tanto por las pacientes como por los médicos prescriptores.

3.- El modelo, en nuestro Hospital, ha resultado ser eficaz y eficiente.

4.- La aplicación de este modelo en un hospital de mayor complejidad, sería recomendable para comprobar la eficacia y aceptación del mismo. Si estas resultaran satisfactorias, valorar la posibilidad de aplicación en los Hospitales de nuestra Comunidad, lo que conllevaría un ahorro en el gasto por este concepto.

DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DE LOS INDICADORES DE CALIDAD DE UN PROGRAMA CLÍNICO DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA ACREDITADO POR EL SISTEMA DE CALIDAD JACIE (JOINT ACCREDITATION COMMITTEE ISCT-EBMT)

Pb-174

M.J. Jiménez¹, C. Ferrá¹, M. Morgades¹, B. Xicoy², J.M. Sancho¹, M. Batlle¹, S. Vives¹, A. Oriol¹, A. Flores¹, J.R. Grifols², G. Martín-Henaó², J. Lirio¹, S. Aladrén¹, E. Feliu¹, J.M. Ribera¹
¹Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. ICO. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ²Universidad Autónoma de Barcelona. ³Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Fundamento y objetivos: La implementación de un sistema de calidad en un programa clínico de TPH es un procedimiento complejo dada la rigurosidad de los estándares JACIE. La definición y el seguimiento de los indicadores de calidad ayudan, por un lado, a evaluar el cumplimiento de los objetivos de calidad previamente marcados y, por otro, a analizar y mejorar el funcionamiento del sistema de calidad del programa de TPH.

Material y métodos: Se revisó la creación, evolución y el cumplimiento de los indicadores de calidad del sistema de acreditación JACIE de un programa clínico de TPH entre 2006 y 2009. Para la definición de los indicadores de calidad del primer año se siguió la metodología AMFE (Análisis Modal de Fallos y Efectos) mediante la evaluación de los puntos críticos en los procesos clave y la definición de los riesgos asociados a estos procesos. Se ponderó, por un lado, la gravedad del riesgo y, por otro, la probabilidad de que ocurriera finalmente. En función de la puntuación final se definieron los indicadores de calidad.

Resultados: Entre el 2006 y el 2009 se crearon, eliminaron o modificaron los indicadores de calidad en función de su cumplimiento, de los requerimientos de auditorías o de la creación de nuevos procedimientos generales (PG) entre otros. En la tabla se resume la evolución de los indicadores:

| | Indicadores definidos | Indicadores mantenidos | Indicadores modificados | Indicadores nuevos | Indicadores eliminados (año anterior) |
|------|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 2006 | 18 | - | - | - | - |
| 2007 | 17 | 9 (53%) | 4 (23%) | 4 (23%) | 5/18 |
| 2008 | 20 | 15 (75%) | 1(5%) | 4 (20%) | 1/17 |
| 2009 | 17 | 15 (88%) | 0 | 2 (12%) | 5/20 |

Los indicadores se eliminaron del objetivo de calidad correspondiente cuando se cumplieron en su totalidad. De los indicadores de 2006 se cumplieron 11 (74%), en 2007 11 (65%), en 2008 15 (75%) y en 2009 11 (65%). También se definieron indicadores comunes con otros servicios claves para el Programa Clínico de Trasplante, en nuestro caso el banc de Sang i Teixits de Cataluña, de los que en 2008 se compartieron 3 (15%) y en 2009 1 (6%)

Conclusiones: La evolución del cumplimiento de los indicadores de calidad de un programa clínico de TPH puede considerarse satisfactorio desde la implantación de la acreditación JACIE en 2006.

Financiado en parte con la beca P-EF-09 de la FJC y RD06/0020/1056 de RTICC.

BENEFICIOS DEL CONTROL CAPILAR DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN EL ÁREA DE SALUD DE CARTAGENA

Pb-175

F. Teruel, J. Fernández, M.*T. Cortés, J. Pérez, A. Buyo, T. Iturbe, A. Martínez, J. Ibáñez
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena (Murcia)

Objetivos: La Gerencia y el Servicio de Hematología del Hospital Santa María del Rosell junto con el equipo directivo del Área de salud de Cartagena, se propuso implantar durante el año 2009 el método de punción capilar para el control del tratamiento anticoagulante oral (TAO) en todos los centros de salud (CS) del Área, con la finalidad de mejorar la asistencia al paciente anticoagulado y de aumentar la formación de la enfermería de los CS respecto al control del TAO.

Material y métodos: Nuestra Área de salud comprende a 16 CS con una población anticoagulada de 3.200 usuarios. Hasta enero de 2009 unos 640 enfermos acudían mensualmente al hospital para control capilar de TAO, mientras que los restantes lo hacían mediante venopunción en su CS.

El nuevo circuito asistencial contemplaba que la anamnesis al paciente anticoagulado y la obtención de la muestra capilar la efectuaba la enfermería de cada CS, mientras que la dosificación del TAO era responsabilidad del hematólogo.

- La metodología de implantación fue la siguiente:
- Reuniones periódicas de seguimiento entre los profesionales implicados.
 - Formación de enfermería de atención primaria tanto en el hospital como en sus CS.
 - Montaje del aparataje necesario para el control del TAO en cada CS.
 - Resolución telefónica por Hematología de dudas y problemas suscitados en cada CS.

El proceso de implantación del control capilar del TAO en los CS se desarrolló en 3 etapas entre febrero y noviembre de 2009.

Resultados: Tras finalizar la implantación del TAO capilar en todos los CS del Área, constatamos:

- Sólo 160 usuarios acuden mensualmente al hospital para control capilar del TAO, el resto lo hace en su CS.
- En los CS ha desaparecido como incidencia la repetición de la venopunción por muestra defectuosa.
- El tiempo diariamente empleado para la dosificación del TAO por Hematología ha pasado de 3 a 1,5 horas.
- La participación de la enfermería de los CS en la detección de los pacientes anticoagulados que se hallan fuera de rango terapéutico, ha permitido aplicar más precozmente medidas correctoras.

Conclusiones: La implementación del control capilar del TAO en nuestra Área de salud junto con la formación impartida a la enfermería de los CS, ha supuesto para sus usuarios una sensible mejora del proceso asistencial en lo referente a su proximidad, rapidez, eficacia y seguridad.

MISCELÁNEA

REDUCCIÓN DEL DOLOR EN EL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA MEDIANTE EL USO DE DISPOSITIVOS ELÉCTRICOS (VIDACARE ON CONTROL®)

Pb-176

F. Carretero López, J. Anguita Velasco, M.S. Infante, J. Sánchez Ramírez, J.L. Díez Martín
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Fundamentos: El examen de médula ósea es de gran importancia en la evaluación y estadiaje de pacientes con neoplasias hematológicas y no hematológicas. Los intentos por reducir el dolor en los procedimientos para el aspirado de médula ósea han conducido al desarrollo de nuevas técnicas, tales como mecanismos impulsados por motor eléctrico. Se considera que la utilización de éstos, contribuye a que el procedimiento sea menos doloroso, sin embargo, no existe ningún estudio clínico protocolarizado que evalúe las diferencias entre el dolor producido por esta nueva técnica frente al ocasionado por los dispositivos manuales tradicionales.

El objetivo de este estudio prospectivo, aleatorizado, simple ciego es medir el tiempo desde que el trocar entra en contacto con la piel hasta que alcanza la medular del hueso para comenzar la aspiración, así como el grado de dolor del procedimiento, comparándolos con los observados en el uso de los dispositivos tradicionales.

Métodos y pacientes: Se seleccionaron 30 pacientes, 18 hombres y 12 mujeres, distribuidos de manera aleatoria en dos grupos. En el Grupo 0 (n=15) se realizó aspirado con dispositivo eléctrico (Vidacare On Control TM). En el grupo 1 o grupo control (n=15) el aspirado se realizó con el trocar manual (Cardinal HealthTM Illinois Bone Marrow Needle).

En todos los pacientes se infiltraron 10ml de mepivacaína al 2% en el área de punción.

El tiempo desde que el trocar contacta con la piel hasta la aspiración fue registrado en segundos, el dolor previo, y el dolor durante la inserción fueron registrados mediante la Escala de Dolor del Paciente (0-10; 0=Ausencia de dolor, 10= dolor más extremo).

Para evaluar la disminución del dolor con el nuevo procedimiento calculamos un nuevo parámetro llamado "reducción del dolor" que es igual a la diferencia entre el dolor previo menos el dolor durante la inserción del trocar. El análisis estadístico se efectuó mediante tests no paramétricos para comparar datos no apareados.

Resultados: El tiempo hasta la aspiración fue menor y la reducción de dolor fue mayor en el grupo del dispositivo eléctrico (p=0.025 y p=0.001 respectivamente), comparado con el grupo control.

Conclusiones: El dispositivo eléctrico Vidacare On Control TM ha demostrado en esta serie reducir significativamente el tiempo en la obtención de muestras así como el dolor en comparación con los trocates manuales tradicionales.

UTILIDAD DE LOS CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA ESPECÍFICOS EN LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD OSEA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

P. Latre¹, M. Roca², P. Giraldo^{1,3}

¹Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. ²Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Zaragoza

Pb-177

Tradicionalmente se ha utilizado cuestionario SF-36 para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes adultos con enfermedad de Gaucher (EG). Es un cuestionario genérico que permite determinar la auto-percepción de salud del paciente y compararla con otras condiciones y poblaciones. Varios estudios han demostrado que los pacientes con EG tienen una percepción peor estado de salud propio que la población general. Los tratamientos enzimáticos sustitutivos y de reducción de sustrato mejoran los estándares de calidad de vida del SF-36 y lo acerca al nivel de la población general. Las discrepancias se producen en los pacientes con compromiso esquelético crónico. Objetivo: Definir un instrumento de medida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) específico para evaluar mejor la enfermedad ósea y sus secuelas en la EG y aplicable cuantitativamente para valorar respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de cuestionarios específicos para enfermedades crónicas osteoarticulares. Un compendio de más de 500 instrumentos de medida de CVRS distribuidos por áreas temáticas específicas está disponible en la página web gratuita BiblioPRO. Dentro del área de procesos osteoarticulares crónicos se refieren 19 cuestionarios, dos de los cuales podrían ser de mayor interés para la evaluación funcional de los pacientes con enfermedad de Gaucher y enfermedad osteoarticular crónica.

Siguiendo las directrices de la Sociedad de Reumatología aconsejan aplicar el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) para la evaluación de la discapacidad de los pacientes reumáticos. El Western Ontario McMaster y Universidades Arthritis Index (WOMAC), recomienda un cuestionario específico para evaluar el dolor, la discapacidad y la rigidez articular en pacientes con osteoartritis, que podría adaptarse a los problemas de rodilla y de cadera en pacientes con EG. Están validados a nivel internacional, y son fiables y sensibles a los cambios.

Resultados: En un estudio piloto, seleccionando 15 pacientes adultos con EG tipo 1 y enfermedad osteoarticular hemos aplicado los cuestionarios: SF36, HAQ y WOMAC. Los indicadores de discapacidad son sensiblemente más bajos en los pacientes con EG que en otras enfermedades reumáticas y permiten ajustar mejor el grado de compromiso funcional de los pacientes con EG.

Conclusiones: la aplicación de instrumentos de medida de CVRS más específicos en adultos con EG tipo 1 y enfermedad osteoarticular permiten establecer un perfil más definido de sus limitaciones funcionales y son un indicador cuantitativo del grado de mejoría alcanzada con el tratamiento.

ESTADO ANÍMICO Y VARIABLES BIOLÓGICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD HEMATOONCOLÓGICA

A. Pulgar Buendía¹, S. Garrido Jiménez², G. Reyes del Paso¹, F. Almagro Torres³, A. Alcalá Muñoz²

¹Departamento de Psicología. Universidad de Jaén. ²AEECC. Junta Provincial de Jaén. ³Servicio de Hematología. Hospital Ciudad de Jaén

Pb-179

Introducción: Según diferentes estudios, el estado de ánimo es una variable principalmente afectada en los enfermos de cáncer. Los niveles de ansiedad y depresión suelen superar la media poblacional, afectando de forma considerable la vivencia de la enfermedad y el curso de la misma.

Como objetivo principal de esta investigación se propuso establecer una relación entre el estado de ánimo (ansiedad/depresión) y las variables fisiológicas indicativas del curso de la enfermedad (marcadores tumorales, subpoblaciones leucocitarias, pronóstico médico).

Metodología y resultados: En el estudio participaron 69 pacientes, con una media de edad de 58 años y diagnóstico de cáncer hematológico (Linfoma de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, Leucemia Mieloblástica, Mieloma Múltiple). De estos pacientes, 30 mujeres y 39 hombres y la fase media de la enfermedad correspondió al estadio 3. Para evaluar el estado emocional se utilizó The Hospital Anxiety and Depression Scale; HAD. Para determinar el resto de las variables fisiológicas (marcadores tumorales y subpoblaciones leucocitarias) se realizó un repaso exhaustivo de los historiales clínicos.

En la muestra general, la ansiedad correlaciona significativamente con las subpoblaciones leucocitarias, especialmente el número de linfocitos, leucocitos y basófilos. De manera que el aumento de la ansiedad supone un peor funcionamiento inmunológico. Además, el nivel de ansiedad predice de forma considerable tanto el aumento del marcador tumoral como la disminución del nivel de neutrófilos, leucocitos, linfocitos y basófilos.

En el grupo de hombres, además de la ansiedad, la depresión correlaciona con las subpoblaciones leucocitarias, especialmente con los leucocitos, los monocitos, los basófilos y los eosinófilos, por lo que la mayor depresión se corresponde con menores niveles de estos indicadores. En el caso de las mujeres estas correlaciones no llegan a ser significativas.

Conclusiones: Una vez observadas las conclusiones extraídas del estudio, es posible determinar que tanto la ansiedad como la depresión predicen de forma considerable un peor funcionamiento a nivel de la calidad de vida y de la proliferación de células inmunitarias frente a la enfermedad, de manera que el objetivo principal de intervención debería ser el manejo de las emociones negativas frente a la enfermedad y de aquellos factores implicados en las mismas.

ESPECTRO MICROBIOLÓGICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

C. González, M. Paricio, M.T. Olave, S. Valle, M. Malo, E. Bonafonte, I. Izquierdo, M.A. Fuentes, L. Palomera, M. Gutiérrez

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Pb-178

Introducción: La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente en el manejo de pacientes con enfermedades hematológicas. Supone una importante causa de morbimortalidad, especialmente la NF inducida por quimioterapia. Según datos de la EORTC, menos del 50% de los episodios de NF son documentados microbiológicamente, de los que el 85-90% son bacterianos. Actualmente, según recoge la literatura internacional, los cocos gram positivos (CGP) suponen el 60% de las bacteriemias documentadas, frente al 30% de las producidas por bacilos gram negativos (BGN) como consecuencia del empleo de catéteres venosos o el uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones.

Objetivos: A través de esta serie se pretende caracterizar el perfil etiológico de los episodios de NF en pacientes oncohematológicos en nuestro Centro.

Pacientes y métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo de los episodios de NF en pacientes hematológicos desde Enero de 2007 a Abril de 2010.

Resultados: Se han incluido 89 episodios de NF correspondientes a 68 pacientes (45 varones y 23 mujeres) con una edad media de 66,14 años. De los 89 episodios de NF se han documentado microbiológicamente 32,59%, aislándose como agente causal en un 20,5% CGP, en 43,5% BGN y en 36% Hongos. Escherichia Coli ha sido el BGN más frecuentemente identificado como responsable de bacteriemia en NF seguido de la Klebsiella spp. y Pseudomonas sp. La mortalidad general fue de 19,1% (13/68 pacientes), siendo los BGN el agente etiológico aislado en el 38,4% (5/13) de los exitus, CGP en un 7,8% (1/13) y no se documentaron microbiológicamente 53,8% (7/13).

Conclusiones: En nuestra serie la causa más frecuente de NF documentada microbiológicamente han sido los BGN. Probablemente esta mayor incidencia, en relación a la comunicada en otras series, pueda deberse al uso de criterios muy selectivos para la profilaxis con quinolonas. En nuestra opinión, debemos seguir intentando detectar la etiología de los episodios de NF para adecuar los esquemas empíricos de tratamiento.

PACIENTES HEMATOLÓGICOS INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: FACTORES PRONÓSTICOS Y MORTALIDAD. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

A. Iborra Muñoz, A. Godoy Molias, C. Sierra Aisa, M. Abio Calvete, M. Guillén Gómez, I. Parra, P. Delgado, J.C. García-Zueco, D. Rubio Félix

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Pb-180

Fundamentos: El ingreso en UCI de enfermos hematológicos es muy controvertido por el mal pronóstico del tratamiento intensivo y de la propia enfermedad de base. La mortalidad media descrita es en torno al 50%. Los factores de riesgo de mal pronóstico reconocidos son: el fallo multiorgánico (FMO) con ventilación mecánica, fallo renal y fallo hemodinámico, el shock séptico y las complicaciones hematológicas.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes hematológicos de nuestro centro ingresados en UCI de 2003-2009. Variables recogidas: datos demográficos, enfermedad de base, causa de ingreso, factores pronósticos y mortalidad.

Resultados: Total pacientes: 48. Mujeres 26 (54,1%) y varones 22 (45,8%). Mediana de edad: 56 años (22-79). Diagnóstico de base: Leucemia aguda mieloide 18 (37,5%), Leucemia aguda linfocítica 2 (4,1%), Leucemia aguda bifenotípica 1 (2,08%), Leucemia células dendríticas 1 (2,08%), Linfoma no Hodgkin 12 (25%), Linfoma Hodgkin 3 (6,25%), Leucemia linfática crónica 3 (6,25%), Mieloma Múltiple 2 (4,1%), Púrpura trombótica trombocitopénica 2 (4,1%), Hemoglobulinuria paroxística nocturna 1 (2,08%), Púrpura trombocitopénica inmune 1 (2,08%), Síndrome mielodisplásico 1 (2,08%), Anemia Perniciosa 1 (2,08%). Enfermedad activa: 29 (60,41%). Causa de ingreso: Neumonía 22 (45,83%), shock séptico 4 (8,3%), edema agudo pulmón 3 (6,25%), TRALI 3 (6,25%), crisis comicial 2 (4,1%), hemorragia digestiva alta (HDA) 1 (2,08%), hemorragia cerebral 1 (2,08%), otras 13 (27,08%). Estancia media: 7,4 días. Mortalidad: 19 (39,5%). Causas de muerte: Shock séptico 10 (52,6%), FMO 2 (10,5%), neumonía 2 (10,5%), peritonitis 2 (10,5%), HDA 1 (5,2%), hemorragia cerebral 1 (5,2%), fallo hepático 1 (5,2%).

Conclusiones:

1. En nuestra serie la causa más frecuente de ingreso en la UCI es la neumonía, concordante con lo referido en la literatura. La mayoría presentaban enfermedad activa en el momento del ingreso, lo que supone ya de por sí un pronóstico peor a corto plazo.
2. En los pacientes fallecidos los factores de riesgo de mal pronóstico están en una proporción claramente superior al resto.
3. La tasa de mortalidad en nuestra serie es ligeramente inferior a la que se describe en la literatura, siendo el shock séptico con FMO la causa más frecuente.

PRIMOINFECCIÓN POR GRIPE A (H1N1) EN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

Pb-181

B. Soria¹, L.M. González del Castillo¹, T. Martín Santos¹, A. Tenorio Abreu², S. Iraheta³, M.J. Rodríguez Salazar¹, B. González González¹, G. González Brito¹, L. Morabito¹, S. Lakhwani¹, M.T. Hernández García¹, L. Hernández Nieto¹
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Microbiología; ³Sección de Virología y Biología Molecular. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Introducción: La pandemia por gripe A (H1N1) ha sido un tema de gran interés médico y científico durante el año 2009. Los pacientes inmunocomprometidos, como los que reciben tratamiento quimioterápico, representan un grupo de alto riesgo para este tipo de infecciones.

Caso clínico: Paciente de 38 años con antecedentes personales de ex-ADVP; VHC positivo (con carga viral negativa). Diagnosticado en junio de 2009 de leucemia aguda mieloide M2 de la FAB, con cariotipo normal. Recibió tratamiento de inducción con idarubicina + citarabina (3+7), alcanzado la remisión completa. Posteriormente, recibió consolidación (3+7) con buena tolerancia. En el día +20, estando aún neutropénico, presenta cuadro de fiebre, malestar general, cefalea, rinorrea y artromialgias. Se inició antibiocioterapia de amplio espectro, persistiendo el cuadro. Los hemocultivos resultaron negativos, mostrando una PCR del virus H1N1 positiva en muestras de exudado nasal y faríngeo. Tras iniciar tratamiento con oseltamivir a dosis terapéuticas durante 5 días, el cuadro remitió completamente, coincidiendo con la recuperación de la aplasia postquimioterápica.

En septiembre/09, tras iniciar el primer ciclo de intensificación con altas dosis de citarabina y mitoxantrone, comienza -en el día +3- con nuevo cuadro de fiebre, malestar general, cefalea y mialgias. Tras extraer hemocultivos (que resultaron negativos) se inició antibiocioterapia de amplio espectro. Teniendo en cuenta los antecedentes del paciente, se solicita nueva PCR de gripe A (H1N1) en exudado nasal y faríngeo resultando positiva. Por ello, se reinició tratamiento con oseltamivir a dosis terapéuticas durante 10 días, quedando asintomático. La PCR de control fue negativa. Tras ello, dado el riesgo de recidiva, continuamos tratamiento con oseltamivir a dosis profilácticas hasta la recuperación granulocitaria. Como único efecto secundario del oseltamivir presento episodio aislado de vértigo que cedió con suplidria.

En el día +24, presentó nuevo episodio de neutropenia febril sin focalidad clínica aparente, siendo los hemocultivos y la PCR de la gripe A negativos. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro sin respuesta, por lo que se solicitó antigenemia de galactomanano que fue positiva y TACAR compatible con aspergilosis pulmonar invasiva. A pesar de iniciar tratamiento antifúngico combinado con caspofungina y voriconazol, el paciente evolucionó desfavorablemente precisando soporte ventilatorio y falleciendo posteriormente.

Conclusiones: La infección por el virus H1N1 parece tener un comportamiento clínico diferente en los pacientes inmunocomprometidos. Posiblemente en nuestro caso, al no desarrollarse anticuerpos específicos, el virus podría acantonarse en macrófagos, células dendríticas o monocitos, siendo posible su reactivación. En aquellos pacientes inmunodeficientes, que desarrollen dicha infección, parece razonable administrar tratamientos más prolongados con oseltamivir y posteriormente hacer profilaxis para evitar recidivas. Son necesarios más estudios sobre el comportamiento de dicho virus en estos pacientes.

PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HEMOPATÍA MALIGNA INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Pb-184

G.D. Méndez de Paz, Á. Estella, J.C. Hernández, I. Sánchez, N. Mulero, S. Garzón
UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital SAS Jerez de la Frontera (Cádiz)

Introducción: Los pacientes diagnosticados de hemopatía maligna que requieren ingreso en la UCI se han asociado frecuentemente a un mal pronóstico, debido a que presentan una mortalidad elevada; originando un debate sobre la indicación de dichos ingresos. Se ha asociado con un peor pronóstico el número de órganos con fallo, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y trasplante previo de progenitores hematopoyéticos. Los objetivos del presente estudio son: describir los ingresos en UCI de pacientes hematológicos y analizar las características clínicas y pronóstico de los mismos.

Material y métodos: Estudio descriptivo en una UCI médico quirúrgica de 17 camas. El periodo de estudio fue de 8 años (2003-2010). Se incluyeron enfermos con hemopatía maligna ingresados en UCI. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, APACHE II al ingreso, diagnóstico hematológico, motivo de ingreso en UCI, días de ingreso en UCI, requerimientos de ventilación mecánica invasiva, soporte hemodinámico con medicación vasoactiva y/o hemofiltración y mortalidad.

Resultados: Durante el tiempo de estudio ingresaron en la UCI 45 pacientes hematológicos, 4 de ellos requirieron de un segundo ingreso, analizándose finalmente un total de 49 episodios. 1 episodio tuvo que ser descartado del estudio. La edad media fue de 49±15,4 años, un 59,2% eran varones y un 40,8% mujeres. Con respecto al diagnóstico hematológico, un 41,8% de los episodios correspondían a leucemias agudas, un 43,9% a síndromes linfoproliferativos, un 10,4% a gammapatías monoclonales y un 4,2% a otros diagnósticos. Un 31,3% de los episodios correspondían a pacientes con trasplante alógeno previo de progenitores hematopoyéticos, un 16,7% a trasplante autólogo. El APACHE II medio al ingreso fue de 18,5±6,6. La causa más frecuente de ingreso fue insuficiencia respiratoria aguda (54,2%), seguido del Shock séptico (22,9%). En los ingresos por patología infecciosa el foco respiratorio fue el más frecuente (43,8%). En un 22,9% se precisó hemofiltración venovenosa continua, en un 12,5% hemodiálisis. En un 72,9% se precisó medicación vasoactiva. Un 70,8% precisó ventilación mecánica invasiva durante su estancia en UCI, un 31,3% desde el ingreso. Inicialmente se utilizó ventilación mecánica no invasiva en un 39,6%. La mortalidad en UCI fue de un 45,8%.

Conclusiones: La mayoría de los enfermos ingresados en UCI precisaron ventilación mecánica y medicación vasoactiva. Aproximadamente la mitad de los enfermos fueron dados de alta de la UCI.

Bibliografía

- 1.-Ferra C, et al: Outcome and prognostic factors in patients with Hematologic malignancies admitted to the intensive care unit: a single center experience. International Journal of Hematology 85 (3): 195-202 APR 2007
- 2.-Bokhan SW et al: Impact of critical care reconfiguration and track-and-trigger outreach team intervention on outcomes of haematology patients requiring intensive care admission. Annals of Hematology 89(5):505-12, 2010 May.
- 3.-Ferrá et al: Similar supervivencia de los pacientes con neoplasia hematológica trasplantados y no trasplantados que requieren ingreso en una unidad de vigilancia intensiva Medicina Clínica (Barcelona). 2008; 130(15):573-5
- 4.-Depuydt PO et al: The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure Journal of Critical Care 2010 Mar 25 (1): 30-6.

TETANIA POR HIPOCALCEMIA SEVERA TRAS TRATAMIENTO CON R-ESHAP: A PROPÓSITO DE 2 CASOS

Pb-182

B. Soria, L.M. González del Castillo, T. Martín Santos, L. Morabito, S. Lakhwani, S. Iraheta, M.J. Rodríguez Salazar, B. González González, G. González Brito, M.T. Hernández García, L. Hernández Nieto
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Introducción: El R-ESHAP es un esquema quimioterápico de segunda línea ampliamente utilizado en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin. Las alteraciones hidroelectrolíticas tras este esquema han sido raramente descritas y se producen por el daño renal tubular causado por el cisplatino en perfusión continua, produciendo una disminución en la reabsorción tubular de cationes como magnesio, calcio, sodio y fósforo.

Casos clínicos:

CASO 1. Paciente mujer de 62 años, diagnosticada de LNH esplénico de la zona marginal estadio IV-B en mayo de 2006. Recibió 8 ciclos de R-CHOP, alcanzando la remisión completa (RC) en enero de 2007. En agosto de 2009 presentó recidiva, iniciando tratamiento de segunda línea según esquema R-ESHAP. En el día +8 del 4º ciclo presentó parestias, hipoestesia y contracción involuntaria de extremidades con signos de Trousseau y Chvostek positivos compatibles con tetania. La analítica mostraba una creatinina de 1 mg/dL, Sodio 129 meq/L, potasio 3 meq/L, Calcio 7,5 mg/dL, calcio iónico 0,73 mg/dL, magnesio 0,9 mg/dL y datos analíticos de alcalosis metabólica. El ECG no mostraba alteraciones en la repolarización. Se inició la suplementación por vía endovenosa de calcio y magnesio, mejorando rápidamente la sintomatología clínica de la paciente y normalizándose los parámetros analíticos tras 2 días. En la actualidad la paciente se encuentra en RC.

CASO 2. Paciente varón de 50 años, diagnosticado de Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico estadio IIIB en diciembre de 2008. Recibió tratamiento según esquema ABVD (6 ciclos) y posteriormente BEACOPP escalado (4 ciclos), consiguiéndose una respuesta parcial. Inició entonces una tercera línea con R-ESHAP. En el día +8 del tercer ciclo de R-ESHAP, el paciente comienza con mareos, parestias peribucales y en extremidades, y posteriormente espasmos musculares. La analítica mostraba una creatinina de 1,39 mg/dL, calcio 7 mg/dL, calcio iónico 0,7 mg/dL, magnesio 1 mg/dL, sodio 130 mg/dL, potasio 2,9 mg/dL y datos analíticos de alcalosis metabólica. El ECG tampoco mostraba alteraciones en la repolarización. Tras instaurar tratamiento endovenoso con suplementos de calcio y magnesio la clínica del paciente mejoró sustancialmente en poco tiempo y los valores bioquímicos se normalizaron en 3 días. En la actualidad el paciente se encuentra en RC y está previsto realizar autotrasplante.

Conclusiones: Las alteraciones hidroelectrolíticas en relación con la perfusión continua de cisplatino son un efecto adverso raro y poco frecuente. Es importante prevenir con una buena hidratación y un control analítico estrecho de iones séricos y de la función renal durante la administración del mismo para evitar dichos desequilibrios.

PERSPECTIVA PERSONAL Y FAMILIAR DEL PACIENTE HEMATOLOGICO GRAVE: ANALISIS DE LA INTERVENCIÓN DE UN EQUIPO DE SALUD MENTAL EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN DE HEMATOLOGÍA

Pb-185

M.I. Montero¹, J. González¹, C. Calderón¹, L. Beltrán², J. Falantes¹, R. Parody¹, M.L. Martino¹, I. Espigado¹, M. Carmona¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: Los pacientes con hemopatías malignas experimentan situaciones de gran estrés ligadas a su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. La presencia de equipos de salud mental en los hospitales podría facilitar la aproximación a esta dimensión del enfermo.

Objetivos: 1. Analizar el impacto de la intervención de un equipo de salud mental sobre pacientes con diagnóstico hematológico grave y sintomatología ansiosa o desadaptativa. 2. Evaluar su papel como interfase en la comunicación médico-paciente y su contribución a la identificación de las principales preocupaciones del paciente y su familia.

Pacientes y método: Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 22 pacientes ingresados y valorados por el equipo de salud mental de nuestro hospital. La edad mediana fue de 42 a. El 40% tenía diagnóstico de leucemia aguda (LA), el 36% de linfoma, el 18% de mieloma múltiple y el 4% otros. El 36% estaba inmerso en un proceso de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El trabajo del equipo de salud mental se desarrolló en 2 planos: aproximación inicial a la perspectiva del enfermo e intervención integral del paciente (amortiguación psicológica y estrategias psicofarmacológicas y psicoterapéuticas).

Resultados: Los problemas detectados fueron angustia por la enfermedad y/o pronóstico, preocupación por incidencia en el proyecto vital, pérdida del control con visión desadaptativa e ignorancia sobre procedimientos, especialmente en aquellos sometidos a TPH. El 27% presentaba patología psiquiátrica o trastornos de la personalidad. En 2 casos la familia manifestó conducta agresiva. En todos se emplearon ansiolíticos. Tras la intervención, disminuyó el nivel de ansiedad y se favoreció la adaptación en el 63%. Los resultados fueron pobres en los pacientes con trastornos de la personalidad. En los 2 casos de comportamiento agresivo familiar, el apoyo del equipo de salud mental fue decisivo para neutralización. En el 54% la intervención ayudó a la toma conjunta de decisiones sobre la enfermedad.

Conclusiones: 1. Los enfermos con LA son los que refieren mayor ansiedad y/o síntomas desadaptativos, siendo también el TPH una situación de riesgo. La angustia por la enfermedad, la interrupción del proyecto vital y el desconocimiento de los procedimientos que deben afrontar figuran entre sus principales preocupaciones. 2. La intervención del equipo de salud mental fue eficaz en para la adaptación del paciente e incrementó la participación en la toma de decisiones sobre su enfermedad, constituyendo un recurso útil en los casos de conflictividad familiar. Los resultados fueron pobres en los pacientes con trastornos de la personalidad.

INTEGRACIÓN DE UN PSICÓLOGO CLÍNICO EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SON LLÀTZER DE PALMA DE MALLORCA

Pb-186

M. Covas, R. Rodríguez, J. Bargay, R. del Campo, A. Cladera, J.M. Guerra, M. Mascaró, E. González, D. Gómez
 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Fundamentación: Las enfermedades oncohematológicas constituyen un grupo heterogéneo de manifestaciones malignas que presentan diferentes patrones de comportamiento y de respuestas al tratamiento. Todas ellas comportan gravedad, amenazan la vida y también la integridad de las personas que las padecen y sus familias. El Equipo de Atención Psico-social (EAPS) del Hospital de San Juan de Dios de Palma de Mallorca, financiado por la Obra Social La Caixa, dentro del programa de "Atención psicosocial a pacientes con enfermedades avanzadas y sus familias", ha colaborado con el Servicio de Hematología del Hospital Son Llàtzer, aportando la presencia de una psicóloga clínica. Objetivo: El propósito principal de este convenio de colaboración fue aliviar el sufrimiento emocional de pacientes y sus familias, así como mejorar su calidad de vida.

Método:

- Se incorporó una psicóloga clínica al equipo de hematología dos veces por semana, un día en consulta externa y un día en planta de hospitalización;
- Se establecieron tres criterios de derivación: por prescripción facultativa, por consenso de equipo o a demanda del paciente y/o familiar;
- Integración y participación activa en las reuniones de equipo interdisciplinar.

Resultados: Desde el acuerdo de colaboración, en el mes de Agosto de 2009 hasta Diciembre del mismo año, se han realizado 115 intervenciones. 32 pacientes (59% varones y 41% mujeres) y 23 familiares (39% parejas, 26% hijas, 13% madres) han sido beneficiarios de este tipo de intervención. Destacar que el 65% de las personas atendidas mostraban problemas afectivo-emocionales y que en el 57% se pudieron observar dificultades de relación familiar.

Conclusión: Observado el alto porcentaje de casos con sintomatología afectivo-emocional, consideramos que la inclusión del psicólogo está ampliamente justificada y aporta un plus de calidad en el servicio. El trabajo interdisciplinar ha garantizado la atención integral de las personas que han sido atendidas ayudándoles en el proceso de adaptación a la enfermedad.

RESULTADOS PRELIMINARES DEL DESABASTECIMIENTO DE IMIGLUCERASA EN PACIENTES ESPAÑOLES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

Pb-188

P. Giraldo^{1,2}, P. Irún³, P. Alfonso⁴, J. Dalmau⁵, M.A. Fernández-Galán⁶, A. Figueredo⁷, J.M. Hernández-Rivas⁸, A. Julia⁹, E. Luño¹⁰, F. Marin-Jiménez¹¹, G. Martín-Núñez¹², J.L. Montserrat¹³, J. de la Serna¹⁴, A. Vidaller¹⁵, L. Villalón¹⁶, M. Pocióvi¹⁷
¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Zaragoza. ²Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). ³Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres). ⁵Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ⁶Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ⁷Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ⁸Hospital General de Asturias. Oviedo. ⁹Hospital Universitario de Elche (Alicante). ¹⁰Hospital Universitario Virgen de la Arzobispa. Murcia. ¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ¹²Hospital Universitario de Bellvitge. Hospital de Llobregat (Barcelona). ¹³Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

El desabastecimiento producido en los últimos meses en la producción de imiglucerasa para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (EG), consecuencia de una contaminación viral por vesivirus, y otras deficiencias han ralentizado la producción mundial. En septiembre de 2009 se establecieron unas normas de actuación en UE tras la reunión de consenso del EWGGD y de la EGA, pautando unas recomendaciones básicas para la identificación y el seguimiento de los pacientes en situación de riesgo de progresión al suprimir o reducir dosis del tratamiento. En España, la cumplimiento de estas normas en los pacientes que han sufrido reducción o interrupción temporal del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) han permitido obtener un perfil de la situación en un grupo de pacientes.

Pacientes y métodos: Han sido analizados 50 pacientes con EG tipo1 antes y después de 6 meses de desabastecimiento. Se han excluido a los niños de análisis ya que la reducción de dosis ha sido mínima, y a los pacientes que han cambiado a otra enzima o a miglustat.

Resultados: 25 varones/25 mujeres. Características al diagnóstico: Edad media: 45,3±15,3 (18-84), SSI: 8,7±3,8 (3-19), actividad quitotriosidasa (QT): 13.383±12.783 nM/mL.h; CCL18-PARC: 767±1.198 ng/mL. 20% de los pacientes estaban esplenectomizados y 78% afectación ósea. 23 pacientes (46%) discontinuaron el tratamiento, en este grupo un paciente sufrió una crisis ósea y otro anemia como complicaciones. Media de reducción del nivel de hemoglobina: 2,7% (NS), plaquetas: 5,4% (NS). La actividad QT se incrementó 135% (p <0,03) y CCL18/PARC 8,2% (p <0,03). En 17 pacientes (34%) la dosis se redujo en un 50%, en este periodo, siete pacientes (41,0%) sufrieron una crisis ósea y cuatro precisaron (23,5%) tratamiento de soporte. La media de reducción en concentración de hemoglobina fue 2,9% (NS), no se produjeron modificaciones en el recuento de plaquetas y la actividad QT se incrementó 48,2% (p <0,03), no se produjeron cambios en la concentración de CCL18/PARC. No se observaron modificaciones significativas en el tamaño visceral en ambos grupos. En 3 pacientes (6%) la reducción del fármaco fue del 75% y en 7 pacientes (14%) se cambió a otro TES (4 pacientes) o miglustat (3 pacientes).

Conclusiones: El análisis a los seis meses de desabastecimiento de imiglucerasa en este grupo de pacientes ha producido una incidencia del 20% de crisis óseas, aumento significativo de la actividad de QT, sin producirse cambios significativos en tamaño visceral, recuentos celulares y en concentración de CCL18, El 14% de los pacientes ha requerido cambio a un tratamiento alternativo.

EFFECTO DE LA PROFILAXIS CON LEVOFLOXACINO EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO DE LARGA EVOLUCIÓN SOBRE LA COLONIZACIÓN INTESTINAL POR MICROORGANISMOS RESISTENTES

Pb-187

J.M. Alonso Domínguez, J.D. Rodríguez Gambarte, J. López Jiménez, P. Ruiz, C. Cuartero, A. Sánchez, R. Cantón
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Fundamentos: La profilaxis antibiótica con quinolonas en el paciente neutropénico de larga duración es una cuestión discutida en nuestro medio por el elevado índice de resistencias existente entre las bacterias gram negativas y el potencial de estos antibióticos de seleccionarla.

Objetivos: Evaluar en la práctica clínica habitual la colonización intestinal por cepas resistentes de bacterias en pacientes neutropénicos de larga duración tratados profilácticamente con levofloxacino. Correlacionar estos resultados con la aparición posterior de bacteriemia por estos microorganismos. Estudiar la aparición de bacterias productoras de beta-lactamasas durante el periodo de profilaxis con quinolonas y con beta-lactámicos si el paciente precisó tratamiento antibacteriano empírico. Estudiar el impacto de estos tratamientos antibióticos en la flora intestinal (collateral damage).

Pacientes y métodos: Se recogieron 117 muestras de 11 pacientes consecutivos -21 episodios de neutropenia- en los que se esperaba una duración de la misma superior a 10 días secundaria a tratamiento intensivo con quimioterapia. Edad media: 49.2 años. 7 varones, 4 mujeres. 10 LAM, 1 LAL. Se recogieron muestras de heces al ingreso, durante la profilaxis con quinolonas, en el periodo de neutropenia febril tratada con beta-lactámicos, a la recuperación de la neutropenia y al alta. Para el aislamiento de Enterococcus faecium resistente a ampicilina (EfmRA), Enterobacterias resistentes a quinolonas y Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o carbapenemasas, las muestras se sembraron en agar m-Enterococcus+ ampicilina (10mg/L), MacConkey+ ciprofloxacino (0.1 mg/L) y MacConkey+cefotaxima (1 mg/L) respectivamente.

Resultados:

| | Porcentaje de colonización al ingreso | Media de días de profilaxis de Levofloxacino | Porcentaje de colonización tras la profilaxis con levofloxacino |
|--------------------|---------------------------------------|--|---|
| E. faecium Ampi-R | 4 pacientes (36%) | 9.6 | 7 pacientes (63%) |
| Enterobact Cipro-R | 2 pacientes (18%) | 10.8 | 6 pacientes (54%) |
| Enterobact BLEE | 1 paciente (9%) | 10.8 | 4 pacientes (36%) |

Conclusiones: La tasa de colonización por gram negativos resistentes a quinolonas y productores de BLEE en tubo digestivo de pacientes neutropénicos es muy elevada, lo que cuestiona la utilidad de la profilaxis con quinolonas. E. faecium es seleccionado con el empleo de quinolonas y beta-lactámicos pero, contrariamente a lo esperado, no es causa de bacteriemia en estos pacientes. No se han detectado enterobacterias productoras de carbapenemasas.

SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACION DE VELAGLUCERASA EN DOS NIÑAS PREVIAMENTE TRATADAS CON IMIGLUCERASA

Pb-189

P. Giraldo^{1,2}, P. Latre³, M.J. Oliván⁴, M. Pocióvi⁴
¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Zaragoza. ²Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁴Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza. ⁵Servicio de Pediatría. Hospital San Jorge. Huesca

La incidencia de reacciones inmunológicas en los pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) en tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con imiglucerasa se estima en 17% y se relacionaron con la presencia de anticuerpos IgG no neutralizantes antiimiglucerasa. Los ensayos clínicos con alfa velaglucerasa han demostrado menor incidencia de reacciones inmunológicas y presencia muy baja de anticuerpos frente a la enzima, incluso en pacientes que habían desarrollado previamente anticuerpos contra imiglucerasa. Presentamos dos casos con reacciones adversas graves de tipo inmunológico durante y después de la infusión de imiglucerasa debido a la presencia de anticuerpos. Caso 1: mujer, 13 años. Genotipo N370S/84CG. Comenzó TES con imiglucerasa (60 U / kg cada 2 semanas) a los 4 años. Después de la cuarta perfusión desarrolló erupción cutánea generalizada con dificultades respiratorias, dolor de cabeza y fiebre durante la infusión y 6-8 horas después; los episodios se controlaban con esteroides y antihistamínicos, reducción de la velocidad de perfusión (6 horas o más), premedicación con antihistamínicos, dyfendramine y descansar en casa durante 24 horas. Los anticuerpos IgG contra imiglucerasa fueron positivos. Los objetivos terapéuticos se alcanzaron a los doce meses del TES, con la normalización de los recuentos celulares, reducción del volumen esplénico y normalización del crecimiento. Después de 8 años en tratamiento con imiglucerasa con premedicación antes de cada dosis, se realizó cambio de tratamiento a Velaglucerasa a dosis idénticas 33U/kg (1.200 U/cada dos semanas) IV durante 1 hora sin ningún tipo de premedicación. No se han producido efectos adversos y los parámetros clínicos y analíticos se han mantenido estables. No se han detectado anticuerpos anti velaglucerasa después de 12 meses de tratamiento. Caso 2: niña de 4 años EG Tipo1. Genotipo N370S/IVSA4-2 a> G, c (-203) A> G. Comenzó imiglucerasa (60 U / kg cada dos semanas), y tres meses más tarde presentó erupción cutánea generalizada con dificultades respiratorias y vómitos durante tres infusiones consecutivas e interrumpiendo el tratamiento por intolerancia. Los anticuerpos IgG anti Imiglucerasa fueron positivos. En septiembre de 2009, la paciente inicia tratamiento con Velaglucerasa (uso compasivo) a dosis de 60U/kg (1.200 U /cada dos semanas) IV durante una hora sin premedicación. Hasta la actualidad, la tolerancia es buena, la respuesta al tratamiento satisfactoria sin detectar esplenomegalia y con normalización de recuentos celulares, y biomarcadores. No se han detectado anticuerpos anti Velaglucerasa.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Pb-191

A. Jaramillo¹, M. Navarrete¹, I. Massagué², O. Salameo², M.J. Palet¹, C. Martínez¹, C. Sánchez-Morata¹

¹Unidad de Citología Hematológica. Laboratoris Clínicos; ²Hematología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: El síndrome hemofagocítico secundario (SHS) es una entidad con una elevada mortalidad, caracterizado por la activación macrofágica debida a procesos infecciosos, inmunodeficiencias o neoplasias. Presentación variada. Las biopsias hepáticas y esplénicas para evidenciar la hemofagocitosis, son muy arriesgadas por la coagulopatía que tienen estos pacientes y solo en un 1/3 hay hemofagocitosis al diagnóstico. **Objetivo:** Describir las características clínicas, citológicas, evolutivas y los tratamientos (tos). **Pacientes y métodos:** Entre el 2005-2010 se diagnosticaron 4 pacientes: 2 hombres y 2 mujeres. El diagnóstico clínico se realizó según los criterios LHH-2004 y la base del diagnóstico citológico fue encontrar >2% de macrófagos con hemofagocitosis del total de las células nucleadas. Los datos analizados fueron: Hemograma, pruebas de coagulación, bioquímica y el aspirado medular (AMO). **Resultados:** La media de edad: 43.5 años (extremos 18-81). El motivo de consulta fue fiebre y alguna citopenia. Antecedentes patológicos (AP): neoplasia de próstata (sin tto), enfermedad granulomatosa crónica y un síndrome antifosfolípido, una paciente no presentaba ningún AP. La exploración física: hepatoesplenomegalia (2), rash maculopapular (1), cianosis acra (1). La media de: hemoglobina: 81g/L, leucocitos 4,9x10⁹/L, plaquetas 33,2x10⁹/L, TP 60%, TTPAr 1,35, fibrinógeno 1,77g/L, ferritina 20160ng/mL, triglicéridos 298mg/dL, AST 656 UI/L, ALT 331UI/L. En 4/4 se realizaron cultivos y pruebas de imagen (ver tabla). El AMO evidenció la presencia de las 3 series hematopoyéticas, sin displasias, en 1/4 se observaron leishmanias intra y extracelulares a los macrófagos y en otro se evidenció una eritroblastopenia. El recuento de macrófagos con hemofagocitosis fue > 2% (Fig 1), en la extensión de SP salvo en un paciente, todos tenían un cuadro leucoeritroblástico. Se administraron antibióticos de forma empírica y una vez identificado el factor desencadenante se inició tto específico. Por el SHS se administraron corticoides a dosis altas. Además: ciclofosfamida, etopósido y ciclosporina A en una paciente, otra recibió gammaglobulinas, plasmaféresis y Rituximab para controlar la enfermedad de base. El 75% fueron exitus a los pocos días del diagnóstico, solo una paciente alcanzó la remisión completa. **Conclusiones:** Las manifestaciones del SHS se pueden atribuir a complicaciones de la enfermedad de base. El AMO constituye la manera más fiable y menos agresiva de demostrar la hemofagocitosis y encontrar algunas veces el agente causal. No existen tto específicos pero el suprimir el proceso inflamatorio y la causa desencadenante parecen ser la base para el tratamiento.

| CASO | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------|--|--|---|---|
| Hemocultivos / PCR CMV | Negativo | Negativo | PCR CMV+ | S. aureus |
| Urocultivo | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo |
| Cultivo de esputo/FBC | Negativo | Scedosporium prolificans | Negativo | Negativo |
| TC | Condensación vidrio esmerilado en ambas bases pulmonares | Condensación base izquierda pulmonar. Hepatoesplenomegalia | Patrón vidrio deslustrado bilateral. Hepatoesplenomegalia | Múltiples infartos esplénicos y renales |
| Ecocardiograma | | | | Vegetación mitral posterior |

TRATAMIENTO CON IMIGLUCERASA MENSUAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Pb-193

F. de la Cruz, P. Cerezuela, R. Núñez, I. Pérez de Soto, M. Carmona, D. Alonso
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción: La enfermedad de Gaucher, trastorno autosómico recesivo del gen de la glucocerebrosidasa, que produce un acúmulo de cerebrosido en los lisosomas de los macrófagos (Células de Gaucher) e infiltrando múltiples órganos. La tipo 1 es la más frecuente, con una presentación clínica variable. El tratamiento recomendado en la actualidad es la terapia enzimática sustitutiva (TES), con imiglucerasa endovenosa a 30-45 U/Kg/15 días, o bien la inhibición del sustrato con miglustat oral, para pacientes moderados en que la TES no se encuentra disponible. La imiglucerasa puede implicar dificultades de adherencia en determinados pacientes por la dependencia hospitalaria que implica.

Objetivos: Analizar el perfil de eficacia y seguridad del tratamiento con imiglucerasa administrada mensualmente, en pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 1 moderada en situación estable.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 1, en nuestro centro, que cumplían criterios de tratamiento y que, tras un periodo variable de tratamiento con imiglucerasa quincenal con estabilización de la enfermedad, se pasó a tratamiento mensual. Monitorización con controles analíticos, niveles de quitotriosidasa anuales, RMN anual y ecografía semestral.

Resultados: El número de pacientes incluidos fue de 4, pertenecientes a dos familias diferentes. El 75% varones, con edad mediana 42,5 años (37-47). En el 100% el diagnóstico fue enfermedad de Gaucher tipo 1 moderado (genotipos: 50% N370S/L444P y 50% N370S/84GG). Al diagnóstico todos presentaban bicitopenia y hepatoesplenomegalia, el 25% deformidades óseas y el 50% infartos óseos. Un 25% estaba esplenectomizado. El 75% recibió tratamiento con imiglucerasa a 30 U/Kg/15 días, y uno 45 U/Kg/15 días, con control de la sintomatología, cumplimiento de los objetivos terapéuticos internacionales y reducción de la quitotriosidasa. A los dos años, el 75% comenzó tratamiento mensual a mitad de dosis por la dependencia hospitalaria, y el otro paciente tras 4 años, por el mismo motivo. El 50% de pacientes, recibió tratamiento con miglustat por falta de adherencia a imiglucerasa mensual, con inestabilización de la sintomatología y aumento de quitotriosidasa, pasando de nuevo a imiglucerasa mensual con control de la enfermedad, con un seguimiento mediana 7 años (5-7).

Conclusiones: El tratamiento con imiglucerasa administrado de forma mensual, puede ser tan efectivo como el tratamiento quincenal en aquellos pacientes que ya han experimentado un control de la enfermedad, lo que podría tener un importante efecto socioeconómico, menos gastos y mayor facilidad para poder realizar el tratamiento.

EL PAPEL DEL ASPIRADO MEDULAR EN LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DE ÓRGANOS SÓLIDOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Pb-192

D. Mora, M. Navarrete, C. Martínez, M.J. Palet, C. Sánchez-Morata, T. Vallespí
Unidad de Citología-Hematología Especial. Laboratoris Clínicos Centrals. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: El aspirado de médula ósea (AMO) puede mostrar alteraciones específicas: la observación de micrometástasis, e inespecíficas: eosinofilia, plasmocitosis reactiva e hiperplasia eritroblástica y megacariocítica. Muchas veces el aspirado medular es seco lo que indica la presencia de mielofibrosis reactiva acompañante.

Objetivo: Valorar la utilidad que tiene la realización del aspirado de médula ósea ante la sospecha de infiltración medular en pacientes con tumores sólidos. **Pacientes-métodos y resultados:** En un periodo de tres años (2007-2009) se realizaron en nuestro centro 41 estudios de médula ósea en pacientes diagnosticados de diferentes neoplasias de órgano sólido. La distribución por diagnósticos (ver tabla). De los 41 pacientes: 28 (68%) eran mujeres y 13 (32%) hombres, con una media de edad de 56,7 años (extremos 18-88 años). En el 27%(11) se realizó sólo AMO y en el 73% (30) se hizo tanto AMO como biopsia de médula ósea (BMO), en 5 pacientes (17%) el AMO fue seco. En 26/30 (87%) comparamos el resultado del AMO y el obtenido en la BMO: en 23/26 (88%) hubo una total concordancia entre ambos: en 10/23 (38%) se observaron micrometástasis tanto en el AMO como en la BMO y en 13/23 (50%) no existía afectación. En los 2 únicos casos discordantes, el estudio de la BMO demostró micrometástasis que no se observaron en el estudio exhaustivo del AMO. En los 5/30 (17%) de aspirado seco, la BMO tampoco fue diagnóstica por problemas de necrosis o hemorragia. En los 11 pacientes (27%): en 5 el AMO (+) y en 6 AMO (-), de éstos 6 pacientes, todos presentaron dos o más alteraciones inespecíficas en el AMO, sólo en 1/6 se pudo constatar por prueba de imagen metástasis ósea. **Conclusiones:** El aspirado medular tiene un valor predictivo alto (90%), el que se incrementa si se añade la BMO, por tanto el AMO tiene una sensibilidad del 83%. A pesar de ello recomendamos siempre que sea posible se realizar ambos procedimientos.

| Neoplasia | Nº Casos (%) | Edad Años | Sexo F/M | Hemoglobina (gr/L) | Leucocitos (x10 ⁹ /L) | Plaquetas (x10 ⁹ /L) | Fecha de diagnóstico |
|-----------|--------------|------------|----------|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Mama | 22 (54%) | 58 (35-77) | 10/0/0 | 90 (64-139) | 9,17 (0,2-35) | 160 (5,9-300) | 1996-2009 |
| Pulmón | 5 (12%) | 58 (44-78) | 2/0/80 | 87 (67-105) | 13,5 (3,1-20) | 166 (25,7-450) | 2002-2008 |
| Ewing | 3 (7%) | 35 (18-49) | 6/7/33 | 114(94-142) | 8,2 (5,5-13,5) | 483 (377-552) | 2008 |
| Vesical | 3 (7%) | 73 (57-98) | 0/1/00 | 97 (94-102) | 3,7 (1,8-6,2) | 59,8 (21,9-84) | 1988-2009 |
| Otros | 8 (20%) | 54 (34-75) | 38/6/2 | 102(8,2-13) | 19 (1,8-116) | 199 (17-613) | 1999-2009 |

LEUCOCITOSIS NEUTRÓFÍLICA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL A PROPOSITO DE 6 CASOS

Pb-194

D. Mora, M. Navarrete, V. Pons, C. Martínez, M.J. Palet, C. Sánchez-Morata
Unidad de Citología-Hematología Especial. Laboratoris Clínicos Centrals. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción: La leucemia neutrofílica crónica (LNC) es un síndrome mieloproliferativo crónico poco frecuente. La leucocitosis suele ser $\geq 100 \times 10^9 /L$ sin que exista un factor desencadenante y en jóvenes se puede observar hasta un 5% de granulocitos inmaduros. La reacción leucemoide (RL) es una leucocitosis reactiva, secundaria a infecciones bacterianas, virales, necrosis tisular, fármacos, toxinas o neoplasias. Cursa con cifras entre 20x10⁹/L y 100x10⁹/L. Puede ser: granulocítica, linfocítica y plasmocítica. La RL neutrofílica tiene 2 formas: una leucocitosis con o sin desviación a la izquierda y otra como un cuadro leucoeritroblástico. Se describen 6 pacientes, 4 con leucocitosis y neutrofilia y 2 con leucocitosis y desviación a la izquierda, que planteaban el diagnóstico diferencial entre estas 2 entidades.

Pacientes y métodos: En un periodo de tres años (2007-2010), 6 pacientes acudieron a nuestro hospital por presentar una leucocitosis neutrofílica y sintomatología variada: un cuadro constitucional (2/6), síntomas respiratorios (2), fractura patológica (1) y un síndrome miccional. Todos eran de sexo masculino, con una media de edad de 60 años (extremos 38-77 años). Datos analíticos: Hemoglobina 98 g/L (62-124), leucocitos: 61,8x10⁹/L (27-105), la media del porcentaje de neutrófilos: 84%, plaquetas 497x10⁹/L (95-927). Se realizó un aspirado medular (AM) y en 2 además una biopsia de médula ósea(BMO). En cinco se hicieron pruebas complementarias y uno se perdió de control.

Resultados: En 4/6 el examen de sangre periférica demostró una neutrofilia, con Cuerpos de Döhle, no signos de displasia o cuadro leucoeritroblástico y en 2/6 existía una desviación a la izquierda. Las fosfatasa alcalinas granulocíticas (FAG):100 (extremos 90-113). En todos el AM fue hiperclavular con un aumento de la relación mieloides-eritroides, refuerzo en la granulación de la serie mieloides, sin displasia o células malignas. Los resultados de las pruebas complementarias y de Anatomía Patológica se exponen en la tabla. El paciente que se perdió de control inicialmente, reapareció más tarde con hematuria, y fue diagnosticado de un carcinoma vesical. Todos los pacientes (6/6) fueron exitus a los 3 meses del diagnóstico.

Conclusiones:
 • En nuestros pacientes la leucocitosis neutrofílica precedió al diagnóstico.
 • En 5 el diagnóstico fue de una neoplasia de órgano sólido y en 1 de un linfoma.
 • Dada la forma de presentación inicial, el diagnóstico diferencial debe plantearse entre la LNC y una RL siendo ambas entidades distintas en cuanto etiología, evolución y tratamiento.

PRIMERAS ALARMAS MIMETIZANDO TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Pb-195

P. Giraldo^{1,4,6}, M.P. Irún^{1,3,5}, J. Gervás^{1,3,5}, P. Alfonso^{1,3,5}, L. Pastor⁶, M. Pocer^{1,3,5}
¹Centro de Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Zaragoza.
²Unidad de Investigación Translacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ³Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS), Zaragoza. ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁵Departamento de Bioquímica y Biología Celular y Molecular, Universidad de Zaragoza. ⁶Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

La enfermedad de Fabry es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X causada por deficiente actividad de la enzima Galactosidasa A, que afecta a múltiples sistemas. Las manifestaciones clínicas son muy variables y mimetizan otra enfermedades. Hemos tenido oportunidad de estudiar a una familia de 9 hermanos en la que se llegó al diagnóstico a través del examen hematológico en dos hermanos que fueron referidos al Servicio de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet, para evaluar diferentes anomalías sanguíneas.

Mujer, 44 años de edad remitida en mayo de 2009, por leucocitosis neutrófila y anemia ferropénica, con antecedentes de acroparestias, artritis erosiva y miocardiopericarditis sin compromiso hemodinámico, seguida de IAM anterosuperior en febrero 2007. El estudio hematológico descarta neoplasia mieloproliferativa clonal y marcadores biológicos de hipercoagulabilidad, la evaluación cardíaca no mostraba engrosamiento miocárdico, evaluación de función renal, examen neurológico, ORL y oftalmológico normales. Examen físico no hemangiokeratomas, adenomegalias o visceromegalias. La actividad galactosidasa alfa se midió utilizando el sustrato artificial 4-metilumbeliferil-alfa-galactopiranosido en leucocitos y plasma observando baja actividad. El análisis genético del ADN genómico demostró dos variantes de secuencias intrónicas > IVS4-16a g + IVS6-22c> t. El mismo haplotipo fue identificada en la madre y la hija de la paciente y en 4 de los hermanos y una de las dos hermanas, así como, en la hija de uno de los hermanos afectados. El primer hermano, 50 años de edad, fue remitido para estudio de gammapatía monoclonal. Antecedentes de cirugía ortopédica en cuerpos vertebrales lumbares por dolor intenso. Acroparestias, intolerancia al calor, hipohidrosis desde la infancia. Dificultad para inspirar y realizar esfuerzos físicos. Se identifica GMSI IgG kappa. La actividad de -Gal fue baja en el plasma y leucocitos y se confirmó hemigotosidad, para la doble variante en el gen de AGAL. En el segundo hermano (43 años) presenta microalbuminuria y depósitos renales de galactocerebrósido, su hija de 7 años portadora con microalbuminuria, En el tercer hermano (40 años) presentaba enfermedad cardíaca valvular. El cuarto hermano (38 años), hipocausia y acroparestias. La hermana menor (37 años), portadora tiene crisis de taquiarritmias, microalbuminuria, acroparestias, hipohidrosis e intolerancia al calor desde la infancia.

Conclusión: El interés de esta presentación se basa en la variabilidad de manifestaciones clínicas en la misma familia y en las alarmas hematológicas que pusieron en marcha el diagnóstico de la enfermedad.

PARAPLEJÍA EN PACIENTE CON LINFOMA DE HODGKIN EN REMISIÓN COMPLETA

Pb-197

M. Guillén Gómez, N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, A. Iborra Muñoz, C. Sierra Aisa, M. Abio Calvete, P. Delgado Beltrán, P. Mayayo, J.C. García-Zueco, D. Rubio-Félix
 Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Caso: Mujer 53 años LH-IIIa esplenico (esplenectomía diagnóstica). Inició quimioterapia (Qt) con esquema ABVD. Tras 1^{er} ciclo presentó insuficiencia respiratoria junto fiebre, en TAC torácico: múltiples focos de condensación parenquimatosa en ambos pulmones, áreas en vidrio deslustrado sugestiva de aspergilosis invasiva. El cultivo de esputo positivo para *Aspergillus fumigatus* y antígeno de galactomanano en suero. Con diagnóstico clínico y radiológico se inició amfotericina B. A las 72 h, progresivo deterioro de la función respiratoria con ingreso en UCI y ventilación mecánica. Tras diez días mejora el cuadro respiratorio, resolución radiológica de aspergilosis y negativización reiterada de antígeno de galactomanano. Reinicia Qt completando 6 ciclos. Al año (remisión completa) acude tras cuadro convulsivo; en el estudio de imagen presenta lesión cerebral parietal derecha compatible con absceso, iniciando empíricamente itraconazol y cotrimoxazol. En 5 meses inicia febrícula, pérdida de fuerza progresiva en EEL y en 72 h, instauración de paraplejía, observando en RMN: Espondilodiscitis a nivel D1-D2 y flemón epidural que comprimía médula espinal.

Resolución: Se realizó laminectomía descompresiva y drenaje, cultivos positivos: *Aspergillus fumigatus*, iniciando caspofungina iv. En TAC cérvico-tóraco-abdominal normal. Al mes RMN disminución de lesión, persistencia de inflamación perilesional y edema medular. Se mantuvo tratamiento 8 semanas más iniciando rehabilitación con mejoría sensitiva y cierta movilidad en EIL. Nuevo control radiológico con mejoría de lesión infecciosa iniciando voriconazol oral, respondiendo bien. A los 5 días presenta fiebre, insuficiencia respiratoria e imagen de neumonía en LID, instaurándose antibioterapia de amplio espectro con meropenem y amikacina pero sufre un progresivo deterioro de la función respiratoria en horas ingresa en UCI, falleciendo a las 48 h por fallo multiorgánico. Los hemocultivos: *Pseudomonas aeruginosa*.

Comentario: El Absceso Espinal Epidural (AEE) es un hallazgo muy infrecuente asociado a diferentes estados de inmunodepresión, 2^o a diseminación hematológica o por contigüidad. El síntoma príncipes es dolor a nivel de la lesión (71%), déficit motor y fiebre. Ocasionalmente por *Staphylococcus aureus*; su tratamiento: antibioterapia y drenaje quirúrgico. En este caso es por diseminación hematológica de pulmón a cerebro y de allí al espacio epidural en contexto de una marcada inmunodepresión humoral y celular. Llama la atención el debut, sin dolor ni irritación radicular, los dos síntomas junto a la fiebre, típicos al diagnóstico. El desarrollo de paraplejía en el contexto de AEE ocurre en menos de 1/3 de los pacientes.

MUCORMICOSIS PULMONAR REFRACTARIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTE CON HEMOPATÍA AGUDA

Pb-196

M. Guillén Gómez, N. Fernández-Mosteirín, C. Salvador-Osuna, M. Abio Calvete, A. Iborra Muñoz, C. Sierra Aisa, P. Delgado Beltrán, P. Mayayo, J.C. García-Zueco, D. Rubio-Félix
 Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Caso: Mujer 53 años, LAM-M2, inducción con esquema ICE, remisión parcial, luego esquema FLAG-IDA remisión completa. Durante el ingreso comenzó con fiebre, tos y expectoración, solicitándose: serologías, hemocultivos, cultivo de esputo, radiografía de tórax, fibrobroncoscopia, baciloscopia y TAC torácico con extensa afectación parenquimatosa en vidrio deslustrado, engrosamiento septal en patrón Crazy paving, y múltiples opacidades. Ante sospecha clínico-radiológica de aspergilosis angioinvasiva se inició tratamiento empírico con Anfotericina B (había llevado profilaxis con Voriconazol).

Resolución: Tras 5 días con Anfotericina B se aísla en esputo: zigomicosis, iniciando Posaconazol con buena tolerancia y progresiva mejoría clínica y radiológica. A los 4 meses, reingresa por fiebre, tos y hemoptisis. El TAC torácico mostró infección similar al último TAC y el cultivo de esputo: *Aspergillus niger*. Dado el empeoramiento clínico y la refractariedad al tratamiento antifúngico administrado (Posaconazol) se administra intralesionalmente Anfotericina B, 3 dosis con 8-10 días de intervalo sin respuesta. A los 3 meses, persistía lesión cavitada apical izquierda y basal derecha, se realizó Lobectomía LSI sin complicaciones. Posteriormente, resección LID seguida de episodio hemorrágico que obligó a reintervención de urgencia. Continuaba con tratamiento Anfotericina B liposomal y Caspofungina. A los 2 meses, TAC torácico sin infección fúngica activa, retirándose el tratamiento antifúngico. En el informe anatomopatológico de lobectomías fue de Mucormicosis. Durante su período de hospitalización, se aislaron *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Stenotrophomonas maltophilia* que precisó antibioterapia. Como reacciones adversas al tratamiento antifúngico presentó sordera neurosensorial bilateral de probable origen tóxico. En relación a su hemopatía, se encuentra en remisión completa.

Comentario: Mucormicosis infección micótica, causada por hongo común que esta en el suelo y vegetación descompuesta. Todos estamos expuestos diariamente, pero son mas susceptibles aquellos con trastornos inmunológicos (diabetes, uso crónico de esteroides, acidosis metabólica, trasplante de órganos, leucemia, linfoma, deferoxamina, SIDA). Puede ser: rinocerebral (senos paranasales y cerebro), pulmonar (neumonía de rápido progreso que se extiende a cavidad torácica, corazón y cerebro), tracto gastrointestinal, piel y riñones. Los síntomas son fiebre, tos, hemoptisis y dificultad respiratoria. El diagnóstico definitivo es la AP. El tratamiento es quirúrgico y antifúngico iv. La mortalidad es muy alta.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Pb-199

A. Jaramillo¹, M. Navarrete¹, I. Massagué², O. Salameo², M.J. Palet¹, C. Martínez¹, C. Sánchez-Morata¹

¹Unidad de Citología Hematológica, Laboratoris Clínic Centrals; ²Hematología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: El síndrome hemofagocítico secundario (SHS) es una entidad con una elevada mortalidad, caracterizado por la activación macrofágica debida a procesos infecciosos, inmunodeficiencias o neoplasias. Presentación variada. Las biopsias hepáticas y esplénicas para evidenciar la hemofagocitosis, son muy arriesgadas por la coagulopatía que tienen estos pacientes y solo en un 1/3 hay hemofagocitosis al diagnóstico.

Objetivo: Describir las características clínicas, citológicas, evolutivas y los tratamientos (ttos).

Pacientes y métodos: Entre el 2005-2010 se diagnosticaron 4 pacientes: 2 hombres y 2 mujeres. El diagnóstico clínico se realizó según los criterios LHH-2004 y la base del diagnóstico citológico fue encontrar >2% de macrófagos con hemofagocitosis del total de las células nucleadas. Los datos analizados fueron: hemograma, pruebas de coagulación, bioquímica y el aspirado medular (AMO). Resultados: La media de edad: 43.5 años (extremos 18-81). El motivo de consulta fue fiebre y alguna citopenia. Antecedentes patológicos (AP): neoplasia de próstata (sin tto), enfermedad granulomatosa crónica y un síndrome antifosfolípido, una paciente no presentaba ningún AP. La exploración física: hepato-esplenomegalia (2), rash maculopapular (1), cianosis acra (1). La media de: hemoglobina: 81g/L, leucocitos 4,9x10⁹/L, plaquetas 33,2x10⁹/L, TP 60%, TTPAr 1,35, fibrinógeno 1,77g/L, ferritina 20160ng/mL, triglicéidos 298mg/dL, AST 656 U/L, ALT 331U/L. En 4/4 se realizaron cultivos y pruebas de imagen (ver tabla). El AMO evidenció la presencia de las 3 series hematopoyéticas, sin displasias, en 1/4 se observaron leishmanias intra y extracelulares a los macrófagos y en otro se evidenció una eritroblastopenia. El recuento de macrófagos con hemofagocitosis fue > al 2% (Fig 1), en la extensión de SP salvo en un paciente, todos tenían un cuadro leucoeritroblástico. Se administraron antibióticos de forma empírica y una vez identificado el factor desencadenante se inició tto específico. Por el SHS se administraron corticoides a dosis altas. Además: ciclofosfamida, etoposido y ciclosporina A en una paciente, otra recibió gammaglobulinas, plasmaféresis y Rituximab para controlar la enfermedad de base. El 75% fueron exitos a los pocos días del diagnóstico, solo una paciente alcanzó la remisión completa.

Conclusiones: Las manifestaciones del SHS se pueden atribuir a complicaciones de la enfermedad de base. El AMO constituye la manera más fiable y menos agresiva de demostrar la hemofagocitosis y encontrar algunas veces el agente causal. No existen ttos específicos pero el suprimir el proceso inflamatorio y la causa desencadenante parecen ser la base para el tratamiento.

EVOLUCIÓN FAVORABLE DE LOS SÍNDROMES HEMOFAGOCÍTICOS SECUNDARIOS EN EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA**Pb-200**

E. Gutiérrez-Gamarrá, M.E. Sánchez Valle, F. Casado, M.I. Gómez-Roncero, M.C. Fernández Jiménez, M.C. Segoviano Lorenzo, M. Güemes Hidalgo, M.C. Toledo Ruiz, E. de Diego Vázquez, A.F. Remacha
Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SH) en edad pediátrica es una entidad muy poco frecuente, producida como consecuencia de una alteración desconocida de la regulación de la actividad macrofágica. Esto condiciona una hiperproducción de citoquinas capaz de producir un deterioro multiorgánico fatal en la mayoría de los casos. El SH puede ser secundario a patología infecciosa, reumatoide, neoplásica..., o primaria si se desconoce su causa.

Objetivos: Estudio descriptivo retrospectivo que pretende mostrar las características clínicas, analíticas y la evolución de un grupo de pacientes pediátricos diagnosticados de SH.

Pacientes y métodos: El estudio incluye a 5 pacientes con diagnóstico de SH del Complejo Hospitalario de Toledo. Se analizan las variables edad, sexo, forma de presentación, patología asociada, parámetros analíticos y tratamiento.

Resultados: Entre los pacientes (3 fueron diagnosticados antes de los 2 años) la relación hombre:mujer fue 2:3. Dos presentaban formas asociadas a artritis idiopática juvenil (AIJ), uno a artritis reumatoide forma sistémica, uno fue secundario a Leishmania y el último fue de causa desconocida. Todos ellos se presentaron como cuadro febril prolongado, afectación del estado general, pancitopenia o bicitopenia, hiperferritinemia y hemofagocitosis en médula ósea (MO). Todos ellos cumplían los criterios diagnósticos de SH según protocolo HLH-04. Con respecto al tratamiento, 3 fueron tratados según protocolos HLH-94 y 04, uno con corticoides a altas dosis, y uno con corticoides más anfotericina (Leishmaniasis), siguiendo una buena evolución. El paciente que presentaba la forma primaria falleció.

Conclusiones: En nuestra experiencia, los SH secundarios han presentado buena evolución y respuesta al tratamiento, con remisión de la enfermedad. Por el contrario, la forma primaria siguió un curso más agresivo con nula respuesta pese a tratamiento similar.

FASCITIS NECROSANTE EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS: DESCRIPCIÓN DE 6 CASOS EN 10 AÑOS**Pb-202**

A. Mauricio, P. Fernández, E. Merino, E. Mora, I. Herráiz
Hospital General Universitario de Alicante

Fundamentos: La Fascitis Necrosante (FN) es rara en pacientes hematológicos, ha sido descrita durante la neutropenia por quimioterapia (QT), destacando la progresión rápida de la infección y la alta mortalidad. Presentamos 6 casos observados en un periodo de 10 años.

Métodos y pacientes: Revisión retrospectiva de los casos con neoplasia hematológica ingresados en el Hospital General de Alicante, entre 2000-09 con diagnóstico de FN. El diagnóstico se basa en los hallazgos radiológicos o la exploración quirúrgica.

Resultados: Se identifican 6 pacientes con FN con edad media de 52 años, 5 con Leucemia Aguda (LA) y 1 con Linfoma No Hodgkin (LNH). De los pacientes con LA, 4 presentaron FN tras quimioterapia (media: día +7.5 de tratamiento), y 1 durante recaída de enfermedad; 2 pacientes presentaban neutropenia severa (<100) y 3 neutropenia moderada (440-970/mm³). La FN en el paciente con LNH se desarrolló 4 meses tras la QT, sin neutropenia. En 3 pacientes se identificó puerta de entrada: punción lumbar, inyección intramuscular y úlcera cutánea; en los 3 restantes, no (posible diseminación hematogena).

Todos los pacientes debutaron con fiebre o dolor local, se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro rápidamente. Las regiones afectadas fueron: miembros inferiores (3), región dorsolumbar y glútea (2) y dorso de la mano (1).

Cuatro pacientes presentaron sepsis junto a clínica local sugestiva de FN, confirmando la sospecha diagnóstica mediante TAC (1), RMN (1) y exploración quirúrgica (2). En 3 casos se realizó desbridamiento quirúrgico amplio en las primeras 24 horas. Los otros dos pacientes sólo presentaron signos locales de celulitis con evolución tórpida. El diagnóstico se confirmó mediante RMN y TAC, realizándose fasciotomía los días 4 y 16 respectivamente. Se identificó etiología en la muestra quirúrgica de 4 pacientes: Clostridium sp (2), Pseudomona aeruginosa y Streptococcus pyogenes.

Fallecieron dos pacientes a las 24 y 72 horas del postquirúrgico, presentando shock hemorrágico y fallo multiorgánico. En ambos se aisló Clostridium y la infección estaba relacionada con punción. Los otros cuatro pacientes se recuperaron con una estancia media hospitalaria de 41 días.

Conclusiones: La FN es infrecuente en pacientes hematológicos, su aparición se vincula con neutropenia. En ocasiones las manifestaciones iniciales son mínimas tanto a nivel local como sistémico dificultando el diagnóstico. La mortalidad se asoció a infecciones con puerta de entrada cutánea, neutropenia muy severa y aislamiento de Clostridium. En el resto de pacientes, a pesar de la gravedad, el tratamiento antibiótico y el desbridamiento quirúrgico amplio permitió su supervivencia.

PÚRPURA CONGÉNITA AMEGACARIOCÍTICA: UN DIAGNÓSTICO PRECOZ DIFÍCIL**Pb-201**

N. Conde Cuevas, S. Rives, A. Català, T. Toll, M. Camós, J. Estella
Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción: La PCA es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente. Se caracteriza por disminución/ ausencia de megacariocitos en la médula ósea (MO).

Las mutaciones en el gen c-MPL, que codifica para el receptor de la trombopoyetina (TPO), son responsables de esta entidad. Históricamente, la evaluación de las trombocitopenias se ha basado en aspirados y biopsias de MO. Recientemente, el diagnóstico de la PCA se puede confirmar con la demostración de mutaciones en el gen c-MPL. Los niños desarrollan aplasia de las tres líneas hematopoyéticas. Requiere trasplante de progenitores hematopoyéticos para su curación definitiva.

Se debería realizar un diagnóstico precoz de esta entidad para minimizar la morbilidad y mortalidad secundaria a la aplasia.

Objetivos: Describir las características clínicas y moleculares de un caso de PCA.

Caso clínico: Niña de 2 años caucásica que presentaba petequias y equimosis, con un recuento plaquetar de 29x10⁹/L. Los leucocitos y la hemoglobina (Hb) eran normales. Presentaba un fenotipo especial no filiado genéticamente: estatura baja y bajo peso, microcefalia, ptosis unilateral e implantación baja del cabello. Acompañado de un retraso psicomotor moderado. Los padres no eran consanguíneos.

Se descartaron las causas autoinmunes, infecciosas e inmunodeficiencias.

El primer aspirado de MO fue normal. El estudio de rotura cromosómica con diepoxibuteno fue negativo. La Hb fetal era del 8%.

En los siguientes tres meses persistió la plaquetopenia (recuento alrededor de 30x10⁹/L) sin sangrados mucosos. Se realizó un segundo aspirado con biopsia que revelaron una reducción del número de megacariocitos. El crecimiento de progenitores hematopoyéticos estaba alterado para los progenitores megacariocíticos. El nivel de TPO era de 2100 pg/ml (normal <168 pg/ml).

Se realizó el diagnóstico clínico de PCA. Años después se investigaron las mutaciones del gen c-MPL con este resultado: mutación nonsense en heterocigosis en exón 7 (alelo materno) y mutación silente en heterocigosis en exón 4 (alelo paterno).

Actualmente tiene 12 años. Las plaquetas están alrededor de 10x10⁹/L, Hb 9 g/dl, neutrófilos 1x10⁹/L. Se ha tratado con corticoterapia y transfusiones de plaquetas por una infección por parvovirus B19. Está en espera de un donante de MO.

Conclusiones: A pesar de la presencia de megacariocitos en un primer aspirado de MO, si existe una trombocitopenia persistente no explicada por otras causas se debe tener en cuenta la PCA. Datos a favor serían una Hb fetal elevada y niveles de TPO casi 30 veces superior al valor normal.

Dado que un aspirado de MO no puede definir la celularidad y arquitectura de la MO, es necesaria una biopsia.

NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS DESCUBIERTAS DE FORMA CASUAL: LA IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS DE SANGRE DE RUTINA**Pb-203**

J.A. Rodríguez-García¹, M.A. Rodríguez-García¹, M. Megido², L. Villalobos³, V. Martínez¹, F. Ramos¹
¹Servicio de Hematología. Hospital de León. ²Hospital El Bierzo. Ponferrada (León)

Con frecuencia los pacientes son derivados a la consulta de Hematología a consecuencia de alteraciones descubiertas de forma casual en una analítica de rutina, sin presentar síntoma alguno de enfermedad. Durante un periodo de 6 años se analizó prospectivamente la forma de presentación de todas las neoplasias hematopoyéticas diagnosticadas en el área de salud de El Bierzo, que tiene una población de 146.872 habitantes, con el objetivo de conocer la frecuencia con la que la sospecha inicial de la existencia de una neoplasia hematopoyética es la detección de una alteración en el hemograma realizado de forma rutinaria. En este periodo se diagnosticaron 488 neoplasias hematopoyéticas, estando 155 de los pacientes (31,8%) completamente asintomáticos al diagnóstico (ECOG: 0), y siendo la alteración analítica el origen del estudio que concluyó en el diagnóstico de malignidad. Un 22,4% de los diagnósticos de SMD, en su mayoría ARSA, se realizaron ante el hallazgo de citopenias (fundamentalmente anemia) en el control analítico; un 70,7% de los SMLPc, mayoritariamente TE, se diagnosticaron también en pacientes asintomáticos (en 2/3 de los casos por trombocitosis). El hallazgo de una alteración analítica (generalmente citopenias) fue incluso la forma de presentación de un 7,4% de las leucemias agudas.

Un 12,9% de los diagnósticos de LNH se hicieron también en pacientes asintomáticos (16 casos por leucocitosis, 3 por citopenias), tratándose en todos los casos de LNH de bajo grado de malignidad; y el debut de un caso de LH (6,7%) fue también el hallazgo de anemia y leucocitosis en el hemograma. Un 86,4% de los diagnósticos de SLPc se realizaron en pacientes asintomáticos (todos ellos por la presencia de linfocitosis ± leucocitosis, en algunos casos con anemia acompañante); algo similar al 5,3% de los diagnósticos de MM, que se iniciaron a partir del único hallazgo de anemia.

Esta fue la forma de presentación del 17,5% de los procesos diagnosticados en pacientes menores de 40 años de edad, elevándose al 28,1% entre los de edad media de la vida y al 34,4% entre los de edad igual o superior a los 65 años.

Conclusiones:

1.- Aunque inicialmente se pudiera pensar que únicamente los procesos linfó o mieloproliferativos crónicos podrían tener esta forma de presentación, podemos encontrar diagnósticos muy variados, incluso de procesos más agresivos.

2.- Las personas de mayor edad son las que presentan mayor incidencia de neoplasias hematopoyéticas y es también el grupo en el que con mayor frecuencia el único dato de sospecha es una alteración del hemograma, encontrándose asintomáticos (34,4% vs 17,5%), probablemente debido a procesos crónicos.

3.- Si bien en su mayoría son procesos de evolución lenta, la detección precoz puede permitir la actuación en fases iniciales de la enfermedad obteniendo mejores resultados, por lo que consideramos relevante la realización de estos controles de forma rutinaria, fundamentalmente a partir de la 5ª década de la vida.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
DE LA ANEMIA DE FANCONI:
SÍNDROME DE ROTHMUND-TOMSON**
Pb-204

R. Berrueto¹, A. Catalá¹, S. Rives¹, T. Toll¹, M. Camós¹, M.ªA. Vicente Villa², M.ªA. González-Enseñat³, E. Gean Molins³, J. Estella³
¹Servicio de Hematología; ²Servicio de Dermatología; ³Servicio de Genética Clínica.
Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona

Introducción: El síndrome de Rothmund-Tomson (SRT) es una genodermatosis autosómica recesiva secundaria a la alteración de los mecanismos de reparación del ADN. Sus principales características clínicas y analíticas son parecidas a la anemia de Fanconi, por lo que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la misma.

Caso clínico: Niña de 11 años que acudió a nuestro centro para una segunda opinión sobre la anemia de Fanconi diagnosticada previamente en su país de origen (Colombia). A la exploración física destacaba una talla baja, facies peculiar, poiquilodermia y abundantes efélides generalizadas junto con lesiones hiperqueratósicas en rodillas, codos y manos. Presentaba hipoplasia del pulgar bilateral y ausencia de rótulas con displasia epifisaria e inestabilidad de ambas rodillas. Las exploraciones complementarias mostraban un hemograma normal a excepción de un VCM de 98 fl [77-95]. El estudio de hemoglobinas fue normal y el estudio de fragilidad cromosómica (espontáneo e inducido con DEP) fue negativo en dos ocasiones. Se le realizó una ecografía abdominal y cardíaca con resultados normales. La valoración oftalmológica no mostró alteraciones de interés. En cambio si se objetivó una hipoacusia de transmisión bilateral. Actualmente recibe tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento desde febrero de 2009. Ante la sospecha de que se tratase de un síndrome de RT se solicitó el estudio genético que demostró la presencia de una mutación doble heterocigota (mutación de transición y delección) en el gen RECQL4.

Comentarios: El síndrome de SRT está producido por defectos en uno de los genes que codifican las helicasas (RECQL4). Su patrón de herencia es autosómico recesivo y la alteración se traduce en errores de reparación del DNA. Los pacientes presentan poiquilodermia, alopecia, hipogonadismo con talla baja, alteraciones esqueléticas, cataratas y riesgo elevado de neoplasias. Las alteraciones cutáneas se desarrollan en los primeros 6 meses de vida comenzando en la cara y extendiéndose hacia las extremidades. El osteosarcoma es el cáncer que con más frecuencia se asocia a este síndrome y las neoplasias cutáneas aparecen en edades más precoces que en el resto de la población. Ante hallazgos clínicos analíticos sugestivos de anemia de fanconi pero con un test de fragilidad cromosómica repetidamente negativo es importante descartar otras patologías entre las que se encuentra el síndrome de SRT.

**INCORPORACIÓN DE UN PROTOCOLO
DE PRODUCCIÓN EN CIRCUITO CERRADO
DE UN COLIRIO DE SUERO AUTÓLOGO**
Pb-206

A. Quintas¹, C. Junca², L. Mendes², W. Rodrigues¹
¹Clínica Universitaria de Oftalmología; ²Servicio de Hemoterapia

El colirio de suero autólogo es un tratamiento eficaz en el Síndrome del ojo seco refractario al tratamiento convencional con lubricante ocular. Las técnicas más utilizadas pasan por la extracción en tubos, implicando una producción en circuito abierto. La correcta preparación, conservación y utilización de este colirio exige coordinación entre especialidades hospitalares, nominadamente de Oftalmología, Hemoterapia, Microbiología y Esterilización.

Objetivo: Discutir la instauración de un protocolo de producción en circuito cerrado, conservación y utilización de colirio de suero autólogo en Hospital Central.

Metodología: Se instauró un protocolo de producción y conservación de colirio de suero autólogo de acuerdo con las normativas establecidas en el Decreto-Ley nO 267/07. Fueron tratados seis pacientes con Síndrome del ojo seco refractario y se estudió la respuesta objetiva y subjetiva al tratamiento.

Resultados: El colirio fue obtenido en condiciones estériles a través de la dilución del suero al 20% en Balanced Salt Solution (BSS). Fue almacenado en frascos cuenta-gotas estériles y conservado a -20 °C. Cada frasco tiene una caducidad de 24h. Se realizaron controles microbiológicos del colirio al final de su preparación y de los frascos de los días 1 y 7 de cada semana. Se dio una mejoría subjetiva de todos los pacientes, y los parámetros objetivos estudiados se mantuvieron o mejoraron. No fue detectada ninguna complicación infecciosa.

Conclusión: La producción de colirio de suero autólogo es técnicamente sencilla siempre que se encuentren presentes las condiciones materiales y humanas para hacerlo de una forma aseptica.

**GASTO FARMACÉUTICO DEL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA DEL COMPLEJO
HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE
EN 2009 Y COMPARACIÓN CON 2007**
Pb-205

M.A. Morales, L. Albelo, N. Cano, C. Panadero, M.D. Martínez, A. Marín, A. Martínez, L. Navarro, M. Hernández, J.C. Gómez
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Fundamentos u objetivos: El gasto imputado a la farmacia de un Hospital Universitario ocupa el segundo lugar del presupuesto total. En los últimos años la media del crecimiento anual del gasto farmacéutico hospitalario se sitúa entre el 16 y el 18%. Esto es debido a una mayor demanda, a la inmigración, envejecimiento de la población, fármacos más innovadores y caros, de uso exclusivamente hospitalario, o empleados cada vez más de forma ambulatoria y dispensación a pacientes externos. El objetivo del estudio es conocer el gasto farmacéutico del Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA) durante el año 2009 y compararlo con los valores obtenidos de 2007.

Métodos y/o pacientes: El Servicio de Farmacia del CHUA, ha facilitado los datos de gasto farmacéutico del Servicio de Hematología correspondientes a los años 2007 y 2009, asignados a pacientes ingresados, ambulatorios y externos; distribuidos en nueve grandes grupos terapéuticos (factores de coagulación, factores eritropoyéticos, antibióticos, antifúngicos, citostáticos, enzimas (Gaucher), inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales, factores estimulantes de colonias).

Resultados y conclusiones: El gasto total en farmacia del Servicio de Hematología del CHUA fue de 4.607.680 € en 2007 y de 5.155.369 € en 2009. Los grupos terapéuticos considerados suponen el 92% del gasto farmacéutico total realizado por este servicio en 2009 y el 98% en 2007, siendo los que más contribuyen al mismo: factores de la coagulación, citostáticos y anticuerpos monoclonales.

El gasto farmacéutico total del Servicio de Hematología es mayor en el año 2009 que en 2007. Sin embargo, el incremento del gasto durante el año 2007 respecto al 2006 fue del 18.5% mientras que en 2009 la subida fue de un 10.6% respecto a 2007. Esto supone un aumento anual del 5.3% del gasto, lo que se traduce en una reducción de las tendencias de crecimiento del gasto de los últimos años, a pesar de que siga aumentando el consumo farmacéutico debido a que se tratan patologías más graves y complejas, al alto precio de los fármacos y dispensación de los mismos a pacientes externos.

**GESTACIÓN A TÉRMINO EN PACIENTE
DIAGNOSTICADA DE HEMOGLOBINURIA
PAROXÍSTICA NOCTURNA DURANTE
EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN**
Pb-207

A. Pascual, J. Berruga, A. Biedma
Servicio de Hematología. Hospital San Juan de La Cruz. Úbeda (Jaén)

Introducción: La Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una hemopatía adquirida poco frecuente que produce hemólisis intravascular con episodios intermitentes de hemoglobinuria, trombofilia y alteraciones de la hematopoyesis. A las mujeres con HPN se les desaconseja la gestación por el alto riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales, sin embargo, la gestación en pacientes afectadas es rara.

Caso clínico: Gestante de 12 semanas y 28 años enviada por trombopenia. No antecedentes de interés. Leucocitos 5.00 x10⁹/L Hb 10.4 g/dl VCM 95.5 Plaquetas 73x10⁹/L Reticulocitos: 3.81% Coombs directo: negativo LDH 878 U/L Bilirrubina total 1.1 mg/dl. Ante los hallazgos de una anemia hemolítica Coombs directo negativa con trombopenia se realiza despistaje de HPN: Prueba de la HPN con la tarjeta ID-Card "ID-PNH": doble población con hematies negativos para DAF (CD55) y MIRL (CD59). Citometría de flujo: Expresión de CD55, CD59, CD 66 granulocitario: clon HPN 12.5%. Se diagnostica a la paciente de HPN y se inicia tratamiento con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) y ácido fólico. Durante el 2º y 3º trimestre hay una estabilización de los parámetros de hemólisis y descenso de la cifra de plaquetas (53 x10⁹/L) sin presentar complicaciones feto-maternas. Se realiza cesárea a término por fracaso de la inducción del parto y trombopenia, requiriendo soporte transfusional con plaquetas y sin complicaciones hemorrágicas. Nace varón sano de 3.380 Kg con apgar de 10. Se mantiene profilaxis con HBPM durante todo el puerperio. A los 3 meses postparto recuperación de las citopenias (Hb 13.2 g/dl, Plaquetas 119x10⁹/L) suspendiendo la profilaxis con heparina.

Discusión: Las embarazadas con HPN son especialmente vulnerables a los fenómenos tromboembólicos. La mortalidad materna es extremadamente alta (11,6%) debida al tromboembolismo principalmente y a la prematuridad en el feto (7,2%), que suele ser iatrogénica por complicaciones maternas. El riesgo trombótico parece correlacionarse con la disminución de la expresión de GPI en la superficie eritrocitaria y con el tamaño del clon HPN. La anticoagulación con HBPM está recomendada durante la gestación y el postparto para prevenir las complicaciones tromboembólicas, sin embargo no protegen contra la hemólisis u otras complicaciones asociadas a la HPN.

Conclusiones: 1. Ante un cuadro de anemia hemolítica Coombs negativa y trombopenia debemos descartar HPN ya que la expresividad clínica de la enfermedad es muy variable. 2. Dado el alto riesgo de complicaciones trombóticas que comprometen la vida de las pacientes embarazadas con HPN es recomendable el uso de HBPM durante el embarazo y el puerperio.

REVISIÓN DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA REALIZACIÓN DE ASPIRADOS Y BIOPSIAS DE MÉDULA ÓSEA EN CANARIAS EN EL AÑO 2009 **Pb-208**

J.V. Govantes, J.M. Raya, V. Peri, M.A. Lemes, A. Hong, M.C. Pérez Peñate
Club Citológico de la Asociación Canaria de Hematología (ACAHEM)

Introducción: La morbilidad asociada a la realización de aspirados (AMO) y biopsias de médula ósea (BMO) es un hecho reconocido, de frecuencia escasa; pero raramente documentadas, tanto en su naturaleza como en su incidencia. Tras 2 casos de fallecimiento, asociados a la realización de BMO con hemorragia posterior, el Club Citológico de la ACAHEM decidió realizar una encuesta entre los hematólogos de Canarias al respecto.

Material: Se recogieron los datos provenientes de 5 de las 9 áreas de salud de la C. A. de Canarias en el año 2009. Se documentaron 2147 procedimientos, distribuidos de la siguiente manera: AMO 1286 (59.89%); AMO+BMO unilat. en igual localización 736 (34.28%); BMO 44 (2.04%); AMO+BMO unilat. en diferente localización 77 (3.58%) y AMO+BMO bilat 4 (0.18%). El no de procedimientos realizados por centro varió entre 105 y 658 (media de 357.83).

Resultados: Se documentaron un total de 10 eventos (incidencia del 0.46%) en 5 hombres y 5 mujeres, de edades entre 14 y 80 años (media: 51 años). La complicación más frecuente fue el sangrado (Hematomas (4) y una hemorragia 2ª a dislaceración de pseudoaneurisma (1)). El resto de complicaciones fueron 2 episodios de dolor persistente, 1 periostitis, 1 crisis de HTA y un cuadro vasovagal. Correspondieron a 6 AMO+BMO y 4 AMO. El tiempo de instauración fue: inmediato (< de 1 hora) en 3 casos, rápido (de 1 a 12 horas) en 3 casos y media (12 a 72 horas) en 4 casos. Las localizaciones de los procedimientos fueron en 3 casos en mango esternal y en 7 casos en Espina lliaca Postero Superior. El motivo de la realización fue en 5 casos para diagnóstico de inicio, en 4 casos eran controles de la patología de base y en uno para diagnóstico de una recaída. En 2 de los eventos, se empleó sedoanalgesia previa a la realización, mientras que en el resto solo se empleó analgesia. Excepto el caso de la hemorragia 2ª a dislaceración de pseudoaneurisma que requirió una embolización arterial, el resto de eventos se resolvieron sin problemas.

Conclusiones: En nuestra experiencia la incidencia de complicaciones en los AMO y BMO es baja y su gravedad rara; la hemorragia es el evento más frecuente y potencialmente más peligroso. Podemos destacar que el uso de sedoanalgesia no mostro mayor incidencia de complicaciones que el sólo uso de analgesia local. Finalmente, la documentación de los eventos adversos resultantes de los procedimientos médicos es un paso importante en la reducción de su incidencia.

RESULTADOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS **Pb-210**

S. Vives, Ch. Ferrá, M. Batlle, P. Marcos, E. Mesalles, F. Arméstár, J.M. Sancho, B. Xicoy, A. Oriol, L. Bordejé, H. Pérez, T. Tomasa, J. Klamburg, E. Feliu, J.M. Ribera
Servicio de Hematología Clínica. ICO. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). Universidad Autónoma de Barcelona

Fundamento y objetivo: La decisión de iniciar quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas que requieren de medidas de soporte vital avanzado es compleja y en ocasiones existe reticencia ante la situación de gravedad de los pacientes y el riesgo de empeorar su situación vital por los efectos secundarios de la quimioterapia. Se analizó de forma retrospectiva la evolución de los pacientes con hemopatía maligna ingresados en una UCI que recibieron quimioterapia.

Pacientes y método: Entre enero de 2000 y junio de 2010, 171 pacientes con hemopatías malignas se atendieron en UCI. En 11 (6%) se administró quimioterapia durante el ingreso en UCI (edad mediana 52 [23-68] años, 8 varones [73%]). La hemopatía de base fue LAM en 7 pacientes (3 LAM3), síndrome linfoproliferativo en 3 (LNH B esclerosante de mediastino, tricoleucemia y LNH T leucemizado, respectivamente) y LAL3 en 1 caso, todos ellos de diagnóstico reciente.

Resultados: La puntuación ECOG previa al ingreso en UCI fue 0-1 en 3 casos, 2-3 en 6 y 4 en 2. De los 11 pacientes, 9 requirieron ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria y 2 por situación postquirúrgica (colectomía y drenaje de hemATOMA subdural, respectivamente). El índice APACHE al ingreso fue <14 en 1 paciente, 15-19 en 2, 20-29 en 6 y ≥30 en 2. A los 5 días de ingreso en UCI el índice APACHE fue <14 en 2 casos, 15-19 en 2, 20-29 en 5 y ≥30 en 2. En el ingreso, 4 pacientes presentaban inestabilidad hemodinámica, 4 insuficiencia renal (3 requirieron hemodiálisis) y 8 afección hepática (bilirrubina > 2,0 mg/dl y/o transaminasas > 100 U/L). Todos requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica. 7 presentaron infección documentada durante la fase de pancitopenia postquimioterapia (3 por gramnegativos, 3 por grampositivos y 1 por hongos), 4 fallecieron durante su ingreso (CID, fallo multiorgánico, insuficiencia respiratoria y sepsis por C. albicans, respectivamente). De los 7 pacientes dados de alta de UCI, 3 fallecieron durante el mismo ingreso en Hematología (todos por shock séptico). Con una mediana de seguimiento de 32 meses, 4 enfermos están vivos y en RC.

Conclusiones: En algunos pacientes con hemopatía maligna que precisan medidas de soporte vital avanzado puede ser de beneficio la administración de quimioterapia durante su ingreso en UCI.

Financiado en parte por las becas FISS PI070444, PEF-09 de la FJC, y RD06/0020/1056 de RTICC.

TRihalometANOS y LEUCEMIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA **Pb-209**

R. Ríos¹, J.J. Jiménez-Moleón², P. García¹, A.B. Rivera¹, A. Hernández¹, J.M. Puerta¹, I. García¹, C. de la Mata¹, J. Palacios¹, M. Jurado¹
¹Unidad Gestión Clínica Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Departamento de Medicina Preventiva. Universidad de Granada

Fundamentos: Para prevenir las enfermedades infecciosas transmisibles por el agua, su suministro requiere alguna forma de desinfección. El cloro es uno de los desinfectantes más utilizados, pero presenta el inconveniente de originar una serie de subproductos tóxicos potencialmente dañinos para el ser humano. Entre ellos destacan los trihalometanos (THMs), resultado de la reacción del cloro con la materia orgánica. Algunos THMs, como el cloroformo y el bromodiodorometano, son considerados posibles carcinógenos humanos. Su posible impacto en salud ha despertado un interés creciente en las últimas décadas. La exposición prolongada a niveles elevados de THMs parece asociarse con mayor riesgo de padecer diversas anomalías y cáncer. La asociación con el desarrollo de leucemia (L) está menos estudiada. El objetivo de este estudio ha sido valorar el nivel de evidencia actual de la asociación entre exposición a THMs y desarrollo de cualquier tipo de L.

Métodos: Se ha realizado una revisión sistemática de los trabajos publicados. Como criterios de selección se han considerado: 1) Estudios que incluyan entre sus objetivos el análisis de la asociación entre THMs y L; 2) Publicación en las últimas dos décadas; 3) Idioma inglés o castellano. La búsqueda se realizó en 3 fases: primero se utilizó un metabuscador como Tripdatabase, después se buscó en bases originales como PubMed y, por último, se hizo una búsqueda en racimo a partir de las referencias bibliográficas de los trabajos identificados. Como palabras clave se han utilizado "trihalometanes", "Leukemia", "Trihalomethanes drinking water", "Chlorination by-products", y posibles variantes de estos términos. Se recogió información de cada trabajo sobre tipo de diseño, año, país, tamaño de la muestra, tipo de L y magnitud de la asociación.

Resultados: Se identificaron 29 trabajos potencialmente elegibles, de los que 7 cumplían los criterios de selección (tabla 1). Los tipos de L más estudiados han sido linfoblástica aguda (LLA), mielóide crónica (LMC) y mieloblástica aguda (LMA). Todos los estudios han utilizado el nivel de THMs en el agua potable como variable proxy para estimar la exposición. La frecuencia de limitaciones metodológicas como el empleo de un grupo heterogéneo de tipos de leucemia como efecto o la falta de potencia no pueden descartarse en la mayor parte de los trabajos. El diseño más utilizado ha sido el de casos y controles. En los estudios que utilizan este tipo de diseño se observó una asociación positiva. Sólo Kasim et al. alcanzan la significación estadística para LMC en sujetos que consumieron > 1.5 litros/agua clorada con concentraciones de THMs > 40 µg/l (OR=2.03; IC 95: 1.02-5.76). Tanto en el estudio de Kasim et al como en el de Costas et al se evidencia un efecto dosis-respuesta. Infante-Rivard et al sugiere que el riesgo de LLA está modificado por la presencia de polimorfismos en los genes GSTT1 y CYP2E1.

Conclusiones: Aunque se sugiere una posible asociación positiva entre la exposición a THMs y el desarrollo de algún tipo de L (especialmente LMC y LLA), los estudios son escasos y con resultados no concluyentes. Se necesitan nuevos estudios basados en biomarcadores de exposición individual a subproductos de la cloración, que superen las debilidades metodológicas de los estudios ya realizados y que consideren el análisis de polimorfismos genéticos a gran escala, con objeto de esclarecer el posible papel de los THMs en la etiología de la L.

| Autor | Año | Diseño | Tamaño muestra | Tipo de leucemia | Asociación |
|-----------------------|------|-----------------------|--|-------------------------------|---|
| Faghiano et al. | 1990 | Ecológico | 372 casos | LLA, LLC, LMA, LMC | Ratio Inc.est.mujeres= 1.53 (1.02-2.21) |
| Foster et al. | 1997 | Ecológico | 378 casos | LMA (202), LLA (89), LMC (87) | LMA+LLA p=0.042 |
| Infante-Rivard et al. | 2001 | Caso-control | 491 casos (edad 0-9 años)/ 491 controles | LLA infantil | OR=1.54 (0.78-3.03) |
| Costas et al. | 2002 | Caso-control | 19 casos (edad 0-19 años)/ 37 controles | LLA infantil | OR=8.33 (0.78-94.67) |
| Infante-Rivard et al. | 2002 | Casos | 170 casos | LLA infantil | Genes: GSTT1 CYP2E1 |
| Vinceti et al. | 2004 | Cohorte retrospectiva | 5144 | LLA, sexo femenino | Tasa Est.Mort: no e.s. |
| Kasim et al. | 2006 | Caso-control | 686 casos/ 3420 controles | LMC (n=91) | OR=2.03 (1.02-5.76) |

¿SE MONITORIZAN LOS HEMOGRAMAS PARA DESCARTAR POTENCIALES EFECTOS TÓXICOS POR MEDICAMENTOS? NUESTRA EXPERIENCIA CON LINEZOLID **Pb-211**

A. Pereda Vicandi¹, M.I. Pujana Zaldegi¹, M.D. Martínez García², A. Canut Blasco³, J.L. Novales⁴, M.A. Achaerandio López¹, B. Aguirrezabal García de Cortázar¹, I. Orío¹
Servicios de ¹Hematología, ²Farmacia, ³Microbiología, ⁴Medicina Preventiva y Hematología. Hospital Santiago

Objetivo: Cuantificar grado de seguimiento analítico y cumplimiento de recomendaciones para detección de efectos tóxicos hematológicos en pacientes en tratamiento con linezolid y su frecuencia y naturaleza.

Materia y método: Se realiza revisión retrospectiva de los pacientes tratados con linezolid entre 1/10/2003 y 15/06/2009. Se seleccionaron 59 pacientes que recibieron tratamiento con linezolid por infección de prótesis articular o material de osteosíntesis. Se diseñó una base de datos donde se registró: edad, sexo, duración de tratamiento, inmunosupresión o tratamiento inmunosupresor, diabetes, desnutrición y hemograma al inicio, a las tres semanas y al final del tratamiento. Finalmente se incluyeron en el estudio 28 pacientes con 3 o más hemogramas de control. Edad media al diagnóstico de la infección fue de 64 años (rango 42 a 87) y la media de días de tratamiento fue de 36 (rango 9 a 125). De acuerdo a los criterios de AIDS Clinical Trial Group (1992) y Gerson SL et al. (Antimicrob Agents Chemother 2002) se definieron como cambios sustancialmente anormales en el hemograma: 1) para pacientes con valores basales normales en el hemograma al inicio del tratamiento descensos de hemoglobina < 110 g/L; plaquetas < 125 x 10⁹/L; leucocitos < 2.5 x 10⁹/L; neutrófilos < 1.3 x 10⁹/L; 2) para pacientes con valores basales anormales en el hemograma: descensos de la hemoglobina o cifra de plaquetas < 75% de los valores basales y descensos de la cifra de leucocitos y neutrófilos < 50% de los valores basales. Se revisó historia clínica de los pacientes con cambios sustancialmente anormales en los controles hematológicos a fin de atribuir o descartar la influencia sobre los mismos de otros factores diferentes al linezolid.

Resultados: En 31 pacientes de la muestra inicial de 59 no se realizaron hemogramas de control según recomendaciones ficha técnica, por lo que tuvieron que ser excluidos del estudio. Se debe destacar que el 82% de los pacientes estudiados presentaban anemia al inicio del tratamiento (23 de 28), mientras que presentaban valores normales al resto de parámetros hematológicos estudiados. En 5 pacientes (5/28, 18%) se detectaron efectos adversos hematológicos atribuidos al tratamiento prolongado con linezolid: un caso de anemia (a la cuarta semana), dos casos de plaquetopenia y otros dos de neutropenia (a la tercera semana). Todos los pacientes con efectos adversos presentaban valores normales en el hemograma al inicio del tratamiento.

Conclusiones: En un porcentaje importante no se realizó el seguimiento hematólogo recomendado. Se detectaron 5 casos de efectos hematológicos atribuidos al tratamiento en uso prolongado, todos en pacientes con valores normales al inicio del tratamiento.

Índice de autores

- A. Abad PO-352
L. Abad CO-052, CO-063, PO-039, PO-311
L. Abad-Franch CO-110, CO-112, CO-113
E. Abadía Pb-167
M. Abáigar CO-099
E. Abella CO-064, CO-081, PO-211, PO-215, PO-320, PO-377, Pb-104
L. Abenoza PO-167, PO-123
M. Abio PO-014, PO-093, PO-101, PO-103, PO-119, PO-120, PO-201, PO-353, Pb-037, Pb-100
M. Abio Calvete PO-016, PO-051, PO-104, PO-356, PO-367, PO-342, PO-351, Pb-044, Pb-063, Pb-078, Pb-106, Pb-113, Pb-172, Pb-180, Pb-196, Pb-197, Pb-198
G. Abizanda CO-047
G. Abreu PO-003
M.ª Abreu González Pb-116
P. Abrisqueta CO-079
P. Abrisqueta PO-203
N. Acedo PO-161, PO-162A
M.A. Achaerandio López PO-359, Pb-211
D. Acuña-Castroviejo PO-024
V. Ademà PO-307
V. Afonso Pb-030
X. Agirre CO-047
B. Aguado PO-131, PO-248, Pb-121, Pb-122
L. Aguado PO-096
S. Agudo CO-117
D. Aguiar Pb-091
G. Aguilar CO-120
J.L. Aguilar CO-006
M. Aguilar CO-115, Pb-155
R. Aguinaco PO-037, PO-218, PO-376
A. Aguirre PO-075, PO-078, Pb-036
B. Aguirrezabal PO-359, Pb-211
S. Aladrén PO-372
C. Aláez CO-020, Pb-145
S. Alamillo Pb-145
J.M. Álamo Pb-155
C.E. Alarcón Gil PO-153
S. Alardeen Pb-174
E. Alba Pb-008
M. Albajar PO-147
L. Albelo PO-233, PO-386, Pb-013, Pb-077, Pb-205
L. Albelo PO-245, PO-290
I. Alberca CO-085
E. Albizua CO-100, PO-172
C. Albo PO-071, PO-076, Pb-057
E. Alborch CO-057
M. Albors Pb-035
A. Alcalá PO-072, PO-141, PO-157, PO-369, PO-310, Pb-083
M.I. Alcalá Pb-147
A. Alcalá Muñoz PO-031, PO-199, PO-250, PO-279, Pb-094, Pb-114, Pb-179
M. Alcalá Peña PO-168, Pb-151
M.M. Alcalá Peña PO-323
A. Alcalá-Muñoz PO-031
M.J. Alcalde PO-090
M.ªJ. Alcaraz García PO-309
M. Alcoceba CO-095, PO-330
M. Alcocer Pb-156
A. Alegre CO-073, CO-077, CO-117, PO-131, PO-248, Pb-121, Pb-122
A. Alegre PO-385
J. Alejo García Bautista Pb-002
M.C. Alessi CO-089
A. Alfonso PO-054
P. Alfonso PO-298, PO-303, PO-375, Pb-188, Pb-195
M. Alfonso Pérez CO-082
P. Alfonso PO-298
M.ªD. Aliste PO-224
A. Alkorta PO-075, PO-078
L. Allende PO-280
F. Almagro PO-141, PO-369
M. Almagro PO-235, PO-256, PO-285
M. Almagro S. de la Puerta Pb-137
F. Almagro Torres PO-199, PO-250, PO-279, PO-031, Pb-094, Pb-114, Pb-179
L. Almasy CO-086, CO-087, CO-089
J. Almeida CO-075
J. Almendral PO-118, PO-118
D. Alonso PO-002, PO-006, Pb-193
E. Alonso CO-104, PO-167
J. Alonso PO-179
J.M. Alonso CO-102, PO-219
L.G. Alonso PO-270
N. Alonso CO-062, Pb-011, Pb-016
N. Alonso Pb-076
P. Alonso PO-012
J.J. Alonso Alonso PO-205, PO-221, PO-234, Pb-117
J.M. Alonso Domínguez PO-312, Pb-187
E. Alonso Nogués CO-107
J. Alonso Rodríguez CO-042
A. Alonso Sánchez PO-317
N. Alonso Vence PO-158, Pb-045, Pb-139
G. Alperovich CO-114
A. Altés CO-021, CO-066, PO-382
C. Altisent PO-032, PO-319, PO-322, PO-325, Pb-012
C. Altisent Roca PO-043
I. Álvarez CO-009
M.T. Álvarez PO-285
S. Álvarez Pb-136
Y. Álvarez Pb-108
H. Álvarez Argüelles PO-232
A. Álvarez Larrán PO-211, CO-097, CO-101, PO-164, PO-215, PO-377, Pb-104
A. Álvarez Ríos PO-133, PO-292
M.A. Álvarez Rivas PO-345
M.T. Álvarez Román CO-111, PO-086, PO-094, PO-259
A. Álvarez Salgado PO-360
M. Álvarez de Mon PO-017
S. Álvarez-Fernández CO-004
I. Álvarez-Laderas CO-109
M.R. Álvarez-López PO-393
J. Álvarez-Vázquez PO-076
M. Álvaro PO-116
P. Amantegui Ibarzabal PO-247, PO-378
P. Amat CO-097, CO-118, CO-120, PO-150
A. Amian PO-197, PO-025
M.ªL. Amigo CO-096, CO-108
M.L. Amigo CO-116, PO-073, PO-229, PO-387, PO-388
V. Amigó García PO-185
T. Amselem Pb-171
C. Amunarriz Pb-032, PO-128
E. Amutio PO-146, Pb-026, Pb-027, Pb-031
I. Ancin Pb-031, PO-033
E.J. Andreu PO-127
R. Andreu CO-005, CO-094
M.A. Andreu Costa PO-340
A. Angona CO-097, PO-215, PO-377, Pb-104
J. Anguita PO-048, PO-066, PO-155, PO-226, PO-344, Pb-153
M. Anguita PO-141, PO-235, PO-256, PO-369
M. Anguita Arance Pb-094, PO-199, PO-250, PO-279, PO-031, Pb-114
J. Anguita Velasco PO-354, Pb-176
M.L. Antelo PO-065
M.ªT.R. Antigüedad PO-075, Pb-036
A. Antón CO-030, CO-049, CO-053, CO-060, PO-108, Pb-156
M. Añaños PO-206
V. Aquino PO-178, Pb-070
M. Araiz PO-004, PO-188
S. Arambarri PO-201
L.F. Araujo PO-109, PO-175
E. Arbelo PO-202, Pb-067
J. Arbeteta PO-273, PO-274, Pb-072, Pb-086, Pb-126, Pb-128
C. Arbona PO-150, PO-338
O. Arce Pb-154
M.ªJ. Arcos PO-277
M. Ardanaz CO-094, PO-269, PO-272, Pb-096, Pb-115
L. Arenillas CO-043, CO-084, PO-169
C. Ares PO-071, Pb-057
C. Ares PO-076
B. Argiles Aparicio PO-183
N. Argoitia PO-004, PO-075, PO-078, PO-188, Pb-036
A. Arias Pb-149
J. Arias Pb-023, Pb-029, Pb-095
E.G. Arias Salgado CO-111, PO-086, PO-094, PO-137, PO-259
E. Arijá García Pb-062, Pb-020
E. Arijá Sánchez Pb-079
T. Arimendi Sánchez Pb-161
M. Ariza PO-174
F. Arméstar Pb-210
M. Arnán PO-206, PO-058
M. Arnar PO-146
J.I. Arrostegui PO-029, PO-239
E. Arranz PO-162A, Pb-081, Pb-145
R. Arranz CO-020
V. Arrarte PO-027
M.C. Arratibel PO-188
E. Arrieta Pb-156
R. Arrieta PO-067, PO-068
E. Arroyo Pb-083
J.L. Arroyo PO-128, Pb-032
A. Arruga PO-230, PO-118, Pb-136
M.T. Artola PO-075, PO-078, Pb-036
E. Askari PO-082, PO-091, PO-112, PO-116
J. Astermark PO-028
P. Astier PO-367
F. Ataúlfo González PO-022, PO-023, PO-018, PO-019
J.A. Atutxa Pb-154
A. Avaria Navalón Pb-025
C. Avellaneda CO-031
A. Aventín PO-313, PO-327
P. Avilés CO-004
C. Avivar Oyonarte Pb-001, Pb-002
R. Ayala CO-100, PO-172, PO-176, PO-271, PO-312, Pb-052
J. Ayats CO-043, CO-051, PO-319, Pb-012
R. Ayats PO-164
M. Aymerich CO-079
M.S. Ayuso PO-137
G. Azaceta PO-241
J.A. Aznar CO-052, CO-054, CO-110, CO-112, CO-113, CO-114, PO-039, PO-087, PO-113, PO-366, PO-368, PO-389, Pb-017, Pb-041
M. Aznar PO-227
J.A. Aznar Lucena PO-043
S. Aznarez PO-298
C. Baca PO-206
I. Badell CO-012, CO-065, CO-066, PO-074
N. Baena PO-262
A. Baez CO-009
M. Baiget CO-021, CO-066
A. Bailén CO-092, CO-096, PO-235, PO-256, Pb-127
R. Bajo Pb-011, Pb-076
R. Bajo Gómez PO-173
A. Balanzategui PO-330

| | | | | | | | |
|-------------------------|---|-----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------------|--|
| M. Balbín | PO-324 | A. Beltrán Núñez | CO-082 | S. Blankenberg | CO-089 | M.J. Bustos Medina | PO-236 |
| I. Balda | CO-112, CO-114, PO-090, Pb-040 | M. Belzunce | PO-097 | J. Blanquer | CO-120 | N. Butta | CO-111, PO-086, PO-094, PO-137, PO-259 |
| A. Balerdi | Pb-026, Pb-027, Pb-031, PO-033 | M. Benedito | CO-123, PO-175 | M. Blanquer | PO-069 | A. Buyo | Pb-175 |
| C. Ballano | PO-377 | P. Beneit | PO-027, PO-079, PO-083, Pb-167 | C. Blas | PO-116 | W. C Jackson | Pb-083 |
| E. Ballester | CO-002, CO-048 | C. Benet | CO-014, PO-185 | B. Blázquez | Pb-154 | D. Caballero | CO-019, CO-024, CO-119, PO-077 |
| S. Ballester | PO-332 | M.J. Bengochea | PO-085 | C. Blázquez | Pb-047, Pb-090 | G. Caballero | PO-201 |
| J. Ballesteros | PO-157, Pb-088 | E. Bengoetxea | PO-075, PO-078, Pb-036 | A. Blesa Sierra | PO-173 | M. Caballero | Pb-058, Pb-125 |
| M. Ballesteros | PO-020, PO-151, PO-155 | E. Benítez | PO-076 | P. Bobadilla González | Pb-076 | M.D. Caballero | Pb-021, Pb-088 |
| C. Ballestin | PO-172 | L. Benito | PO-270 | N. Bohdan | PO-099, PO-108 | T. Caballero Velázquez | CO-002, CO-008, CO-042, CO-048, PO-380 |
| P. Balsalobre | CO-010, CO-067, PO-048, PO-049, PO-061, PO-066, PO-155, PO-226 | R. Benito | CO-099 | F. Boix-Giner | PO-393 | C. Caballo | CO-038, PO-136 |
| M.T. Baños Canales | CO-041 | L. Benlloch | CO-094, CO-096 | E. Bolaños | CO-124, CO-126, PO-013, PO-023 | C.C. Caballo | CO-056 |
| J. Barado | Pb-154 | T. Bennett | PO-157 | J.M. Bolarín-Guillén | PO-393 | B. Cabanas | PO-071 |
| P. Barba | PO-057 | T.A. Bennett | Pb-083 | P. Bolufer | CO-001, CO-044, CO-061, PO-260 | B. Cabanas López de Vergara | PO-286 |
| A. Barberá | PO-336 | C. Bento | CO-034, PO-001, PO-003, PO-006, PO-163, PO-166, Pb-061 | E. Bonafonte | PO-100, PO-241, Pb-049, Pb-119, Pb-178 | V. Cabañas Perianes | PO-069, PO-243, PO-010, PO-117, Pb-101 |
| I. Barbosa | Pb-024 | L. Bento | PO-048, PO-151, PO-155, PO-226, PO-344, Pb-153 | S. Bonanad | CO-094, PO-186, PO-263 | A. Cabello | Pb-030 |
| J. Barbot | PO-306 | L. Bento de Miguel | PO-354, PO-030 | J. Bonastre | PO-111 | P. Cabello | Pb-157 |
| P. Bárcena | CO-103 | M. Berenguer | Pb-101 | C. Boqué | PO-167, PO-171, PO-206 | M. Cabero | CO-035 |
| D. Bardán | PO-088, PO-258, PO-276, Pb-043, Pb-127 | M. Berenguer Piqueras | PO-243, PO-010 | R. Borace | PO-024 | M.A. Cabero | CO-125, PO-009 |
| A. Bárez | CO-118 | J. Bergua | CO-005, PO-085, PO-277 | L. Bordejé | Pb-210 | M. Cabezón | PO-171, PO-200, PO-315 |
| J. Bargay | CO-019, CO-024, CO-077, CO-092, Pb-018, Pb-065, Pb-109, Pb-186 | N. Beridze | Pb-079 | Á. Borque | PO-342, PO-350, PO-351, PO-358 | M.J. Cabrejas | CO-035 |
| J. Bargay | PO-143, PO-146 | A. Bermejo | CO-104 | J. Borrás | PO-143, Pb-018 | C. Cabrera | PO-277 |
| J. Baro | PO-055, PO-147 | N. Bermejo | PO-085, PO-277, Pb-016 | R. Borrás | CO-120 | J.R. Cabrera | PO-280 |
| E. Barragán | CO-001, CO-044, CO-095, PO-260, CO-061 | A. Bermúdez | CO-072, PO-046, PO-053, PO-055, PO-147, PO-213, PO-214 | C. Borrell | Pb-140 | N. Cabrera | CO-054 |
| R. Barreira | CO-034, PO-295, PO-297 | A. Bermúdez Rodríguez | PO-128 | M. Borrell | CO-050, PO-040, PO-187 | R. Cabrera | CO-035, CO-125, PO-009 |
| J.G. Barreiro García | PO-221, PO-234 | C. Bermudo Guitarte | PO-301, Pb-118, Pb-120 | F. Bosa | PO-192 | J. Cabrera Riande | PO-286 |
| S. Barrena | CO-103 | F. Bermudo Guitarte | Pb-166, Pb-170 | A. Bosch | PO-069 | G. Caetano | PO-001, PO-163, PO-166, Pb-061 |
| J. Barrenetxe | PO-097 | J. Bernabeu | PO-027, PO-079, PO-083, Pb-167 | F. Bosch | CO-079, PO-203, PO-227, PO-314, Pb-108 | G.C. Caetano | Pb-112 |
| C. Barrenetxea | CO-118, PO-064, Pb-012 | E. Bernal | PO-346 | J.M. Bosch | CO-104, PO-015, Pb-058, Pb-125 | M. Calabuig | CO-120, PO-150 |
| S. Barrio | CO-100, PO-172, PO-271 | R. Bernal | Pb-146, Pb-158, Pb-159 | M.A. Bosch | Pb-164 | M. Calafell | PO-291 |
| M. Barrios | CO-005, PO-072, PO-168 | T. Bernal | CO-064, CO-092, CO-093, CO-094, CO-096, PO-263, PO-267, PO-324 | C. Botella | Pb-167 | R. Calafell | PO-291 |
| M. Barrios García | PO-212 | A. Bernal-Vicente | CO-098, PO-190 | R. Bouabdallah | CO-019 | M.J. Calasanz | CO-047 |
| M. Barrios Suvelza | PO-246, Pb-116 | Á. Bernardo | PO-316 | M. Bourgeois García | PO-204, Pb-074, Pb-075, Pb-089, Pb-144 | J. Calavia | PO-272 |
| M. Basora | CO-038 | A. Bernardo Gutiérrez | PO-140, Pb-003 | D. Bravo | CO-120 | M. Calbacho | CO-102, PO-165, PO-170, PO-216, PO-219, PO-278, PO-312, PO-026 |
| P. Bastida | Pb-051 | S. Bernet | PO-267 | A. Braza Boils | PO-105, PO-135, PO-134 | C. Calderón | PO-007, PO-089, PO-144, PO-265, PO-268, Pb-185 |
| M. Bastos Oreiro | PO-068 | E. Berntorp | PO-028 | J. Breña | Pb-030 | C. Calderón Cabrera | PO-132, Pb-055 |
| A. Batlle | CO-104, PO-046, PO-147, PO-213, PO-214 | R. Berruete | Pb-010, Pb-204 | P. Brice | CO-019 | M.A. Calero | PO-254, Pb-060, Pb-081 |
| J. Batlle | PO-044, CO-112, Pb-035 | M.J. Berruelo | PO-208 | J.G. Briñón | CO-070, CO-071 | C. Calle | CO-073, PO-160, PO-177, PO-236 |
| M. Batlle | PO-056, PO-058, PO-059, PO-200, PO-251, CO-118, Pb-102, Pb-174, Pb-210 | J. Berruga | Pb-134 | J. Briones | CO-019, CO-024, PO-057, PO-284 | M. Callejas | CO-118, PO-017, PO-179, PO-198, PO-254, Pb-060, Pb-068, Pb-081 |
| T. Baumann | CO-079 | J. Berruga | Pb-207 | A. Briones Gómez | Pb-110, Pb-111 | M.*J. Calmuntia Asencio | PO-047 |
| G. Bautista | CO-035, CO-125, PO-009, PO-160, PO-177, PO-280 | R.M. Bertina | CO-025 | G. Brito | PO-162B | C. Calvo | CO-063 |
| B. Becerro de Bengoa | PO-161, PO-162A | J. Besalduch | CO-077, Pb-015, PO-036, PO-146, PO-267, PO-370, PO-357 | M. Brito | PO-175 | J.M. Calvo | PO-208, PO-385 |
| J.L. Bedini | PO-293 | C. Besses | CO-081, CO-097, CO-101, PO-164, PO-169, PO-211, PO-215, Pb-104 | M.L. Brito | PO-232, Pb-073 | X. Calvo | CO-006 |
| D. Belada | CO-019 | C. Besses | PO-222, PO-377 | M. Briz | PO-196 | J.M. Calvo Villas | CO-073, Pb-091, CO-121, PO-008, PO-015, PO-154, PO-162B, Pb-087 |
| M. Belkaid | Pb-149 | A. Biedma | Pb-134, Pb-207 | C. Brocal | PO-027, PO-079, PO-083 | C. Calzón | PO-240, PO-045 |
| C. Bellas | PO-280 | M. Bini-Antunes | PO-306 | R. Brugués | PO-293, Pb-141 | C. Cámara | PO-131 |
| J.L. Bello | CO-024, PO-158, Pb-045, Pb-097, Pb-099, Pb-139 | R. Bitaubé | Pb-133 | S. Brunet | CO-062, CO-064, CO-092, PO-057, PO-284, Pb-135 | I. Camarón Echeandia | PO-269 |
| M.S. Bello López | PO-224 | J. Blade | CO-074, CO-078, CO-075, CO-077, PO-239, PO-330, Pb-141 | I. Buño | CO-010, CO-067, PO-049, PO-066, PO-155, PO-334, Pb-148, Pb-153 | F. Cambien | CO-089 |
| B. Bellosillo | CO-081, CO-097, CO-101, PO-222, PO-307 | M.J. Blanchard | PO-165, PO-170, Pb-105 | E. Bureo | CO-063 | N. Camino | PO-075, PO-078, Pb-036, PO-004, PO-188 |
| J. Beltrán | CO-038 | B. Blanco | CO-008, CO-048, CO-071, CO-091, PO-050, PO-380 | C. Burgaleta | PO-017, PO-160, PO-164, PO-179, PO-198, PO-254, Pb-060, Pb-068, Pb-081 | M. Camos | Pb-010, Pb-201, Pb-204 |
| J.M.* Beltrán | CO-093 | J. Blanco | CO-075, PO-102, CO-071, PO-126 | M.C. Burgaleta | Pb-060 | F.J. Campano | Pb-016 |
| L. Beltrán | Pb-185 | | | M.C. Burguete | CO-057 | C. Campàs | CO-081 |
| P. Beltrán | CO-035, CO-125, PO-009 | | | M.J. Bustos | Pb-117, Pb-156 | A. Campeny | PO-275, PO-289, PO-303, Pb-038, Pb-039, Pb-131 |
| J.M. Beltrán de Heredia | Pb-154 | | | | | J.A. Campillo-Marquina | PO-393 |
| | | | | | | C. Campo | PO-156, Pb-033, Pb-091 |

| | | | | | | | |
|----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|---|--------------------------|---|
| E. Campo | CO-022, CO-079, CO-080, CO-083, CO-084, Pb-149 | M. Casanova | PO-235, PO-256 | J. Clavel | Pb-017 | M. Covas | Pb-186 |
| T. Campo Varela | Pb-054 | P. Casaña | CO-054 | F. Climent | PO-167, PO-206, PO-209, PO-220, Pb-098 | M.D. Crespo | PO-386 |
| A. Campos | PO-115, PO-181, PO-191, PO-252, PO-264, PO-305, Pb-050, Pb-069, Pb-071 | J. Casaño | CO-106, PO-145, PO-149 | D. Cobos | PO-362 | E. Crusoe | Pb-021 |
| R. Campos | PO-107 | D. Casas | Pb-147 | J. Coín | PO-041, PO-042, PO-363, Pb-005, Pb-046 | F. Cruz González | PO-380 |
| A. Campos Garrigues | PO-335 | A. Cascales | PO-346, Pb-168 | E. Colado | CO-004, CO-040, PO-324 | M. Cuadrado | PO-161, PO-162A |
| M. Canales | CO-077, PO-067, CO-024, CO-072 | M. Casellas | PO-095 | E. Colado Varela | CO-107, PO-153 | C. Cuartero | Pb-187 |
| M. Canaro | PO-036, PO-370, Pb-015 | A. Cases | CO-056 | I. Coll | CO-050, PO-040, PO-058, PO-242, Pb-102 | R. Cuello García | PO-204 |
| F. Candel | CO-049, CO-053 | V. Castaño | PO-208 | M. Collado | CO-102, PO-114, PO-184, PO-219, PO-312, PO-333 | J. Cuesta | PO-342, PO-351 |
| M.J. Candela | PO-346, PO-348 | M. Castelló-Ruiz | CO-057 | D. Colomer | PO-334 | M.A. Cuesta | Pb-046 |
| M. Candelas | PO-172 | X. Castells | PO-377 | R. Colomer | PO-391 | C. Cuesta Mateos | CO-082 |
| J. Cannata | CO-117, CO-020 | R. Castellort Escaler | Pb-142, Pb-143 | L. Colomo | CO-022, CO-080, CO-084, CO-083 | B. Cuevas | CO-050 |
| H. Cano | Pb-084 | J. Castellví | PO-203 | M. Colorado | PO-046, PO-147, PO-213, PO-214, PO-128 | C. Cuevas | CO-004 |
| M.J. Cano | PO-346 | C. Castilla | PO-229, PO-387 | E. Conde | CO-077, PO-046, PO-061, PO-147, PO-213, PO-214 | N. Curto | PO-017, Pb-060 |
| N. Cano | Pb-205 | C. Castilla Llorente | PO-073 | N. Conde | Pb-010 | J. Dalmau | Pb-188 |
| J. Cano Nieto | PO-193 | A. Castillo | CO-116 | J. Conde Caballero | Pb-053 | J.L. Dapena | PO-029, Pb-051 |
| M.C. Cánovas | Pb-168 | C. Castro | PO-311 | N. Conde Cuevas | Pb-201 | M.A. Dasi Carpio | PO-183 |
| A. Cánovas Fernández | Pb-117, PO-205, PO-221, PO-234 | N. Castro | PO-363 | E. Condom | PO-167 | A. de Andrés | Pb-023, Pb-029, Pb-095 |
| A. Cantalapiedra | PO-052, PO-142, Pb-053 | R. Castro | CO-118, PO-271 | V. Conesa | Pb-155 | F. de Arriba | CO-074, CO-075, CO-078, PO-073, PO-159, PO-229, PO-385, PO-387, PO-388 |
| R. Cantón | Pb-187 | N. Castro Quismondo | Pb-052, Pb-080 | P. Conesa-Zamora | PO-317 | J.M. de Blas Orlando | CO-039, PO-292, PO-294 |
| A. Canut Blasco | Pb-211 | A.J. Castro-Gómez | Pb-085 | A. Contento | PO-168, PO-072, PO-323, Pb-151 | C. de Cos Höhr | PO-121, PO-194 |
| V. Cañas | Pb-171 | A. Catala | Pb-010, Pb-059, Pb-129 Pb-204, Pb-201 | J. Contesti | PO-240, CO-040, PO-045, Pb-020, Pb-062, Pb-079 | I. de Diego | CO-014, PO-327 |
| C. Cañete-Campos | PO-380 | C. Cava | PO-266 | M.T. Contreras | PO-113, PO-389 | E. de Diego Vázquez | Pb-200 |
| G. Cañigral | Pb-017 | L. Caveda | PO-157, Pb-083 | A. Corbacho | Pb-011, Pb-076 | M. de Frías | CO-081 |
| C. Cañizo | PO-050 | A. Cejador | PO-381 | A. Corbacho Hernández | PO-173 | A. de Haro | PO-346 |
| I. Caparrós | PO-115, PO-191 | Y. Cendón | PO-286 | I. Córdoba | CO-094, CO-119, PO-077 | B. de Heredia | PO-164 |
| M. Carbajales | PO-240 | I. Centeno | PO-324 | I. Córdoba Franco | CO-096 | E. de la Banda | PO-167 |
| F. Carbonell | CO-094, Pb-085 | M. Cerdá | PO-115, PO-191, PO-361, Pb-071 | L. Córdón | PO-070 | R. de la Cámara | CO-117 |
| E. Carceller Tejedor | PO-350, PO-358 | J. Cerezo-Manchado | CO-116, PO-073 | O. Cores | CO-119 | F. de la Cerda | PO-346 |
| L. Cardeñoso | CO-117 | P. Cerezuela | CO-031, Pb-193 | R.M. Cornudella | CO-100 | F. de la Cruz | CO-115, PO-283, PO-285, Pb-193, CO-118, PO-208 |
| R. Cardesa | CO-009, CO-115 | C. Cerrato | CO-003, CO-011, CO-068, CO-069, CO-106, PO-062, PO-063, PO-145, PO-149 | J. Coronado | CO-125 | A. de la Fuente | PO-208, PO-223, PO-225, Pb-048, Pb-092, Pb-093, Pb-087, Pb-093 |
| R. Cardesa | PO-002 | J. Cervera | CO-001, CO-044, CO-061, PO-260 | J. Corral | CO-018, CO-028, CO-029, CO-030, CO-049, CO-053, CO-085, CO-090, CO-098, PO-099, PO-108 | I. de la Fuente Graciani | PO-228 |
| T. Cardesa | CO-084 | M. Cervera | PO-037, PO-169, PO-218, PO-376 | M. Corral | Pb-021, CO-042 | F. de la Fuente-Gonzalo | CO-124 CO-126, PO-023 |
| R. Cardesa Cabrera | PO-341 | C. Cerveró | Pb-156 | F. Corrales | CO-028 | S. de la Iglesia | CO-032, CO-033, CO-045 |
| P. Cardona Portela | PO-123 | J. Cesar | PO-038, PO-114, PO-184 | I. Corrales | CO-051, PO-319, PO-322 | S. de la Iglesia | CO-121 |
| M. Carmona | CO-009, PO-002, PO-178, PO-265, PO-268, Pb-070, Pb-146, Pb-158, Pb-159, Pb-185, Pb-193 | P. Céspedes | PO-190 | M.ªÁ. Correa | PO-355 | R. de la Llana | CO-122 |
| M. Carmona González | CO-039, PO-294, PO-132, PO-292 | A. Chabas | PO-375 | J.R. Corte Buelga | PO-140 | C. de la Mata | Pb-209, PO-384 |
| F. Carnicero | PO-085, PO-146, PO-277 | A. Chacón | PO-025, PO-197 | C. Cortés | PO-201 | M.E. de la Morena Barrio | PO-108, CO-030, PO-099 |
| S. Carrancio | CO-008, CO-070, CO-071, CO-091, PO-050, PO-126, PO-129 | M. Chávarri | PO-190 | M.ªT. Cortés | Pb-175, PO-014, PO-353 | Y. de la Rosa Mordán | Pb-080 |
| S. Carrancio | PO-380 | X. Chen | CO-004 | M. Cortés Sansa | Pb-007 | A.R. de la Rúa | PO-067, PO-086, PO-094, PO-259 |
| C. Carranza | PO-008 | E. Chica | PO-270 | B. Cortina | CO-015, CO-016, CO-058, PO-138, CO-057 | J. de la Rubia | CO-075 |
| M. Carrasco | PO-040 | C. Chillón | PO-324, CO-095, PO-330, Pb-156 | V. Cortina | PO-370, Pb-015 | K. de la Rubia | PO-385 |
| M.ªD. Carrera Merino | PO-185 | M. Chirivella | PO-105, PO-134, PO-135 | G. Cossio | PO-024 | J. de la Rubia Comos | Pb-025 |
| A. Carrero González | PO-343 | M.D. Chirlaque | PO-159 | D. Costa | CO-094, PO-321, PO-333, Pb-149 | J. de la Serna | CO-094, CO-118, PO-064, Pb-188 |
| F. Carretero | PO-092, PO-151, PO-155, PO-344, Pb-153, PO-354, Pb-176, PO-030 | M.T. Cibeira | PO-239 | E. Costa | CO-120 | S. de la Torre | PO-115, PO-191, Pb-008 |
| A. Carrillo | PO-387, PO-388 | A. Cid | PO-032, PO-087, PO-113, CO-049, CO-052, CO-053, CO-054, CO-110, PO-039, PO-366, PO-368, PO-389, Pb-017, Pb-041 | J. Costa Pinto | PO-044 | A. de Laiglesia | CO-035, CO-125, PO-280 |
| E. Carrillo Cruz | Pb-054 | B. Cidoncha | PO-034, PO-202, Pb-067 | B. Costan | CO-001, CO-061, PO-260 | N. de las Heras | CO-075, CO-095 |
| A. Carrió | PO-333, Pb-149 | M.J. Ciria | PO-381 | L. Costilla | PO-014, PO-093, PO-103, PO-120, PO-342, PO-351, PO-371, Pb-132 | M.A. de las Nieves | Pb-171, PO-288 |
| R. Carrión | CO-072 | V. Ciria | CO-023 | L. Costilla Barriga | PO-374, Pb-113 | A. de Martino | CO-047 |
| A. Carrocera Cabal | PO-360 | A. Cisneros | PO-200 | L. Cotiñas Villazón | PO-045 | D. de Miguel Llorente | CO-092, PO-236, PO-263, PO-274, PO-267, PO-273, |
| I. Carvalhais | PO-003 | L. Ciudad | CO-048 | M. Coucelo | CO-123, PO-163, PO-166, Pb-061 | R. de Oña | Pb-072, Pb-086, Pb-126, Pb-128 |
| C. Carvalho | Pb-024 | A. Cladera | PO-143, PO-208, Pb-018, Pb-065, Pb-109, Pb-186 | J.M. Couselo | CO-065 | M. de Mora Marín | PO-193 |
| E. Casado | Pb-016 | V. Clapés | PO-206 | C. Couto | PO-182 | R. de Oña | Pb-092 |
| F. Casado | Pb-200 | R. Claret | Pb-164 | C. Couto Caro | Pb-133, Pb-152 | J.M.ª de Pablos | PO-024 |
| J.A. Casado | Pb-160 | M.A. Clari | CO-120 | | | P. de Pablos | PO-326 |
| L.F. Casado | PO-160, PO-161, PO-162A, PO-177, PO-236, PO-285, Pb-117 | N. Claros | CO-035, CO-125, PO-009 | | | | |
| I. Casado Fariñas | Pb-161 | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|--|-----------------------|---|----------------------------------|---|----------------------------------|--|
| F. Ferrando | CO-018, CO-085, PO-087, PO-113, PO-366, PO-368, PO-389, Pb-041 | E. Gainza | CO-022, CO-083, CO-084 | N. García Barberá | CO-018, CO-028, CO-090 | L. García Sanchis | CO-097, PO-338 |
| M. Ferrando | CO-085 | A.M. Galán | CO-038, PO-136, PO-168, PO-235, PO-256 | J. García Bautista | PO-382, Pb-001 | R. García Sanz | CO-046, CO-074, CO-078, CO-095, PO-255, PO-330 |
| J. Ferreira | CO-034, PO-297 | T. Galego | PO-381 | M.A. García Bello | CO-045, PO-310, PO-154 | J. García Suárez | PO-017, PO-179, PO-198, PO-254, Pb-060, Pb-068, Pb-081 |
| J.J. Ferreira | PO-075, PO-078, Pb-036 | J. Galende | PO-244 | A.M. ^a García Bellón | PO-193 | J. García Talavera | PO-015, Pb-030 |
| A. Ferrer | CO-081, PO-222, PO-307, PO-320, Pb-104 | F. Galera Martín | PO-323 | D. García Belmonte | CO-005, PO-118, PO-230, Pb-136 | F.J. García Torrado | PO-133 |
| E. Ferrer | CO-098, PO-159, Pb-168 | I. Galindo | PO-068 | M.J. García Blanco | PO-085, PO-318, PO-328 | J.A. García Vela | PO-270 |
| G. Ferrer | CO-023 | A. Gallardo | PO-257 | I. García Cabrera | PO-139, PO-384, Pb-137 | M.J. García Velloso | PO-210 |
| J. Ferrer | PO-192 | A.I. Gallardo | PO-088, PO-115, PO-191, Pb-008, Pb-043, Pb-071, Pb-151 | F. García Candel | Pb-101, PO-117 | J.C. García Zueco | Pb-180, Pb-196, Pb-197, Pb-198 |
| R. Ferrer | PO-352 | D. Gallardo | PO-058, PO-171, PO-242, Pb-102 | L. García Cañamaque | PO-230 | J.C. García Zueco | PO-374, Pb-100, Pb-132 |
| S. Ferrer | CO-024 | M. Gallardo | CO-100, PO-172, PO-271 | J.M. García Castellano | CO-106, PO-062 | S. Gardella | CO-019, CO-024, PO-242, Pb-102 |
| C. Ferrer Chaves | Pb-138 | A.I. Gallardo Morillo | PO-335 | T. García Cerecedo | PO-231, Pb-129 | N. Garitaonandia | PO-348 |
| A. Ferrero | PO-231, Pb-129 | M. Gallart Blanco | PO-302 | A. García de Coca | CO-075, PO-204, Pb-075, Pb-089 | A. Garrido | PO-284, PO-327, Pb-135 |
| S. Ferrero | Pb-035 | C. Gallego | CO-007 | J.A. García de Jalón | CO-047, PO-350, PO-358 | P. Garrido | CO-099, CO-122 |
| A. Ferrero Campos | PO-302 | P. Gallego | PO-159 | J.L. García de Veas | Pb-118, Pb-120, PO-301 | R. Garrido | PO-146 |
| G. Ferret | PO-242 | C. Gallegos | PO-014, PO-093, PO-103, PO-120, PO-371 | R. García Delgado | CO-092, PO-146, PO-181, PO-191, PO-264 PO-267, PO-305, Pb-050, Pb-069, Pb-071 | R. Garrido | PO-287 |
| M. ^a T. Ferro | Pb-157 | C. Gallegos LLerena | PO-374 Pb-113 | J.A. García Erce | PO-101, PO-342, PO-350, PO-351, PO-353, PO-356, PO-358, Pb-044, Pb-063, Pb-106, Pb-172 | S. Garrido Jiménez | Pb-179 |
| M.D. Ferro | Pb-171, Pb-160 | C.M. Galmarini | CO-004 | R. García Fanjul | PO-360 | R. Garrido Ruiz | PO-121, PO-194, PO-349 |
| P. Feugier | CO-019 | B. Galmés | PO-036, PO-370, Pb-015 | S. García Fernández | PO-005 | S. Garzón | PO-060, PO-107, Pb-028, Pb-047, Pb-090, Pb-184 |
| T. Fidalgo | PO-035, PO-084, PO-109 | G. Galo | CO-118 | J. García Frade | CO-024, PO-052, PO-142, PO-102, PO-110, PO-285, Pb-014, Pb-053 | A. Gascón | CO-001, PO-070, PO-260 |
| A. Figuera | CO-117, Pb-034 | A.B. Galván | CO-043, PO-320 | E. García Galloway | Pb-157 | A. Gascón Buj | Pb-025 |
| A. Figueredo | PO-202, Pb-067, Pb-188 | C. Gámez | PO-206 | A. García Gómez | CO-076 | F. Gascón Luna | Pb-166, Pb-170 |
| X. Filella | PO-239 | M. Gamo | PO-017 | A. García Guiñón | Pb-129 | M. ^a L. Gaspar | Pb-140 |
| R. Fisac Herrero | PO-047 | J. Ganoso | Pb-148 | V. García Gutiérrez | CO-102, PO-165, PO-170, PO-179, PO-278 | O. Gavín | PO-100 |
| M. ^a P. Fisac Martín | PO-047 | J. Gao | PO-156 | E. García Herra | CO-080 | A. Gaya | CO-023, PO-207, CO-022 |
| F. Flechoso | PO-326 | L. Garate | CO-047 | P. García Izquierdo | CO-111 | I. Gayoso | CO-068, CO-010, CO-067, PO-048, PO-049, PO-061, PO-066, PO-151, PO-155, PO-226 |
| L. Florensa | CO-043, CO-104, PO-169, PO-307, PO-320 | M. Garayoa | CO-004, CO-076, PO-237 | J. García Laraña | CO-077, CO-078, PO-248 | A. Gaztelumendi | PO-337 |
| A. Flores | PO-059, PO-200, PO-336, Pb-174 | M. Garcés Santos | PO-246, Pb-116 | N. García León | CO-117, PO-131, PO-248, PO-347, Pb-034, Pb-121, Pb-122 | E. Gean Molins | Pb-204 |
| J. Flores | CO-103 | A. García | PO-126, PO-203, PO-231, PO-318, PO-328, PO-329, Pb-059, Pb-130, Pb-155 | J.R. García Lozano | CO-109, PO-178, Pb-070 | B. Gel | CO-023 |
| J.L. Flores | Pb-015 | A.M. García | PO-233 | J. García Marco | CO-035, PO-280, Pb-093 | J.L. Gem | PO-211 |
| T. Flores | PO-255, PO-380 | A.S. García | PO-197 | P. García Martín | PO-011, PO-148 | M. Germain | CO-087, CO-089 |
| I. Flores Fernández | PO-246, Pb-116 | C. García | Pb-164 | A. García Mateo | PO-047 | J. Gervás | Pb-195 |
| J. Flores Montero | CO-004 | D. García | Pb-131 | M.V. García Menoyo | Pb-154 | J. Gervas-Arruga | PO-253 |
| F. Floristan | PO-201 | D.K. García | PO-275, PO-304, PO-308 | P. García Miguel | CO-065 | I. Gich | CO-050 |
| M.J. Fobelo | Pb-165 | F. García | CO-031, PO-316, Pb-136 | M. ^a T. García Montes | PO-125, PO-127, PO-130 | C. Gil | CO-040 |
| M. Foncillas | Pb-019, PO-020, Pb-163, Pb-161, Pb-169 | G. García | PO-376 | N. García Muñoz | PO-210, PO-289, Pb-098 | J.J. Gil | PO-198, Pb-060 |
| P. Font | PO-151, PO-155, PO-226, Pb-153 | I. García | PO-057, PO-385, Pb-072, Pb-209 | R. García Muñoz | PO-275, PO-308, Pb-038, Pb-039, Pb-017 | R. Gil | PO-098 |
| E. Fontanes | PO-013, PO-018, PO-019 | J. García | CO-118 | A. García Noblejas | CO-020, CO-117, PO-161, PO-162A | S. Gil | CO-035, PO-280 |
| E. Fontanés | PO-022 | J.C. García | Pb-026 | F. García Pallarols | PO-211, PO-215 | I. Gil Arnáiz | PO-367 |
| J. Fontcuberta | CO-014, CO-018, CO-050, CO-086, CO-087, CO-089, PO-040, PO-187 | J.F. García | Pb-092 | A. García Raso | PO-091, PO-106, PO-318, PO-328, PO-329 | M. ^a L. Gil Broceño | PO-348 |
| T. Fontela | PO-137 | J.L. García | PO-237, PO-237, PO-249 | B. García Rodríguez | PO-303 | E. Gil Espárraga | PO-277 |
| E. Fontoira | PO-238 | L. García | PO-150, PO-243, Pb-029, Pb-145 | J.C. García Ruiz | PO-033, Pb-027, Pb-031 | J.J. Gil Fernández | PO-017, PO-254, Pb-068 |
| R. Forés | CO-035, CO-125, PO-009, PO-280 | L.I. García | PO-233 | J.M. García Sagredo | Pb-157, Pb-160 | J. Gilabert | PO-105, PO-134, PO-135 |
| G. Fornés Torres | PO-343 | M. García | CO-033, PO-215, PO-222, Pb-104 | R. García Sánchez | CO-073, PO-235, PO-256, PO-191, PO-335, Pb-069 | J.J. Gil-Fernández | PO-179, Pb-081 |
| J. Forteza | PO-224 | M.I. García | CO-119 | E. Giné | CO-022, CO-080, CO-083 | F. Giménez | Pb-011 |
| A. Forteza Coscojuela | PO-357 | M.J. García | CO-064 | | | T. Giménez | PO-037, PO-169, PO-215, PO-218, PO-376 |
| J. Forteza Vila | Pb-097, Pb-099 | N. García | PO-206, PO-209, PO-220 | | | M. ^a J. Giménez López | Pb-001, Pb-002, PO-382 |
| J.L. Forteza Vilas | PO-224 | O. García | CO-064 | | | E. Gimeno | PO-211, PO-215, PO-222, PO-320, PO-377, Pb-104 |
| J. Fraile Bustos | PO-392 | P. García | CO-044, Pb-209 | | | J. Gimeno | PO-356, Pb-106, Pb-172, PO-101, PO-353, |
| L. Francisco | Pb-112 | R. García | CO-005, PO-164, PO-257 | | | | Pb-063, Pb-044 |
| J. Franco | Pb-168 | R. García | PO-263, PO-293, PO-313, Pb-131 | | | | |
| F. Fuentes | PO-327 | T. García | PO-129, Pb-059, Pb-130 | | | | |
| M.A. Fuertes | Pb-049, Pb-119, Pb-178 | Á. García Avello | PO-038, PO-114, PO-184 | | | | |
| S. Fumero | CO-032, CO-033, CO-121, PO-154, PO-156, Pb-033, Pb-082, Pb-091 | C. García Ballesteros | PO-185 | | | | |
| C. Funes-Vera | PO-117 | | | | | | |
| J. Furriol | PO-332 | | | | | | |
| J.R. Furundarena | PO-004, PO-188 | | | | | | |
| J.L. Fuster | CO-060, CO-063 | | | | | | |
| Ó. Fuster | CO-001, CO-044, CO-061, PO-260 | | | | | | |
| F. Gagnon | CO-089 | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--------------------------|--|-----------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|---|
| P. Girado | PO-051, CO-073, CO-093, PO-160, PO-177, PO-201, PO-253, PO-296, PO-298, PO-303, PO-375, PO-381, Pb-037, Pb-044, Pb-085, Pb-177, Pb-188, Pb-189, Pb-195 | M.A. González | Pb-023, Pb-029, Pb-095 | R. Goterris | PO-150, PO-338 | A.I. Heineger | PO-088, Pb-043, PO-041, PO-042, PO-072, PO-168, PO-212, PO-258, PO-276, PO-323, PO-310, PO-363, Pb-005, Pb-046, Pb-127, Pb-151 |
| M. Giralt | CO-103 | M.E. González | PO-240 | J.V. Govantes | Pb-208 | M. Hentrich | CO-062 |
| M. Gironella | PO-203 | M.H. González | CO-060 | I. Granada | PO-171, PO-200, PO-336, Pb-103 | C. Heras | PO-228, Pb-019 |
| A. Godoy | PO-119, PO-353, Pb-100, Pb-132, Pb-087 | M.I. González | Pb-147 | C. Grande | CO-024, CO-062, PO-285, PO-287, Pb-093 | I. Heras | CO-116, PO-073, PO-229, PO-387, PO-388 |
| A. Godoy Molias | Pb-180, PO-356, PO-374, Pb-063, Pb-078, Pb-106, Pb-172, PO-016 | M.R. González | Pb-035 | S. Grande | PO-312 | S. Heras | PO-027 |
| N. Golbano | PO-273, PO-274, Pb-072, Pb-086, Pb-126, Pb-128 | N. González | PO-002, PO-201 | C. Grande García | Pb-052 | C. Heras Benito | Pb-161, Pb-163, Pb-169, PO-020 |
| A.M. Gómez | CO-063 | O. González | Pb-145 | M. Granell | PO-057, PO-284 | M. Hermosilla | Pb-131, PO-275, PO-289, PO-304, PO-308 |
| C. Gómez | CO-118 | F. González | PO-369 | J. Grau | CO-037, PO-171, PO-200, PO-333 | A. Hernández | PO-152, PO-235, PO-256, Pb-209 |
| D. Gómez | PO-143, Pb-018, Pb-065, Pb-109, Pb-186 | V. González | PO-371 | D. Grinberg | PO-375 | J. Hernández | CO-074, CO-078, PO-203, PO-283, PO-310 |
| I. Gómez | CO-001, CO-044, CO-061, PO-070, PO-260 | V.P. González | PO-101 | J.R. Grifols | PO-059, Pb-174, CO-037, PO-379, Pb-102 | J.A. Hernández | PO-385, Pb-019, PO-271 |
| J.C. Gómez | PO-233, PO-290, PO-386, Pb-013, Pb-077, Pb-117, Pb-205 | Y. González | CO-074, CO-075, CO-078, PO-242, PO-251 | D. Groiss | PO-173, Pb-011, Pb-076 | J.C. Hernández | PO-060, PO-107, Pb-028, Pb-047, Pb-184 |
| K. Gómez | PO-025, PO-197 | E. González Barca | CO-024, PO-206 | J. Groiss | Pb-015 | J.M. Hernández | CO-099 |
| M. Gómez | CO-014, CO-011, CO-097, PO-007, PO-150, PO-186, PO-217, PO-261 | E. González Barca | CO-084, PO-209, PO-220, PO-228, Pb-098 | C. Gual | PO-058 | L. Hernández | Pb-031 |
| P. Gómez | CO-063, CO-065, CO-069, PO-063, PO-074 | G. González Brito | Pb-073, Pb-123, PO-281, Pb-181, Pb-182 | R. Guardia | PO-058 | M. Hernández | Pb-205 |
| S. Gómez | PO-184 | J. González Campos | PO-392, Pb-054 | S. Guasch Vidal | CO-082 | M.T. Hernández | CO-073, CO-075, CO-077, PO-281, Pb-073, Pb-123 |
| T. Gómez | Pb-040 | R. González Conejero | CO-018 | S. Guedes | PO-154, PO-390, Pb-058, Pb-125 | P. Hernández | Pb-083 |
| V. Gómez | CO-094, Pb-121, Pb-122 | G. González de Villambrosia | CO-104, PO-128, PO-214, PO-213 | J. Güell | CO-007 | R. Hernández | PO-201 |
| X. Gomez Arbones | PO-231 | L.M. González del Castillo | PO-192, PO-232, PO-281, Pb-123, Pb-181, Pb-182 | D.N. Guerola Delgado | Pb-074, Pb-075 | R.M. Hernández | CO-056 |
| M. Gómez Calafat | PO-338 | L. González Díaz | PO-041, PO-042 | J.M. Guerra | PO-143, Pb-018, Pb-065, Pb-109, Pb-186 | J.C. Hernández Boluda | CO-097, PO-164 |
| M.*T. Gómez Casares | CO-045, PO-154, PO-156, PO-162B, PO-310 | M.*A. González Enseñat | Pb-204 | L. Guerra | PO-156, Pb-033 | P. Hernández Campo | CO-070, CO-071 |
| J.C. Gómez García | PO-245 | C.R. González Fernández | CO-041 | S. Guerra | PO-242 | E. Hernández Galilea | PO-380 |
| P. Gómez García | PO-345 | C. González García | PO-309 | J.A. Guerrero | CO-028, CO-029 | M.T. Hernández García | Pb-181, Pb-182 |
| V. Gómez García | CO-118 | E. González García | PO-360 | J.M. Guerrero | PO-021 | Á. Hernández Hernández | PO-337 |
| V. Gómez García de Soria | CO-082, CO-096, Pb-034 | L. González García | PO-246, Pb-116 | P. Guevara | CO-035 | M. Hernández Jodra | PO-026 |
| M.J. Gómez Rodríguez | PO-326 | M.E. González García | PO-045, Pb-020, Pb-062, Pb-079 | M. Guibernalde | CO-063 | J.M. Hernández Martín | PO-047 |
| S. Gómez Rojas | PO-038 | I. González Gascón y Marín | PO-030, PO-048, PO-151, PO-226, PO-344, PO-354 | H. Guillén | PO-017, PO-180, PO-198, PO-254, Pb-060, Pb-068, Pb-081 | L. Hernández Nieto | CO-043, PO-164, PO-189, PO-232, Pb-073, Pb-181, Pb-182 |
| M.I. Gómez Roncero | Pb-200 | A.M.* González González | PO-193 | M. Guillén | PO-093, PO-101, PO-119, PO-120, PO-353 | J.A. Hernández Rivas | Pb-161, Pb-163, Pb-169, PO-020, Pb-188, CO-103 |
| M. Gómez Rosa | PO-006, PO-341, Pb-055, Pb-056 | B. González González | PO-281, Pb-073, Pb-123, Pb-181, Pb-182 | M. Guillén Gómez | PO-016, PO-051, PO-104, PO-342, PO-351, PO-356, PO-367, Pb-044, Pb-063, Pb-078, Pb-106, Pb-180, Pb-196, Pb-197, Pb-198, Pb-172 | D. Hernández Romero | CO-013, CO-017 |
| A. Gómez Simón | Pb-168 | I. González Grande | Pb-085 | J. Guinea | Pb-096, Pb-115 | A. Hernández Vidaña | PO-011, PO-139, Pb-137, PO-148 |
| M.J. Gómez Vázquez | PO-340 | A.J. González Huerta | PO-045, Pb-020, Pb-062, Pb-079 | J.M. Guinea | PO-269, PO-272 | A. Hernández | CO-015 |
| J.L. Gómez Villagrán | PO-343 | T.J. González López | PO-255, Pb-021, Pb-088 | B. Gusmao | CO-073 | A. Hernando | CO-007 |
| F. Gomis | PO-070 | A. González Martín | PO-391 | E. Gutiérrez | PO-306 | I. Hernando | PO-382 |
| R. Gomis | CO-055 | T. González Martínez | PO-158 | G. Gutiérrez | PO-291, PO-299, PO-300, PO-321, PO-334 | N. Hernanz | PO-015, Pb-030 |
| A.P. Gonçalo | Pb-024 | B. González Mena | PO-110, PO-142, Pb-053 | M. Gutiérrez | Pb-049, PO-241, Pb-145, Pb-178 | M.M. Herraéz | PO-067 |
| E. Gonçalves | PO-035, PO-084 | B. González Mesones | PO-053, PO-214 | M.L. Gutiérrez | PO-164 | S. Herraéz | PO-046 |
| A.P. Gonsalves | PO-297 | P. González Navarro | Pb-107, Pb-138 | N. Gutiérrez | CO-004, CO-046, CO-074, CO-075, CO-078, PO-237, PO-330 | I. Herraéz | Pb-202 |
| A. González | Pb-164 | C. González Pérez | PO-224 | O. Gutiérrez | PO-052, PO-102 | M.T. Herranz | CO-090 |
| A.J. González | CO-040 | M.S. González Pérez | PO-158, Pb-045, Pb-139 | R. Gutiérrez | PO-182 | M.*J. Herranz | PO-320 |
| A.P. González | CO-040, PO-240 | J.R. González Porras | CO-018, CO-092, CO-094, PO-285 | S. Gutiérrez Cosio | CO-002, CO-008, PO-050, PO-380, CO-048 | N. Herranz | PO-162B |
| B. González | CO-118 | A.P. González Rodríguez | PO-360, Pb-020, Pb-062 | E. Gutiérrez Gamarra | PO-236, PO-364, PO-383, Pb-200 | C. Herrera | PO-062 |
| C. González | PO-100, PO-241, PO-385, Pb-049, Pb-119, Pb-178 | J.D. González San Miguel | PO-154, PO-156, PO-162B, Pb-058, Pb-091, Pb-125 | A. Gutiérrez García | PO-357 | E. Herrera | PO-283 |
| E. González | PO-143, Pb-018, Pb-065, Pb-109, Pb-186 | A. González Serna | CO-105, Pb-084 | G. Gutiérrez García | CO-022, CO-080, CO-083, CO-084 | M. Herrera | PO-015, Pb-030 |
| F.A. González | CO-124, CO-126, PO-008, PO-012, PO-013, PO-021 | P. González Sierra | PO-031, PO-141, PO-199, PO-250, PO-279, Pb-094, Pb-114 | O. Gutiérrez Pérez | PO-110, Pb-053 | M.P. Herrera | PO-275, PO-304, Pb-150 |
| F.J. González | PO-050 | E. González Tamayo | CO-041 | M.J. Gutiérrez Pimentel | PO-095 | P. Herrera | CO-102, PO-165, PO-170, PO-179, Pb-105, Pb-131, Pb-157 |
| I. González | PO-155, Pb-153 | E. González Valentín | CO-012, PO-074 | R. Gutiérrez Tous | PO-098, Pb-152 | T. Herrera | PO-021 |
| J. González | CO-115, PO-144, PO-268, PO-390, Pb-070, Pb-158, Pb-185 | M. González Vicent | CO-012 | I. Guzmán | Pb-171 | C. Herrera Arroyo | CO-003 |
| L. González | CO-004, PO-237 | S. González Villambrosia | PO-147 | A. Hammond | CO-062 | E. Herrera de Pablo | PO-185, Pb-110 |
| M. González | CO-095, CO-099, PO-074, PO-316, PO-324, PO-330, Pb-083 | R. Gonzalo-Daganzo | CO-035 | F. Hanzu | CO-055 | E. Herrera de Pablo Rey | PO-294 |
| | | C. Gorcea | PO-082, PO-106, PO-238 | C. Haro Márquez | PO-133 | | |
| | | J. Gorrochategui | PO-157, Pb-083 | S. Haya | CO-052, CO-110, PO-039, PO-087, PO-113, PO-366, PO-368, PO-389, Pb-041 | | |

| | | | | | | | |
|------------------------|--|----------------------|---|-----------------------|--|---------------------|---|
| A. Herrera Díaz-Aguado | PO-292, PO-294 | A. Jaramillo | PO-195, PO-203, PO-227, PO-314, Pb-108, Pb-191, Pb-199 | F. Lara | PO-131, PO-248, Pb-121, Pb-122 | M. López Duarte | PO-053, PO-074, PO-147 |
| M.P. Herrera Pérez | PO-308 | M.C. Jarilla | PO-236 | P. Laranjeira | CO-103 | E. López Fernández | PO-148 |
| A. Herrera-Díaz-Aguado | PO-006 | E. Jaro Arias | PO-340 | L. Larraz | PO-100 | R. López Ferré | Pb-007 |
| C. Herrero | CO-008, PO-380 | I. Jarque | CO-118, PO-285, PO-287, Pb-140 | R. Lasa | PO-075, PO-078, Pb-036 | P. López Garrido | PO-384, Pb-064 |
| J. Herrero | PO-208 | E. Jensen | CO-103 | Á. Lassaletta | CO-063, CO-118 | A. López Guillermo | CO-019, CO-022, CO-079, CO-080, CO-083, CO-084, PO-130 |
| M. Herrero | PO-129 | A. Jerez | PO-285, Pb-084 | M. Lathrop | CO-089 | N. López Holgado | CO-070, CO-071, PO-125, PO-127, PO-130 |
| S. Herrero | PO-273, Pb-128 | A. Jerez Cayuela | CO-105, CO-108 | A. Latorre | CO-015, CO-016, CO-058, PO-111, PO-138 | J. López Jiménez | CO-072, PO-216, PO-219, Pb-187 |
| M. Herrero Martín | PO-125, PO-127, PO-130 | F. Jiménez | CO-099 | P. Latre | Pb-177, Pb-189 | C.E. López Jorge | CO-045, PO-154, PO-156, PO-310 |
| C. Herrero Sánchez | CO-002, CO-048, PO-050 | A. Jiménez | CO-100, PO-172, PO-334 | E. Lavilla | CO-064, Pb-023, Pb-029, Pb-095 | M. López Leibar | PO-183 |
| A. Hevia Méndez | PO-360 | C. Jiménez | PO-211, Pb-104 | R. Lecumberri | PO-054, PO-095, PO-096, PO-122 | F.J. López Longo | PO-086, PO-094 |
| R. Hinojosa Pérez | PO-133 | F. Jiménez | PO-364 | A. Lemes | CO-032, CO-033, CO-045, PO-015, PO-307, Pb-009, Pb-033, Pb-082, Pb-208 | J.A. López López | PO-031, PO-141, PO-199, PO-250, PO-279, PO-369, Pb-094, Pb-114, Pb-124 |
| K. Hodgson | CO-023 | M. Jiménez | PO-216, PO-312, CO-037, PO-372, Pb-174 | A. León | CO-039, PO-133, Pb-030 | J.L. López Lorenzo | PO-082, PO-108, PO-116, PO-238 |
| D. Hoelzer | CO-062 | R. Jiménez | PO-304, Pb-131, Pb-150 | V. León | PO-201 | M.D. López Lucas | PO-069, Pb-101 |
| C. Hoffmann | CO-062 | S. Jiménez | CO-121, PO-154, PO-156, Pb-009, Pb-033, Pb-091, PO-032 | A. Lerma | PO-081, Pb-042 | A. López Martínez | PO-185, Pb-110, Pb-111 |
| A. Hong | Pb-208 | V. Jiménez | PO-285 | M. Leticia Ribeiro | Pb-061 | P. López Moratalla | PO-139 |
| J.P. Horcajada | PO-377 | M.ªA. Jiménez Alonso | PO-343 | B. Liébana | PO-157 | M.E. López Pavía | Pb-025 |
| A. Hurtado | PO-346 | R. Jiménez Bárcenas | PO-121, PO-194 | J. Linio | PO-372, Pb-174 | R. López Pedrera | CO-090 |
| A. Hurtado | PO-348 | F.J. Jiménez Gonzalo | PO-081, Pb-042 | T. Lirón | PO-357 | M.R. López Pedreira | PO-204 |
| M.J. Hurtado Treviño | Pb-025 | M. Jiménez Rolando | CO-102, PO-165, PO-170, PO-179 | M. Lizuain | PO-075, PO-078, Pb-036 | E. López Pérez | CO-105, CO-108 |
| A. Ibáñez | PO-236, Pb-117 | C. Jiménez Rubio | PO-193 | P. Llamas | PO-080, PO-082, PO-091, PO-106, PO-108, PO-112, PO-116, PO-137, PO-238, PO-282, PO-318, PO-328, PO-329 | C. López Puente | PO-381 |
| F. Ibáñez | PO-085 | A. Jiménez Velasco | PO-072, PO-168, PO-310, PO-323, Pb-151 | M. Llanillo | PO-337 | A. López Rodríguez | PO-346 |
| J. Ibáñez | PO-317, Pb-175 | V. Jiménez Yuste | CO-111, CO-112, CO-114, PO-086, PO-094, PO-259, PO-287 | M. Llanos | Pb-173 | R. López Rodríguez | PO-121, PO-194, PO-349 |
| J.L. Ibáñez | Pb-140 | J.J. Jiménez-Moleón | Pb-209 | D. Llobet | PO-040, PO-187 | G. López Ruano | PO-337 |
| M. Ibáñez | CO-001, CO-044, CO-061, PO-260 | H.E. Johnsen | CO-075 | I. Llombart | PO-251 | M. López Rubio | PO-017, PO-179, PO-198, PO-254, PO-017, Pb-060, Pb-068, Pb-081 |
| J. Ibáñez-García | PO-393 | J.M. Jou | PO-291, PO-299, PO-300 | J.E. Llopis | PO-186 | I. López San Román | PO-273, PO-274, Pb-072, Pb-126, Pb-128 |
| J. Ibarra | Pb-109 | E. Jover | CO-017, PO-124, PO-190 | A. Llorente | CO-064, CO-093, PO-037, PO-218, PO-376, Pb-020, Pb-003 | C. López Santamaría | PO-173, Pb-011, Pb-076 |
| A. Iborra | PO-014, PO-016, PO-051, PO-093, PO-101, PO-103, PO-104, PO-119, PO-120, PO-342, PO-351, PO-353, PO-356, PO-367, Pb-044, Pb-063, Pb-078, Pb-100, Pb-106, Pb-113, Pb-172, Pb-180, Pb-196, Pb-197, Pb-198 | S. Jover | Pb-030 | A. Llort | PO-029, Pb-051 | I. López Vilchez | PO-136 |
| A. Iglesias | Pb-031 | M. Juan | Pb-141 | R. LLuch | PO-185, Pb-110, Pb-111 | O. López Villar | CO-091, CO-096, PO-125, PO-127 |
| R. Iglesias | PO-223, PO-225, Pb-048, Pb-092 | A. Julia | Pb-188, PO-287 | R. Longarón | CO-081 | L. Lorente | CO-059 |
| A. Iglesias del Barrio | PO-118, PO-230, Pb-136 | J. Juncá | PO-200, PO-379, PO-059, PO-336, Pb-103 | A. López | CO-103, PO-203, Pb-085, Pb-156 | S. Lorente | Pb-046 |
| M. Imaz | Pb-154 | C. Juncal | Pb-206 | E. López | PO-027, PO-079, PO-083, PO-152, Pb-084 | I. Lorenzo | CO-061, PO-070 |
| M. Infante | CO-010, PO-092, PO-155, Pb-153 | M. Jurado | CO-099, CO-118, PO-152, Pb-209 | F. López | CO-014 | M. Lorenzo | PO-008 |
| M.S. Infante | PO-030, PO-151, PO-344, PO-354, Pb-176 | M. Jurado Chacón | CO-093, PO-139, PO-148, PO-384, Pb-064, Pb-137, PO-011 | H. López | Pb-083 | R. Lorenzo | PO-380 |
| F. Iniesta | CO-096 | J. Klamburg | PO-379, Pb-210 | I. López | PO-271 | J.I. Lorenzo | Pb-025 |
| A. Insunza | CO-095, CO-096, PO-046, PO-055, PO-147, PO-213, PO-214 | H. Knechten | CO-062 | J. López | CO-005, CO-020, CO-102, CO-118, CO-121, PO-008, PO-026, PO-156, PO-165, PO-170, PO-179, PO-385, PO-391, Pb-033, Pb-122 | E. Lorenzo Iglesias | PO-125, PO-127, PO-129, PO-130 |
| B. Íñigo | CO-073, CO-118 | M. Koussa Madroñal | Pb-124 | J.A. López | CO-005, CO-064 | M.C. Losada | Pb-058, Pb-125 |
| C. Íñiguez | PO-361 | I. Krisnk | PO-280, CO-035, CO-125, PO-009 | J.C. López | Pb-019 | J. Loscertales | CO-082 |
| S. Iraheta | CO-104, Pb-073, Pb-181, Pb-182, PO-281, Pb-123 | M. Kwon | CO-010, CO-067, PO-049, PO-151, PO-155, PO-226, Pb-153 | J.L. López | PO-329 | A.C. Lou | PO-100 |
| M.P. Irán | Pb-195 | F. Labbadia | PO-010, PO-069, PO-117, PO-243, Pb-101 | L. López | PO-201 | E. Lourés | PO-044 |
| P. Irán | Pb-188 | M. Labrador | CO-011, CO-068, CO-106, PO-062, PO-063, PO-145, PO-149 | M. López | CO-001, PO-070, PO-260 | M.L. Lozano | CO-038, CO-049, CO-053, CO-060, CO-116, PO-174, PO-190, Pb-168 |
| A. Iriando | PO-046, PO-053, PO-055, PO-061, PO-147, PO-213, PO-214 | L. Lagarda | CO-109 | M.ªF. López Fernández | CO-018, PO-032, PO-044, PO-285, PO-283 | S. Lozano | PO-216, PO-278 |
| G. Iruin | PO-033 | S. Lago | Pb-083 | N. López | PO-129, Pb-146 | A. Lozano Blázquez | PO-045 |
| P. Irún | PO-375 | J.J. Lahuerta | CO-074, CO-075, CO-077, CO-078, PO-330, PO-326 | R. López | CO-021, Pb-103 | A. Lozano Vázquez | PO-360 |
| P. Irúna | PO-298 | S. Lakhwani | CO-118, PO-189, PO-232, PO-281, Pb-123, Pb-181, Pb-182 | S. López | CO-087 | A. Luaña | PO-231, Pb-059, Pb-129, Pb-130 |
| P. Isasi | Pb-154 | J. Lamas Mille | PO-288 | J.C. López Aguilar | PO-020, Pb-161, Pb-163, Pb-169 | J. Lucas | PO-079, PO-083 |
| M. Isidoro García | PO-045 | J.M. Lapeña | Pb-150 | L. López Andreoni | PO-227, PO-314, Pb-108 | I. Lucea | PO-184, PO-219, PO-278, PO-038 |
| T. Iturbe | Pb-175 | A. Lapiedra | CO-092 | L. López Anglada | CO-042, CO-119, PO-077, PO-359 | J.F. Lucía | CO-049, CO-053, CO-112, CO-114, PO-093, PO-101, PO-103, PO-104, PO-120, Pb-078 |
| L. Iturre | PO-065 | A. Lara | PO-192 | M. López Brea | CO-117 | M. Luis Hidalgo | Pb-110, Pb-111 |
| F. Izquierdo | PO-277 | J. Larraz | PO-100 | F. López Chuliá | PO-185 | S. Luis Lima | PO-189 |
| I. Izquierdo | PO-100, PO-241, Pb-049, Pb-119, Pb-178 | A. Larraz | PO-100 | L. López Corral | CO-042, CO-046, CO-074, CO-075, CO-078 | I. Luna | CO-001, CO-044, CO-061, PO-260 |
| S. Izquierdo Sebastia | PO-183 | A. Lassaletta | CO-063, CO-118 | A. López Cuenca | CO-036 | | |
| M.ª J. García | PO-277 | A. Latorre | CO-015, CO-016, CO-058, PO-111, PO-138 | | | | |
| A. Jaén | Pb-155 | P. Latre | Pb-177, Pb-189 | | | | |
| D. Jaimes | Pb-035 | E. Lavilla | CO-064, Pb-023, Pb-029, Pb-095 | | | | |
| I. Jalón | PO-391 | R. Lecumberri | PO-054, PO-095, PO-096, PO-122 | | | | |
| L. Jara | PO-089 | A. Lemes | CO-032, CO-033, CO-045, PO-015, PO-307, Pb-009, Pb-033, Pb-082, Pb-208 | | | | |

| | | | | | | | |
|--------------------|--|----------------------|--|------------------------|--|---------------------|---|
| E. Luño | CO-043, CO-094, CO-104, PO-146, PO-164, PO-307, PO-316, Pb-188 | J. Martí | PO-040 | J. Martínez López | PO-176, PO-326, Pb-052 | M.ªV. Mateos | CO-046, CO-074, CO-075, CO-077, CO-078, PO-255, PO-287, PO-330, Pb-087 |
| B. Luque | PO-193 | J. Martí Fábregas | CO-050 | J. Martínez Marcos | PO-378 | J.J. Mateos-Mazón | PO-033, Pb-031 |
| H. Luzardo | PO-015, PO-156, PO-162B, Pb-009, Pb-033, Pb-082, Pb-091 | A. Martín | CO-074, CO-075, CO-078, PO-341, Pb-046 | I. Martínez Martínez | PO-108, PO-047 | M. Matoses | Pb-083, Pb-167 |
| A.M.ª Macedo | PO-247, PO-158, Pb-097 | C. Martín | CO-011, CO-068, CO-069, PO-062, PO-063, PO-147 | M.J. Martínez Quesada | PO-141, PO-199, PO-250, PO-279, Pb-094, Pb-114 | A. Mauricio | PO-083, Pb-202 |
| C. Maceira Quintás | Pb-139, CO-122 | E. Martín | CO-072, PO-025 | C. Martínez Redondo | PO-387, PO-388 | P. Mayayo | PO-051, PO-307, PO-381, Pb-044, Pb-063, Pb-132, Pb-196, Pb-197, Pb-198 |
| P. Machado | PO-189, PO-192, Pb-059 | E. Martín | PO-197, PO-312 | J.M.ª Martínez Sánchez | PO-348 | L. Mayor | PO-307 |
| J.M. Macià | PO-231, PO-283, Pb-129, Pb-130 | G. Martín | CO-001, CO-044, PO-070 | P. Martínez Sánchez | Pb-080 | C. Mayr | CO-062 |
| J. Maciejewski | CO-043, CO-063 | M. Martín | CO-004, CO-104, CO-059 | A. Martínez Trillos | CO-022 | R. Medel | PO-203 |
| L. Madero | PO-311, PO-111, Pb-090 | P. Martín | PO-167 | L. Martínez-Avilés | CO-097, CO-101 | F. Medina | CO-124, CO-126, CO-023 |
| M.D. Madrigal | Pb-047, PO-160, PO-161, PO-162A | R. Martín | PO-008 | J.A. Martínez-Climent | CO-047 | J. Medina | PO-206 |
| B. Maestro | PO-177, PO-109 | V. Martín | CO-011 | M.D. Martínez-García | Pb-211 | P. Medina | CO-025, CO-026, CO-027, CO-085, PO-122 |
| T. Magalhães Maia | PO-175, Pb-068 | Y. Martín | Pb-060, PO-198, PO-254 | C. Martínez-Laperche | CO-063, PO-049, PO-066, Pb-148 | S.F. Medina | PO-013 |
| E. Magro | Pb-081, PO-017, PO-179, PO-198, PO-254 | C. Martín Aguilera | PO-277 | J. Martínez-López | CO-077, CO-100, PO-160, PO-172, PO-177, PO-271 | L. Medina Marrero | PO-204, Pb-074, Pb-075, Pb-089, Pb-144 |
| M.H. Magro | Pb-060 | B. Martín Antonio | CO-009, PO-265 | I. Martínez-Martínez | CO-028, CO-030, CO-090, PO-099 | M. Megido | Pb-203 |
| I. Mahillo | PO-080, PO-091, PO-106, PO-116, PO-328, PO-329, PO-318 | J.M. Martín Antorán | PO-110 | N. Martínez-Morgado | Pb-108 | A. Mejuto | PO-045 |
| T. Maia | PO-001 | G. Martín Aragonés | Pb-025 | J. Martínez-Nieto | CO-124, CO-126, PO-018, PO-019, PO-021, PO-022, PO-023 | B. Melero | Pb-101 |
| M. Maicas | Pb-013, Pb-077 | C. Martín Calvo | PO-345 | A. Martínez-Pozo | CO-022, CO-084 | C. Melero | CO-043, PO-307, PO-320 |
| L. Mainar | CO-036 | A. Martín Cerezo | Pb-151 | M.J. Martínez-Quesada | PO-031 | J. Melero | Pb-147 |
| P. Maiso | CO-004 | J.A. Martín Marín | Pb-118, Pb-120, PO-301 | V. Martínez-Sales | CO-085, CO-088, PO-373 | J. Melero Ruiz | PO-173 |
| M.J. Majado | PO-069, PO-117, PO-309, Pb-101 | A. Martín Noya | Pb-158, Pb-159 | P. Martínez-Sánchez | CO-077 | A. Melero-Amor | PO-010, PO-069 |
| M. Maldonado | PO-074 | G. Martín Núñez | Pb-124 | J. Martínez-Serra | PO-357 | S. Melián García | PO-357 |
| M.ªS. Maldonado | CO-012 | M.L. Martín Ramos | PO-326 | A. Martínez-Trillos | CO-083, CO-084 | P. Mellado Miras | CO-039 |
| M. Mallo | CO-043, PO-271 | M.V. Martín Reina | PO-349 | G. Martín-Henao | Pb-102, Pb-174 | T. Melo | PO-306 |
| M. Malo | Pb-049, Pb-119, Pb-178, PO-100, PO-241 | M. Martín Salces | CO-111 PO-086, PO-094, PO-259 | P. Martinho | PO-035, PO-084, PO-109 | J. Menárguez | PO-226, Pb-153, Pb-161 |
| F. Manrique | PO-263 | J. Martín Sánchez | PO-132, PO-341 | M.L. Martino | CO-115, Pb-185, Pb-070 | C. Menchaca | PO-164, PO-269, PO-272, Pb-096, Pb-115, Pb-117 |
| F. Manso | PO-290 | T. Martín Santos | PO-232, Pb-181, Pb-182, PO-268 | R. Martino | CO-096, PO-057, PO-284 | P. Menchón | PO-069 |
| E. Mantrana | PO-098 | B. Martín-Antonio | PO-268 | M.L. Martino Galiana | PO-392 | C. Mendes | Pb-024 |
| R. Mar | CO-118 | A. Martínez | CO-012, CO-023, CO-080, CO-080, CO-083, CO-087, PO-074, PO-207, PO-223, PO-225, PO-233, PO-290, PO-296, PO-316, PO-317, PO-386, Pb-013, Pb-048, Pb-092, Pb-175, Pb-205 | G. Martín-Henao | Pb-102, Pb-174 | L. Mendes | Pb-206 |
| S. Marcé | PO-171, PO-200, PO-315 | C. Martínez | CO-007, CO-009, CO-028, CO-029, CO-049, CO-053, CO-090, PO-099, PO-155, Pb-191, Pb-192, Pb-194, Pb-199 | P. Martinho | PO-035, PO-084, PO-109 | A. Méndez | CO-064 |
| E.A. Marcheco Pupo | PO-340 | D. Martínez | CO-061, PO-070, PO-075, PO-078, Pb-036 | A. Martín-Noya | Pb-146 | G.D. Méndez | PO-060, PO-355, PO-107, Pb-028, Pb-047, Pb-184 |
| A. Marco | PO-376 | F. Martínez | CO-011, CO-068, CO-069, PO-063 | G. Martín-Núñez | PO-019, Pb-188 | A. Mendibil | PO-188 |
| F. Marco | Pb-154 | J. Martínez | CO-001, CO-005, CO-014, CO-044, CO-061, CO-073, CO-074, CO-078, PO-330, PO-334 | M.L. Martino | CO-115, Pb-185, Pb-070 | A. Mendizábal | PO-269, PO-272, Pb-096, Pb-115, Pb-117 |
| P. Marco | CO-005, CO-014, CO-113, PO-027, PO-032, PO-043 PO-079, PO-083, Pb-167 | L. Martínez | PO-222, Pb-168 | M.L. Martino | CO-096, PO-057, PO-284 | D. Mendoza Giraldo | PO-392 |
| V. Marco | CO-094, PO-231, Pb-059, Pb-129, Pb-130, PO-068 | M. Martínez | PO-233 | V. Martín-Palanco | CO-069, PO-063 | C. Menezes | PO-163, PO-166, Pb-061, Pb-112 |
| A. Marcos | PO-068 | M.A. Martínez | PO-172 | N. Martins | CO-123, PO-035, PO-084, PO-109 | M.D. Menor | PO-270 |
| P. Marcos | PO-379, Pb-210 | M.D. Martínez | PO-233, PO-290, Pb-013, Pb-077, Pb-205 | J. Martín-Sánchez | CO-004 | S. Mercadal | CO-084, PO-206, PO-209, PO-220, Pb-098 |
| A. Marín | PO-233, PO-245, PO-290, PO-386, Pb-013, Pb-077, Pb-205 | M.ªJ. Martínez | PO-369 | T. Martín-Santos | PO-192, PO-281, Pb-073, Pb-123 | M. Merchán Iglesias | Pb-120 |
| F. Marín | CO-013, CO-017, CO-036, PO-124, PO-190, Pb-155 | O. Martínez | PO-095, PO-116 | J.I. Martín-Subero | CO-100 | A. Merino | PO-293, PO-299, PO-300, Pb-141 |
| J. Marín | PO-004, PO-075, PO-078, Pb-036 | R. Martínez | CO-077, CO-122, Pb-165 | L.I. Martorell | PO-322 | E. Merino | Pb-202 |
| K. Marín | CO-118, PO-271 | R.B. Martínez | PO-285 | M. Martorell | Pb-012 | M.D. Merino | Pb-155 |
| F. Marín-Jiménez | Pb-188 | S. Martínez | CO-020, CO-117, PO-131, PO-248, Pb-034, Pb-121, Pb-122 | R. Martos Martínez | PO-047 | C. Mesa | Pb-030 |
| I.M. Marín-Moreno | PO-393 | V. Martínez | Pb-203, PO-244 | P. Mas | PO-143 | E. Mesa | CO-052 |
| D. Marques | PO-084 | A. Martínez Calvo | PO-245 | M. Mascaró | CO-043, PO-143, Pb-018, Pb-065, Pb-109, Pb-186 | Z. Mesa | PO-152 |
| M.A. Marques | PO-297 | D. Martínez Cuadrón | Pb-025 | I. Massagué | PO-160, PO-177, Pb-191, Pb-199 | A. Mesa Cerda | PO-343 |
| J.A. Márquez | CO-019, PO-208, PO-285, Pb-154 | E. Martínez Estefano | Pb-165 | L. Massuet | Pb-164 | Z. Mesa Morales | Pb-064, Pb-137 |
| F. Márquez-Malaver | CO-009 | A.B. Martínez García | PO-387, PO-388 | C. Mata | PO-041, PO-042, Pb-046 | E. Mesalles | Pb-210 |
| C. Marrero | Pb-030 | S. Martínez González | PO-347 | I. Mata | PO-164 | M. Milà | CO-012, PO-029, CO-037, CO-104, PO-171, PO-200, PO-315, PO-379, PO-336, Pb-103 |
| F. Marrero | PO-192 | | | R. Mata | PO-080, PO-082, PO-091, PO-106, PO-112, PO-116, PO-238 | A. Millán | Pb-164 |
| I. Marrero | Pb-040 | | | C. Mata-Castro | Pb-005 | J. Millon | PO-313 |
| M. Marrero | PO-390 | | | M.J. Mataró | CO-122 | E. Mingot | PO-032 |
| M.C. Marrero | PO-015 | | | S. Matarráz | CO-103 | M.E. Mingot | PO-041, PO-042, PO-043, PO-088, PO-362, PO-363, PO-285, Pb-005, Pb-046 |
| M.T. Marrero | Pb-058, Pb-125 | | | J.L. Mate | Pb-103 | A. Minguela-Puras | PO-393 |
| N. Marti | PO-376 | | | J. Mateo | CO-050 | A. Miñano | CO-028, CO-029, CO-030, PO-099, PO-108 |
| | | | | J. Mateos | Pb-026, Pb-027 | Y. Mira | CO-085, PO-087, PO-113, PO-366, PO-368, PO-389, Pb-041 |

| | | | | | | | |
|-------------------------|--|---------------------|---|------------------------|--|-------------------|--|
| P. Miralles | PO-208, Pb-093 | M. Moreno | CO-037, CO-054, PO-059, PO-200 | A. Navarro | CO-006, CO-023, PO-207, PO-266 | M. Olivares | Pb-027 |
| C. Miranda | PO-080, PO-082, PO-091, PO-106, PO-116, PO-238 | M.J. Moreno | CO-098, PO-115, PO-159, PO-191, PO-346, Pb-069, Pb-168 | B. Navarro | CO-035, CO-097, CO-125, PO-009, PO-280 | T. Olivé | Pb-051 |
| E. Miranda | CO-047 | M.V. Moreno | PO-025, PO-197 | D. Navarro | CO-120 | A.C. Oliveira | CO-034 |
| F. Mirás | Pb-035 | V. Moreno | PO-091, PO-106, PO-137, PO-318, PO-328, PO-329 | G. Navarro | PO-217, PO-261 | A. Oliveira | PO-206, PO-220, PO-295, PO-297, Pb-098 |
| M. Misis | PO-379 | B. Moreno de Gusmão | PO-269, PO-272 | J.T. Navarro | CO-104, PO-200, PO-336, Pb-103 | A. Oliver | PO-095 |
| F. Moita | PO-003 | A. Moreno Izquierdo | PO-326 | L. Navarro | PO-386, Pb-205 | C. Olivier | PO-047 |
| T. Molero | CO-032, CO-033, CO-045, CO-121, PO-008, PO-015, PO-090, PO-154, PO-156, PO-310, Pb-009, Pb-033, Pb-040, Pb-082, Pb-091 | M. Moreno Moreno | PO-246, Pb-116 | M.C. Navarro | Pb-171 | S. Oltra | CO-001, CO-061, PO-260 |
| J. Molina | CO-063, CO-065, CO-066, Pb-155 | J. Moreno Morillo | PO-359 | N. Navarro | CO-032, CO-033, CO-098, CO-121, PO-090, PO-154 | A. Ontañón | PO-128, Pb-032 |
| J.R. Molina | CO-011, PO-063 | M.J. Moreno Rico | PO-335 | R. Navarro | PO-307, PO-320 | F. Oña | PO-270 |
| P. Molina | CO-055, CO-056, PO-136, PO-174 | B. Moreno-Gusmao | Pb-096, Pb-115 | S. Navarro | CO-025, CO-026, CO-027, CO-085, CO-088, PO-122 | R. Oña | PO-223, PO-225, Pb-048 |
| M.ªA. Molina Arrebola | Pb-001, Pb-002 | M. Moreno-Moreno | PO-117 | T. Navarro | PO-357 | V. Orantes | PO-040, PO-187 |
| I. Molina Martínez | PO-317 | A. Moret | CO-052, CO-054, CO-110, CO-113, PO-389, Pb-017 | J. Navarro Fernández | PO-108 | J. Orbe | CO-059, PO-097 |
| A. Monasterio | PO-296 | A. Moretó | PO-033, Pb-031 | D. Navarro Moreno | Pb-124 | A. Ordinas | CO-038 |
| B. Momdedeu | PO-267 | M. Morgades | CO-021, CO-037, CO-062, CO-064, PO-056, PO-058, PO-059, PO-061, PO-064, PO-200, PO-208, PO-372, PO-379, Pb-102, Pb-103, Pb-174 | J.M.ª Navarro Olivella | Pb-142, Pb-143 | A. Ordóñez | PO-099 |
| J. Monge | PO-053, PO-147, Pb-032 | E.A. Moscardó | CO-058 | J. Navarro-Fernández | CO-030, CO-060, PO-099 | B. Ordóñez | PO-360 |
| J. Monserrat-Coll | PO-393 | F. Moscardó | CO-001, CO-005, CO-044, PO-157 | E. Navas | PO-228 | A. Orfao | CO-074, CO-075, CO-078, CO-103, PO-157, PO-228, Pb-083 |
| M.ªA. Montalbán | CO-074, CO-078, Pb-080 | C. Motlló | CO-037, PO-056, PO-200, PO-251, PO-336, Pb-102, Pb-103 | M.M. Nebro | Pb-004 | I. Orió | Pb-211 |
| M.A. Montañés | PO-371 | V. Muedra | PO-186 | C. Nicolás | CO-020, CO-118 | A. Oriol | CO-024, CO-062, CO-064, CO-073, CO-074, CO-075, CO-078, PO-059, PO-157, PO-200, PO-251, Pb-174, Pb-210 |
| A.C. Monteiro Ramalinho | PO-378 | B.S. Muiña | CO-017, CO-036, PO-124 | I. Nicolau | PO-195 | E. Orna | CO-037, PO-200, PO-287, PO-336 |
| M.ªI. Monter | Pb-146 | N. Mulero | PO-060, PO-107, Pb-028, Pb-047, Pb-184 | J. Nieto | PO-073, PO-229 | J. Orriols | CO-021 |
| M.I. Montero | CO-115, PO-007, PO-144, PO-178, PO-392, Pb-054, Pb-055, Pb-056, Pb-070, Pb-185 | M. Müller | CO-062 | J.B. Nieto | CO-116 | F.R. Ortega | PO-306 |
| M.C. Montes | PO-004, PO-075, PO-078, PO-147, PO-188, Pb-036 | S. Muntión | CO-070, CO-071, CO-091, PO-050, PO-126, PO-129, PO-130 | M.J. Nieto | PO-369, Pb-021 | M. Ortega | CO-104, Pb-108 |
| N.R. Montes-Barqueros | PO-393 | T. Münzel | CO-089 | M.ªJ. Nieto González | CO-042 | M. Ortega | PO-227, PO-314 |
| M.C. Monteserín | PO-270 | B.S. Muña | CO-013 | M.M. Nieto-Hernández | PO-031 | R. Ortega | CO-070, CO-071 |
| P. Montesinos | CO-001, CO-005, CO-044, CO-061, CO-064, PO-070 | S. Muñoz | CO-040, PO-364 | I. Nieves Plá | PO-390 | G. Ortí | PO-206 |
| E. Montserrat | CO-079 | A. Muñoz | Pb-004 | M. Nigorra | PO-143 | M. Ortín | PO-284 |
| J.L. Montserrat | Pb-188 | C. Muñoz | CO-010, CO-014, PO-049, PO-066, PO-131, PO-155, PO-162A, PO-280, Pb-019, Pb-122, Pb-149 | S. Nistal | PO-020, Pb-019, Pb-161, Pb-163, Pb-169 | A. Ortín | Pb-021 |
| M. Monzó | CO-023, PO-207 | J.A. Muñoz | CO-094 | C. Nkoue | PO-047 | G. Ortín | PO-058 |
| E. Monzó Castellano | PO-185, Pb-110, Pb-111 | L. Muñoz | PO-261, PO-262 | P. Noguero Novella | PO-341 | M. Ortiz | PO-157, Pb-083 |
| D. Mora | Pb-192, Pb-194 | M.I. Muñoz | PO-363 | B. Nomdedeu | CO-094, PO-285, Pb-149 | F.J. Ortuño | CO-060, CO-105, CO-108, PO-307, Pb-084 |
| E. Mora | PO-079, Pb-167, Pb-202 | C. Muñoz Calleja | CO-082 | J.F. Nomdedéu | PO-313, PO-327 | M.ªM. Osma | CO-105, CO-108, PO-307, Pb-084 |
| L. Morabito | CO-122, PO-189, PO-232, PO-281, PO-307, Pb-123, Pb-181, Pb-182 | J.M. Muñoz Camarena | PO-348 | N. Nomen | Pb-164 | S. Osorio | PO-151, PO-160, PO-177, PO-226, Pb-148 |
| M. Morado | CO-111 | C. Muñoz Novas | PO-020, Pb-161, Pb-163, Pb-169 | L. Nonell | PO-307, PO-320 | R. Ostos | PO-098 |
| M.C. Moragues | Pb-046 | M. Muñoz | PO-351 | V. Noriega | CO-067, PO-048, PO-049, PO-151, PO-155, PO-344, Pb-148 | I. Otero | PO-162A |
| J.M. Moraleda | PO-064, PO-117, PO-393 | M.I. Muñoz | PO-363 | C. Notario | Pb-030 | J. Outeirinho | PO-080, PO-082, PO-112 |
| A. Morales | PO-069, PO-117 | C. Muñoz Calleja | CO-082 | J.A. Noval Padillo | CO-039, PO-133 | M.ªL. Paciello | CO-005, PO-176 |
| D. Morales | PO-273, Pb-072, Pb-086, Pb-126, Pb-128 | J.M. Muñoz Camarena | PO-348 | J.L. Novales | Pb-211 | A. Pácios Álvarez | PO-352 |
| M.A. Morales | PO-233, PO-290, PO-386, Pb-013, Pb-205 | C. Muñoz | PO-351 | S. Novelli | PO-057 | J. Padilla | CO-030, PO-108, PO-326 |
| R. Morales | PO-178, Pb-070, Pb-146, Pb-158, Pb-159 | M. Muñoz | PO-351 | J. Núñez | PO-147 | N. Padrón | PO-014, PO-119, PO-353, PO-356, PO-016, Pb-063, Pb-078, Pb-106, Pb-172 |
| A. Morales-Lázaro | PO-393 | M.I. Muñoz | PO-363 | R. Núñez | CO-109, PO-002, PO-032, PO-034, Pb-193 | D. Paez | CO-021 |
| É. Morán | PO-382 | C. Muñoz | PO-226 | Ch. O'Keefe | CO-043 | T. Paño | CO-004, CO-076, PO-050 |
| M.J. Morán | PO-012 | J.M. Muñoz Camarena | PO-348 | R. Ocampo Martínez | PO-286 | S. Pairet | CO-081 |
| J. Morancho | PO-291 | C. Muñoz Novas | PO-020, Pb-161, Pb-163, Pb-169 | E.M. Ocio | CO-004, CO-076, PO-157, PO-237, PO-249 | A. Paiva | CO-103 |
| P. Morange | CO-087, CO-089 | C. Muñoz | PO-351 | Q. Ocio | PO-050 | B. Paiva | CO-046, CO-074, CO-075, CO-076, CO-078, PO-249, PO-330 |
| C. Morante | CO-040 | M. Muñoz | PO-351 | J. Odriozola | CO-102, PO-165, PO-170, PO-179, PO-216, PO-219, PO-278 | C. Palacio | Pb-108 |
| A. Moratalla Molina | PO-139, PO-148 | A. Murtula | Pb-155 | F. Offner | CO-019 | J. Palacios | Pb-209 |
| B. Moreno | PO-024 | M.J. Muruzábal | PO-196 | I. Oiartzabal | PO-269, PO-272, Pb-096, Pb-115 | J. Palau | PO-283, Pb-140 |
| C. Moreno | CO-007, CO-047, PO-223, PO-225, Pb-048, Pb-092 | M.J. Nájera | PO-275, PO-289, PO-304, PO-308, Pb-131, Pb-150 | E. Ojeda | CO-035, CO-125, PO-009, PO-280, PO-285, PO-214 | R. Palau | Pb-164 |
| D. Moreno | PO-206, PO-209 | I. Nassar | CO-122 | J.I. Olalla | PO-201 | M.J. Palet | Pb-191, Pb-192, Pb-194, Pb-199 |
| I. Moreno | CO-125 | A. Navajas | CO-065 | I. Olavarria | Pb-154 | C. Palicio | PO-045, PO-240, Pb-020, Pb-062, Pb-079 |
| J.A. Moreno | PO-100 | A. Navajas | CO-066 | E. Olavarria | PO-065 | A. Palma | PO-025, PO-197 |
| | | I. Navales | CO-022 | M. Olave | CO-005, PO-228, Pb-093, PO-241, Pb-049, Pb-178 | M. Paloma | PO-032 |
| | | F. Navalón | CO-056 | I. Olazábal | Pb-026, Pb-027, Pb-031 | R. Paloma | CO-102, PO-165, PO-170 |
| | | M. Navarrete | PO-203, Pb-191, Pb-192, Pb-194, Pb-199 | A. Oliva | Pb-030 | I. Palomares | PO-160, PO-161 PO-162A, PO-177 |
| | | | | M.J. Oliván | Pb-189 | L. Palomera | CO-078, CO-093, PO-160, PO-177, PO-241, Pb-049, Pb-119, Pb-178 |

| | | | | | | | |
|----------------------------|--|----------------------|---|------------------------|--|----------------------|--|
| A. Palomo | CO-054, PO-088, PO-362, Pb-023, Pb-029, Pb-043, Pb-095 | M. Perera | CO-045, PO-090, PO-285, Pb-009, Pb-040 | V. Peri | CO-104, PO-015, PO-390, Pb-058, Pb-125, Pb-208 | F. Querol | PO-036, PO-039, PO-113 |
| J.V. Palomo | Pb-171 | G. Peres Rus | PO-092 | A. Periago | PO-266, PO-393 | J.A. Quesada | PO-025, PO-197 |
| M. Palomo | CO-055, CO-056 | A. Pérez | CO-037, PO-056, PO-061, PO-200, PO-336, PO-377, Pb-102, Pb-103 | J. Peris Vidal | PO-123 | L. Quílez | PO-381 |
| S. Pampín | PO-303 | B. Pérez | PO-013, PO-018, PO-022, PO-023, PO-365 | N. Perulero | Pb-085 | L. Quintana | CO-003, PO-296 |
| C. Panadero | PO-233, PO-290, PO-386, Pb-013, Pb-077, Pb-205 | G. Pérez | PO-147, PO-213, Pb-030 | J. Petit | PO-209, PO-385 | M. Quintana | PO-269, PO-272, Pb-115 |
| M. Panadés Siurana | Pb-006 | H. Pérez | Pb-210 | S. Piernas | CO-064, PO-217, PO-261, PO-262 | A. Quintas | Pb-206 |
| A. Pandiella | CO-004, CO-076, PO-237, PO-249 | I. Pérez | PO-115, PO-191, Pb-069 | E. Pina | CO-014, PO-123 | A. Quintero | CO-118, Pb-010 |
| M. Pané | PO-167 | J. Pérez | Pb-040, Pb-175 | A. Pinacho | Pb-006, Pb-164 | K. Quiroz | CO-032, CO-033, PO-008, PO-154, PO-156, Pb-009, Pb-033, Pb-082, Pb-091 |
| C. Paniagua | PO-082, PO-137 | J.A. Pérez | PO-299, PO-300 | B. Pinedo | PO-273, PO-274, Pb-072, Pb-086, Pb-126, Pb-128 | M.T.R. Antigüedad | PO-078 |
| C. Panizo | PO-208, PO-210 | J.J. Pérez | CO-074, CO-078 | A.C. Pinheiro | PO-297 | P. Rabasa | Pb-131 |
| E. Panizo | PO-210, PO-230, PO-118, Pb-136 | M. Pérez | CO-005, CO-062, PO-391 | M. Pino | CO-038 | M.P. Rabasa Baraibar | Pb-038, Pb-039 |
| A. Paradela | PO-172 | M.A. Pérez | PO-082, PO-091, PO-116, PO-282 | C. Pinto | PO-035 | P. Ramentol | PO-376 |
| M.L. Paramio Paramio | PO-360 | M.C. Pérez | CO-121 | T. Pio | PO-090 | E. Rámila | CO-021, PO-217, PO-261, PO-262 |
| J.A. Páramo | CO-059, PO-096, PO-097, PO-122, PO-210, PO-287 | O. Pérez | CO-115 | M. Piris | CO-035, PO-280 | C. Ramírez | Pb-035 |
| E. Pardal de la Mano | Pb-124 | R. Pérez | CO-109, CO-112, PO-266, Pb-164 | A.S. Pitiot | PO-324 | G. Ramírez | CO-073, PO-115, PO-181, PO-191, PO-252, PO-257, PO-264, PO-305, PO-361, PO-365, Pb-050, Pb-069, Pb-071 |
| A. Pardo | PO-341 | S. Pérez | PO-039, PO-113, PO-285 | T. Pla Rubio | Pb-170 | I. Ramírez | PO-095 |
| M. Paricio | PO-100, PO-241, Pb-049, Pb-119, Pb-178 | Y. Pérez Almeida | PO-246, Pb-116 | E. Plaza | Pb-168 | L. Ramírez | CO-051, PO-319, PO-322, PO-325 |
| R. Parody | CO-115, Pb-185 | M. Pérez Andrés | CO-075 | M.M. Plaza | Pb-171 | M. Ramírez | CO-063, PO-311 |
| F.J. Parra | PO-118, PO-118 | V. Pérez Andreu | CO-018, CO-098, PO-159 | G. Plumé | PO-087, PO-113, PO-366, PO-368, PO-389, Pb-041 | M.*J. Ramírez | Pb-090, PO-164 |
| I. Parra | PO-014, PO-093, PO-103, PO-120, PO-342, PO-351, PO-371, Pb-132, Pb-180 | J.L. Pérez Arellano | PO-008 | L. Micó | PO-373 | O. Ramírez | Pb-040 |
| R. Parra | CO-051, CO-112, CO-114, PO-319, PO-325, Pb-012 | C. Pérez Barrachina | PO-371, PO-307 | M. Poch | PO-206 | S. Ramírez | PO-197 |
| I. Parra Salinas | PO-374, Pb-113 | P. Pérez Berbel | CO-036 | M. Pocovi | PO-253, PO-375, PO-296, PO-298, PO-303, Pb-188, Pb-189, Pb-195 | T. Ramírez | CO-045, PO-310 |
| A. Parrado González | PO-309 | J. Pérez Calvo | PO-054 | C. Poderós | PO-076, Pb-057, Pb-087 | D. Ramírez Duque | Pb-166, Pb-170 |
| A. Pascual | CO-118, PO-235, PO-256, Pb-134, Pb-207 | R. Pérez Calleja | CO-086 | S. Pomés | CO-041 | J.M. Ramírez Huerta | PO-250 |
| C. Pascual | CO-018, PO-092, PO-344 | E. Pérez Ceballos | CO-116, PO-073, PO-229, PO-387, PO-388 | L. Ponce | PO-258 | Á. Ramírez Payer | CO-107 |
| M.*J. Pascual | CO-118, Pb-046 | A. Pérez Corral | PO-048, PO-155, PO-354, PO-344 | A. Pons | CO-081, CO-101 | P. Ramírez González | Pb-148 |
| T. Pascual | CO-093, PO-179, PO-254, Pb-068, Pb-081 | S. Pérez Crespo | Pb-045 | V. Pons | PO-195, Pb-194 | S. Ramiro | Pb-145 |
| C. Pascual Izquierdo | PO-030 | J. Pérez de Oteyza | PO-118, PO-206, PO-230, Pb-136, Pb-055 | F. Porras López | CO-039 | F. Ramón | PO-291 |
| A. Pascual-Martínez | PO-005 | I. Pérez de Soto | PO-007, Pb-056, Pb-159, Pb-193 | A. Portero | PO-178 | L.A. Ramón | PO-105, PO-134, PO-135 |
| A. Pastor | Pb-145 | M. Pérez Encinas | PO-164, PO-160, PO-177 | M.A. Portero Frías | Pb-067 | S. Ramón y Cajal | PO-203 |
| F.J. Pastor | PO-190 | I. Pérez Fernández | PO-335 | J.M. Portos | Pb-135 | F. Ramos | CO-092, CO-094, CO-095, PO-244, PO-263, Pb-203 |
| L. Pastor | Pb-195 | R. Pérez Garrido | PO-034 | M. Posada de la Paz | PO-383 | L. Ramos | CO-102, PO-165, PO-170, PO-179 |
| C. Pastoret | Pb-164 | E. Pérez Gutiérrez | Pb-138 | M. Pratorcorona | CO-006 | P. Ramos | PO-179 |
| B. Patiño | Pb-022 | L.M. Pérez Hernández | PO-189, PO-192 | C. Prats | PO-002, PO-178, Pb-070, Pb-146, Pb-158, Pb-159 | Y. Ramos | CO-032, CO-033, CO-121, PO-154, PO-156, Pb-082, Pb-091 |
| D. Patricio | PO-035 | J.M. Pérez Hurtado | CO-012, PO-007, PO-074, Pb-055, Pb-056, Pb-158 | E. Prieto | PO-082, PO-091, PO-112, PO-116, PO-238, PO-282 | R. Ramos | PO-173 |
| N. Patrignani de la Fuente | PO-005 | O. Pérez López | Pb-054 | J. Prieto | PO-277 | I. Rangel Bravo | PO-173 |
| M. Paz Fuset | PO-111 | M.J. Pérez Lucena | PO-382 | M. Prieto | PO-032 | A. Rasillo | CO-103, Pb-156 |
| D. Pecondon | Pb-037 | R. Pérez Montes | PO-053 | M.R. Prieto Bonilla | PO-072, PO-276, PO-212, PO-363, Pb-005, Pb-151 | J.M. Raya | CO-043, CO-104, CO-122, PO-189, PO-192, PO-232, PO-281, PO-307, Pb-073, Pb-208 |
| P. Pecos | CO-122, PO-189, PO-192 | R. Pérez Moyano | Pb-001, Pb-002 | D. Primo | Pb-083, PO-157 | C. Rayón | CO-005, CO-040, CO-107, PO-153, PO-324 |
| L.M. Pedersen | CO-019 | M.C. Pérez Peña | Pb-208 | F. Prosper | PO-127, CO-047 | U. Rebelo | PO-001, PO-003, PO-306 |
| C. Pedro | CO-043, CO-093, CO-094, CO-095, PO-211, PO-215, Pb-104 | E. Pérez Persona | PO-269, PO-272, Pb-096, Pb-115, Pb-117 | M. Provencio | PO-391 | V. Recasens | PO-014 |
| L.M. Pedrosa | Pb-011 | I. Pérez Rangel | Pb-076 | M. Puente | Pb-027, Pb-031 | E. Redondo | CO-074 |
| C. Pegenante | PO-054, PO-096, PO-122, PO-210 | A. Pérez Rangel | PO-044 | J.M. Puerta-Puerta | PO-011, PO-152, PO-148, PO-384, Pb-064, Pb-137, Pb-209 | P. Redondo | PO-096 |
| R.M. Penín | Pb-022 | J.M.* Pérez Ruiz | PO-193 | A. Puertas | PO-024 | S. Redondo | CO-124, CO-126, PO-012, PO-013, PO-021 |
| A. Peña | CO-115 | G. Pérez Rus | PO-020, PO-030 | V. Puertas | PO-233, PO-245, PO-290 | E. Reganon | CO-052, CO-088, PO-373 |
| J. Peñalba Maqueda | PO-360 | M.A. Pérez Sáez | PO-238 | N. Puig | CO-095, PO-330 | C. Regidor | CO-035, PO-280 |
| J. Peñalver | Pb-093 | C. Pérez Sánchez | CO-090 | E. Puigdecenet | PO-172, PO-307, PO-320 | A. Reis Monteiro | PO-247 |
| M.J. Peñarrubia | PO-052, PO-142, PO-160, PO-177, PO-228, Pb-022 | J.A. Pérez Simón | CO-002, CO-008, CO-048, PO-050, PO-050, PO-077, PO-127, PO-337, PO-380 | A. Puiggros | PO-320 | L. Relvas | PO-003 |
| L. Perdiguier | CO-103, PO-201 | M.L. Pérez-Sirvent | CO-104, PO-070 | M.I. Pujana Zaldegi | PO-359, Pb-211 | A. Remacha | PO-299, PO-300, PO-364, Pb-200 |
| G. Perea | PO-261, PO-262 | L. Pérez Vaca | PO-323 | A. Pulgar Buendía | Pb-179 | M. Renedo | Pb-145 |
| M.M. Perea | PO-164 | G. Pérez Vázquez | PO-046, | A. Purroy | PO-097 | M.J. Requena | CO-005, CO-020, PO-160, PO-177 |
| I. Pereda Fernández | CO-041 | M.*E. Pérez Vila | PO-169 | M.P. Queipo de Llano | PO-115, PO-181, PO-191, PO-264, PO-305, Pb-050, Pb-069 | J.C. Reverter | PO-299, PO-300, PO-321, PO-334 |
| A. Pereda | PO-359, Pb-211 | B. Pérez Villardón | PO-193 | J.A. Queizán Hernández | PO-047 | | |
| A. Pereira | CO-079, PO-001, PO-306, Pb-141 | | | N. Quer | PO-242 | | |
| J. Pereira | PO-306, PO-392 | | | B. Querreda | PO-161, PO-162A | | |

| | | | | | | | |
|-------------------------|---|--------------------------|---|----------------------------|---|---------------------------|--|
| D. Rey | CO-102, PO-165, PO-170, PO-179, Pb-160 | J.D. Rodríguez Gambarte | PO-184, PO-216, Pb-187 | J. Rovira | CO-022, CO-080, CO-084 | C. Salvador Osuna | PO-101, PO-103, PO-120, PO-016, PO-093, |
| G. Reyes | PO-131, Pb-179 | J.A. Rodríguez García | Pb-203, PO-244 | M. Rovira | CO-007, CO-009 | | PO-104, PO-119, Pb-044, |
| J. Reyes | PO-202 | M.A. Rodríguez García | Pb-203, PO-244 | V. Rovira | Pb-140 | | Pb-063, Pb-078, Pb-106, |
| R. Riaza | CO-118 | A. Rodríguez González | PO-192 | M. Royg | PO-347, Pb-034 | | Pb-196, Pb-197, Pb-198 |
| M.L. Ribeiro | CO-034, CO-123, PO-001, PO-003, PO-035, PO-084, PO-109, PO-163, PO-166, PO-175, PO-295, PO-297, PO-306, Pb-112 | J.I. Rodríguez Gutiérrez | Pb-154 | A. Royuelo | PO-216, PO-219 | M.G. Salvatierra Calderón | PO-339 |
| J. Ribera | PO-171, PO-200, PO-315 | A. Rodríguez Huerta | PO-030, PO-092 | M. Rozman | CO-006, CO-079, CO-083 | I. Sampedro García | CO-041 |
| J.M. Ribera | CO-037, CO-047, CO-062, CO-064, CO-084, PO-056, PO-058, PO-059, PO-061, PO-171, PO-200, PO-208, PO-315, PO-336, PO-372, PO-379, PO-064, PO-157, PO-251, Pb-102, Pb-103, Pb-174, Pb-210 | M. Rodríguez López | PO-286 | A. Ruano | PO-162B | A. Sampol | CO-118 |
| J.M. Ricart | CO-026 | G. Rodríguez Macías | CO-067, PO-151, PO-155, PO-226 | J. Ruano | Pb-058, Pb-125 | E. San José Enériz | CO-047 |
| C. Richard | PO-046, PO-053, PO-055, PO-147, PO-213, PO-128 | O. Rodríguez Maroto | PO-360 | M. Ruano | PO-111 | J.F. San Miguel | CO-002, CO-004, CO-008, CO-046, CO-048, CO-070, CO-071, CO-074, CO-075, CO-076, CO-077, CO-078, CO-091, CO-095, CO-119, PO-050, PO-077, PO-125, PO-127, PO-130, PO-237, PO-248, PO-249, PO-255, PO-330, Pb-088 |
| C. Ricós | PO-291 | F.J. Rodríguez Martorell | PO-095, PO-089 | C. Rubio | Pb-077 | L. San Miguel | PO-372, PO-379 |
| J. Rifón | CO-047, PO-054, PO-210 | A. Rodríguez Murcia | PO-348 | D. Rubio | PO-119, Pb-100, Pb-113, Pb-132 | L. San Segundo | CO-076, PO-249 |
| R. Rincón | Pb-011, Pb-076 | S. Rodríguez Nebreda | PO-045 | R. Rubio | CO-112 | B. Sánchez | CO-021 |
| L.Á. Rioja Sanz | PO-350, PO-358 | P. Rodríguez Otero | CO-047 | V. Rubio | PO-060, PO-355, Pb-028, Pb-047, Pb-090 | A. Sánchez | PO-009, Pb-030, Pb-187 |
| E. Ríos | PO-098, PO-182, Pb-085, Pb-133, Pb-152, Pb-165 | J.C. Rodríguez Rey | CO-043, PO-303 | R. Rubio Escuin | PO-371 | B. Sánchez | PO-208, PO-228, PO-283, PO-285 |
| M.A. Ríos | PO-015, Pb-030 | M. Rodríguez Rivera | CO-043 | D. Rubio Félix | PO-014, PO-016, PO-093, PO-101, PO-103, PO-104, PO-120, PO-353, PO-356, PO-371, PO-374, Pb-078, Pb-106, Pb-180, Pb-196, Pb-197, Pb-198 | C. Sánchez | PO-227, PO-314, PO-318, PO-328, Pb-108 |
| P. Ríos | Pb-030 | M. Rodríguez Ruiz | PO-071, PO-076 | A. Ruiz | Pb-010 | F. Sánchez | PO-186 |
| R. Ríos | Pb-209, PO-148, PO-152 | M.J. Rodríguez Salazar | PO-281, PO-285, Pb-073, Pb-123, Pb-181, Pb-182 | A. Ruiz | PO-027 | G. Sánchez | CO-045, PO-115, PO-191, PO-252, PO-257, PO-310, PO-361, PO-365, Pb-071 |
| E. Riquelme | PO-386 | C. Rodríguez Serrano | CO-002, CO-008, CO-048, PO-050 | J.M. Ruiz | Pb-019 | I. Sánchez | PO-060, PO-107, PO-355, Pb-028, Pb-047, Pb-184 |
| L.L. Riso | PO-015 | Á. Rodríguez Trillo | PO-044 | M. Ruiz | PO-336, Pb-103 | J. Sánchez | CO-092 |
| M. Riu | PO-377 | R. Rodríguez Veiga | Pb-025 | N. Ruiz | Pb-187 | J. Sánchez | PO-062, PO-063, PO-145, PO-231, PO-313 |
| M.I. Rivas | PO-339 | A. Rodríguez Villa | CO-012, PO-345 | P. Ruiz | Pb-187 | J. Sánchez | Pb-146, Pb-153, Pb-158, Pb-159 |
| A.B. Rivera | Pb-209 | I. Roig | PO-217, PO-261 | M. Ruiz Gordillo | Pb-142, Pb-143 | J.M. Sánchez | Pb-164 |
| J. Rivera | CO-049, CO-053, CO-060, PO-174, PO-190, Pb-168 | M. Roig | CO-061, CO-117, PO-070, PO-131, PO-248, Pb-121, Pb-122 | N. Ruiz Lafuente | PO-309 | M. Sánchez | PO-382 |
| S. Rives | CO-065, CO-066, Pb-010, Pb-201, Pb-204 | R. Rojas | CO-011, CO-069, PO-062, PO-063, PO-345 | C. Ruiz Nuño | PO-168, PO-323 | M.S. Sánchez | PO-318, PO-328, PO-329 |
| D. Robles | PO-275, Pb-150 | E. Roldán | PO-312 | M. Ruiz Zamorano | Pb-163, Pb-169 | R. Sánchez | PO-052 |
| L. Robles | PO-386 | V. Roldán | CO-013, CO-017, CO-018, CO-036, CO-049 | F. Ruiz Cabello | CO-099 | R.G. ^a Sánchez | PO-115 |
| V. Robles | PO-240, PO-045, Pb-020, Pb-062, Pb-079 | M. Román | CO-053, CO-085, CO-090, PO-124, PO-275, PO-289, PO-304, PO-308, Pb-131, Pb-150, | P. Ruiz Giménez | CO-057 | S. Sánchez | PO-080, PO-082, PO-091, PO-112, PO-116, PO-282 |
| M. Roca | Pb-037, Pb-177 | V. Romagosa | PO-167, PO-206, PO-209, PO-220, Pb-098 | M.C. Ruiz Marcellan | PO-203 | L. Sánchez Abarca | CO-002, CO-008, CO-048, CO-070, CO-071, CO-076, PO-050, PO-337 |
| A. Rocafin | CO-086 | J. Román | CO-011, PO-062, PO-149 | N. Ruiz Xivillé | PO-200 | J.J. Sánchez Blanco | PO-348 |
| J. Roda | PO-175 | A. Román Barbero | PO-246, Pb-116 | I. Rusanova | PO-024 | J. Sánchez de Toledo | CO-063, Pb-051 |
| E. Rodrigo | PO-339 | J. Román Gómez | CO-047, CO-069 | M.C. Sá Miranda | PO-375 | J. Sánchez del Real | CO-095 |
| P. Rodrigues | PO-332 | M. Romera | CO-116, PO-073 | S. Saavedra | PO-070, Pb-025 | S. Sánchez Fernández | PO-238 |
| S. Rodrigues | CO-034, PO-297 | A. Romero | PO-152 | V. Saavedra | PO-009 | J. Sánchez García | CO-003 |
| W. Rodrigues | Pb-206 | E. Romero | PO-067 | M.A. Saenz | PO-112 | B. Sánchez González | PO-211, PO-215 |
| A. Rodríguez | PO-063, PO-074, PO-316, PO-364 | M. Romero | CO-118, PO-070 | C. Sáez | PO-198 | M.V. Sánchez Ibáñez | PO-069 |
| C. Rodríguez | CO-032, CO-033, CO-118, CO-121, PO-090, PO-154, Pb-091 | M.J. Romero | PO-266 | L. Sáez | PO-101 | I. Sánchez Lite | PO-204 |
| E. Rodríguez | PO-327 | M.S. Romero | PO-100, Pb-119 | M. Sáez | Pb-164 | G. Sánchez Moreno | PO-335 |
| G. Rodríguez | CO-011, CO-069, PO-062 | M.*M. Romero | PO-146 | R. Sáez Crespo | CO-041 | J. Sánchez Ramírez | Pb-176 |
| I. Rodríguez | CO-037, CO-099, CO-122, PO-059, PO-200 | R. Romero | PO-355 | I. Sáez de Castillo Sedano | PO-359 | J.M. Sánchez Ramírez | PO-155 |
| J.A. Rodríguez | CO-059, PO-097 | M. Romero Fernández | PO-302 | M. Sagüés | CO-037, PO-056, PO-061, PO-200, PO-336, Pb-102, Pb-103 | M. Sánchez Ramírez | PO-121, PO-194, PO-349 |
| J.D. Rodríguez | PO-312 | M.M. Romero González | PO-267 | E. Sainz | CO-090 | M. Sánchez Rey | Pb-056 |
| J.N. Rodríguez | CO-073, PO-025, PO-164, PO-197 | M.*J. Romero Orcajada | CO-105 | F. Sala | PO-022, PO-201 | C. Sánchez Rodríguez | PO-348 |
| M. Rodríguez | PO-282 | C. Romo | CO-091 | O. Salamero | Pb-191, Pb-199 | V. Sánchez Rodríguez | PO-125, PO-130 |
| M.*A. Rodríguez | PO-318, PO-329 | I. Romón Alonso | PO-128, PO-214 | A. Salar | CO-024, CO-084, PO-211, PO-215, PO-222, PO-307, PO-377, | J.M. Sánchez Torres | PO-391 |
| P. Rodríguez | CO-122 | F. Roncalés | CO-014, PO-200 | Pb-104 | | M.E. Sánchez Valle | Pb-200 |
| R. Rodríguez | Pb-186 | J.M. Roncero | PO-242 | A. Salas | PO-291 | J.J. Sánchez-Blanco | PO-229 |
| S. Rodríguez | CO-022, CO-080 | S. Roncón | Pb-024 | C. Salas | Pb-032 | J. Sánchez-Castro | Pb-129 |
| M. Rodríguez Aliberas | PO-167, PO-209 | P. Roperó | CO-121, CO-124, CO-126, PO-008, PO-012, PO-018, PO-019, PO-021, PO-022, PO-023 | J. Salazar | CO-066 | A. Sánchez-Crespo | PO-235, PO-256 |
| M.*T. Rodríguez Ares | Pb-099 | A. Rosell | PO-115, PO-181, PO-191, PO-264, PO-305, Pb-050, Pb-069, Pb-071 | R. Saldaña | PO-060, Pb-047, Pb-090 | J. Sánchez-de-Toledo | PO-029 |
| S. Rodríguez de Córdoba | CO-089 | L. Rosiñol | CO-007, PO-239 | M. Salgado | CO-123 | | |
| A. Rodríguez de la Rúa | CO-111, PO-339 | E. Rosselló Palmer | PO-123 | E. Salido | PO-307, Pb-101 | | |
| A. Rodríguez Fernández | PO-202, Pb-067 | M. Rotival | CO-089 | M. Salido | CO-043, PO-307, PO-320 | | |
| | | | | E. Salido-Fiérrez | PO-117 | | |
| | | | | G.A. Salles | CO-019 | | |
| | | | | D.P. Salmerón | PO-159 | | |
| | | | | J.B. Salom | CO-057 | | |
| | | | | R. Salvado | CO-034, CO-123, PO-035, PO-084, PO-109, PO-295, PO-297 | | |
| | | | | M. Salvador | PO-377 | | |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|---|--------------------|--|----------------------|--|---------------------------|---|
| J. Sánchez-García | CO-068, CO-106, PO-149 | T. Seara Sevivas | PO-109 | B. Soria | PO-119, PO-281, Pb-073, Pb-123, Pb-181, Pb-182 | M.C. Toledo Ruiz | Pb-200 |
| B. Sánchez-González | Pb-104, PO-222 | S. Sebastián Ruiz | PO-309 | J.M. Soria | CO-086, CO-087, CO-089 | T. Toll | Pb-010, Pb-201, Pb-204 |
| F.M. Sánchez-Guijo | CO-008, CO-070, CO-071, CO-091, PO-077, PO-125, PO-126, PO-127, PO-129, PO-130, Pb-021 | A. Sebrango | CO-035 | B. Soria Santabábara | PO-356, Pb-063, Pb-078, Pb-106, Pb-172 | A. Tolosa Muñoz | PO-352 |
| I. Sánchez-Guiu | CO-049, CO-053, CO-060 | C. Sedano | PO-032 | M. Soriano | PO-012 | J.F. Tomás | CO-077, PO-223, PO-225, Pb-048, Pb-092, Pb-093 |
| F. Sánchez-Madrid | PO-131 | M.C. Segoviano Lor | Pb-200 | C. Soto | PO-080, PO-082, PO-116, PO-238 | M. Tomás | Pb-004 |
| C. Sánchez-Morata | Pb-191, Pb-192, Pb-194, Pb-199 | S. Segura | CO-007 | I. Soto | CO-114, PO-032 | T. Tomasa | PO-379, Pb-210 |
| I. Sánchez-Ortega | PO-058, PO-064, PO-206, Pb-022 | A. Sempere | PO-070 | R. Soto | PO-327 | M. Tormo | CO-092, CO-094, CO-096, PO-150, PO-263 |
| J.M. Sánchez-Ramírez | PO-020 | L. Senent | CO-001, CO-061, PO-260 | I. Soto Ortega | PO-140 | A. Torre Sabariego | Pb-133 |
| M. Sánchez-Rey | PO-006 | M.*L. Senent | PO-070 | M.I.M. Sousa | PO-306 | M. Torrebadell | Pb-010 |
| E. Sánchez-Valle | PO-383 | A. Seoane | PO-222 | J.C. Souto | CO-086, CO-087, CO-089, PO-040 | J. Torre-Cisneros | CO-068 |
| B. Sánchez-Vega | CO-098, PO-190, Pb-145 | C. Seri | PO-013, PO-018 PO-019, PO-022 | C. Spencer | CO-123 | G. Torregrosa | CO-057 |
| J. Sánchez-Yagüe | PO-337 | C. Serra Gómez | PO-133 | J.L. Steegmann | PO-160, PO-161, PO-162, PO-177, PO-391 | J.M. Torregrosa | CO-013, CO-017, CO-036, CO-108, PO-124, Pb-084 |
| J. Sanchis | CO-043 | A. Serrano | PO-206 | T. Sternfeld | CO-062 | M. Torrent | CO-066 |
| A. Sancho | PO-336 | D. Serrano | CO-010, CO-067, CO-072, PO-049, PO-061, PO-155, PO-226 | C. Stoica | PO-281 | A. Torres | CO-069, CO-106, PO-062, PO-063, PO-145, PO-149 |
| J.M. Sancho | PO-058, PO-059, PO-061, PO-200, PO-208, PO-228, PO-251, PO-336, Pb-102, Pb-103, Pb-174, Pb-210 | J. Serrano | CO-003, CO-005, CO-068, CO-106, CO-118, PO-062, PO-063, PO-145, PO-149 | A. Suárez | PO-156, Pb-009, Pb-033, Pb-082, Pb-091 | E. Torres | CO-101 |
| M. Sancho | PO-201 | S. Serrano | CO-081, CO-101, PO-215, PO-222, PO-307, PO-320 | J. Suárez | PO-090 | F. Torres | PO-293 |
| R. Sancho-Tello de Carranza | PO-185 | J. Serrano-López | CO-003, CO-106, PO-149 | M.Á. Suárez Broto | PO-350, PO-358 | M. Torres | PO-093, PO-101, PO-103, PO-119, PO-120, Pb-078 |
| I. Sanjuán | CO-035, PO-280 | O. Servitje | Pb-022 | S. Suárez Ordóñez | Pb-097, Pb-099 | A. Torres Gómez | CO-003, PO-345 |
| P. Sanroma Mendizábal | CO-041 | X. Setoain | CO-022, CO-080 | D. Subira | PO-273 | M. Torres Gómez | PO-104 |
| E. Santafé | PO-200 | F. Sevil | PO-119 | E. Sucha | CO-044 | A. Torres-Gómez | CO-011, CO-068 |
| A. Santamaría | CO-014, PO-095, PO-187, CO-002, CO-091, CO-095, CO-099, PO-126 | J. Sevilla | PO-311 | A. Sureda | CO-021, CO-075, PO-057, PO-284, PO-313 | D. Torres-Moreno | PO-317 |
| C.M. Santamaría | PO-330 | R. Sevilla | Pb-154 | S. Tabares | CO-106, PO-062, PO-063, PO-149 | M. Tórtola | PO-203 |
| Í. Santamaría | PO-324 | T. Sevivas | CO-123, PO-035, PO-166 | C. Tacchi | Pb-166, Pb-170 | J. Tortosa | PO-102, PO-159 |
| G. Santana | CO-045, PO-154 | J.F. Seymour | CO-019 | P. Tacoronte | Pb-040 | J.I. Tortosa Cavero | Pb-014 |
| J. Santos | PO-362 | A.D. Shapiro | PO-028 | C. Talam | PO-037, PO-218, PO-376 | N. Tovar | CO-006, CO-007, PO-239 |
| M. Santero | PO-280 | C. Sierra | PO-014, PO-093, PO-101, PO-103, PO-119, PO-120, PO-353, Pb-100, Pb-113 | M. Talavera | Pb-157, Pb-160 | D.A. Tréguët | CO-087, CO-089 |
| J.L. Santiago | PO-381 | J. Sierra | PO-057, PO-284, Pb-135 | D. Tallón | CO-106, PO-063, PO-149 | C. Trigueros | PO-337 |
| C. Santonja | PO-282 | C. Sierra-Aísa | PO-016, PO-051, PO-104, PO-342, PO-350, PO-351, PO-356, PO-358, PO-367, Pb-044, Pb-063, Pb-196, Pb-106, Pb-078, Pb-172, Pb-180, Pb-197, Pb-198 | I. Tallón | Pb-146 | J. Trujillano Cabello | Pb-006 |
| A.B. Santos | PO-236, Pb-117, Pb-156 | J.R. Silva | PO-084 | J.D. Tallón | CO-011, CO-068, PO-062, PO-145 | M. Trujillo | Pb-030 |
| M. Santos | CO-071, PO-126, PO-129, PO-130 | C. Silva Pinto | PO-084 | I. Tallón-Ruiz | Pb-158, Pb-159 | P. Trujillo | PO-265, PO-268 |
| M.*T. Santos | CO-015, CO-016, CO-057, CO-058, CO-088, PO-111, PO-138 | A.T. Simoes | PO-295, PO-297, CO-034 | G. Tapia | Pb-103 | C. Truyolls Juan | PO-357 |
| S. Santos | CO-123 | E.M. Simón | Pb-171 | M. Tapia | CO-118, PO-162B, PO-390, Pb-058, Pb-091, Pb-125 | C. Tudela | Pb-083 |
| S.A. Santos | PO-295 | I. Simón | PO-098, PO-178, PO-182 | I. Tápias | PO-282 | V. Turcu | PO-270 |
| M. Santos M. | CO-070 | L. Simón | PO-296 | R. Tarrades | PO-377 | E. Tuset | PO-307 |
| G. Sanz | CO-092, CO-096, PO-070, PO-263, PO-267 | I. Simón Pilo | Pb-133, Pb-152 | F. Tassara | PO-182 | A. Ugarriza | CO-014, PO-037, PO-218, PO-376 |
| G.F. Sanz | CO-094, PO-260 | M. Sirvent | PO-004, PO-075, PO-078, PO-188, Pb-036 | D. Tássies | PO-334, PO-095, PO-299, PO-300 | I. Upegui | Pb-059, Pb-129, Pb-130 |
| J. Sanz | PO-070 | R.M. Sirvent | PO-233 | M. Tasso | CO-065, CO-066 | M.T. Uranga | PO-004 |
| M.A. Sanz | CO-005, CO-044, CO-061, PO-070, PO-260, CO-001, PO-287, Pb-140 | M.A. Sobas | PO-158, Pb-045, Pb-139 | M. Teixidó Amorós | PO-302 | M. Urbano Ramos | Pb-166, Pb-170 |
| M.A. Sanz Alonso | Pb-025 | J. Sobral | PO-090 | M. Tejera-Alhambra | PO-066 | A. Urbano-Ispizua | CO-007, PO-265, PO-268, CO-009, CO-079 |
| J. Sanz Caballer | Pb-025 | F. Sogorb | PO-027 | A. Tello | PO-190 | A. Uresandi | Pb-026, Pb-027, Pb-031 |
| G. Sanz Santillana | Pb-025 | A.G. Sola | PO-025 | A. Tello-Montoliu | CO-036 | N. Uresandi | PO-004, PO-075, PO-078, PO-188, PO-311, Pb-036 |
| C. Sanzo | CO-104, PO-307, PO-316 | C. Sola | PO-289 | J. Tena | PO-169, PO-211, Pb-104 | M.J. Uriz | PO-065, PO-164 |
| S. Sapia | PO-157, Pb-083 | R. Sola García | Pb-138 | C. Teno | PO-270 | R. Vaca | Pb-011, Pb-076 |
| C. Sarasqueta | PO-075, Pb-036 | R. Solana | CO-068 | M. Tenorio | PO-184, PO-216, PO-278 | M. Vacas | PO-299, PO-300 |
| M.*E. Sarasquette | CO-078, CO-095, PO-330 | R. Solana | CO-068 | A. Tenorio Abreu | Pb-181 | J.M. Vagace | Pb-011, Pb-076 |
| J.L. Sardina | PO-337 | F. Solano | CO-120 | M.*C. Tenorio Núñez | PO-038 | M. Vahi | PO-098, PO-182, Pb-165 |
| J. Sarrá | CO-064, PO-206 | F. Solano | CO-093 | M.*J. Terol | CO-074, CO-075, CO-078 | M. Vahí Sánchez de Medina | Pb-133, Pb-152 |
| S. Saumell | CO-118, PO-169, PO-215, PO-377, Pb-104 | F. Solé | CO-043, CO-104, PO-222, PO-271, PO-307, PO-320 | M.J. Terol | PO-332 | J. Val | Pb-156 |
| N. Saut | CO-087, CO-089 | M. Solé | PO-034 | B. Terry-Ollero | PO-006 | D. Valcárcel | PO-057, PO-283, PO-284, Pb-135 |
| J.M.* Sayagues | CO-103 | J.A. Soler | CO-019, PO-217, PO-261 | A. Teruel | PO-332 | M. Valdés | CO-036 |
| M. Schmidt-Hieber | CO-075 | S. Soler | Pb-058, Pb-125 | F. Teruel | Pb-175 | M.J. Valdés | PO-233, PO-386 |
| A. Schmitz | CO-075 | S. Solorzano | PO-223, PO-225, Pb-048, Pb-092 | R. Teruel | CO-028, CO-090, PO-099 | N. Valdez | PO-314 |
| | | N. Somolinos | PO-270 | F. Tévar | CO-040 | A. Valdivielso | PO-182 |
| | | A. Sopena Murillo | PO-302 | J. Thoden | CO-062 | A. Valencia | CO-001, CO-044, CO-061, PO-260 |
| | | | | I. Tirado | CO-050, PO-040 | S.L. Valencia Castillo | PO-047 |
| | | | | L. Tiret | CO-089 | A. Valera | CO-083 |
| | | | | J. Todolí | CO-026 | P. Valeria | CO-118 |
| | | | | | | A. Valiente | PO-333 |
| | | | | | | R. Vallansot | PO-037, PO-218, PO-376 |
| | | | | | | I. Vallcorba | Pb-147 |
| | | | | | | S. Valle | PO-100, PO-241, Pb-049, Pb-119, Pb-178 |

| | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| M. Valle Jiménez | Pb-166, Pb-170 | P. Vélez Tenza | PO-123 | M.ªC. Viguria | PO-228 | S. Vives | CO-037, PO-059, |
| C. Vallejo | CO-040, CO-118 | M.L. Velloso | Pb-165 | C. Vila | CO-110 | | PO-200, PO-251, PO-336, |
| J. Vallés | CO-015, CO-016, | A. Verdeguer | CO-012, CO-065 | V. Vila | CO-052, CO-088, PO-373 | | Pb-103, Pb-174, |
| | CO-057, CO-058, CO-088, | J. Verdú | Pb-167 | M.N. Vilanova | Pb-164 | | Pb-210 |
| | PO-111, PO-138 | A. Vicent | PO-037, PO-218, PO-376 | M.D. Vilariño López | PO-158, | E. Vizcarra | PO-116, PO-238 |
| T. Vallespi | CO-094, CO-104, | A.I. Vicente | PO-164 | | PO-224, Pb-045, | H.L. Vos | CO-025 |
| | PO-227, PO-314, | L. Vicente | CO-021 | | Pb-139, | D. Walias | Pb-032 |
| | Pb-108, Pb-192 | V. Vicente | CO-013, CO-017, | A. Vilas Zornoza | CO-047 | D. Walias Rivera | PO-128 |
| F. Vall-Llovera | CO-021, CO-062 | | CO-018, CO-028, CO-029, | M.T. Villaescusa | CO-119 | J.C. Wasmuth | CO-062 |
| C. Vallvé | PO-040, PO-187 | | CO-030, CO-036, CO-049, | | PO-077 | J. Waters | PO-028 |
| M. Valverde | CO-007 | | CO-053, CO-060, CO-085, | P. Villafuerte | PO-312, Pb-105 | P. Wild | CO-089 |
| J. van Lunzen | CO-062 | | CO-090, CO-098, CO-105, | L. Villageliu | PO-375 | T. Wolf | CO-062 |
| R. Vanegas | Pb-004 | | CO-108, CO-116, PO-073, | R. Villalba Montoro | PO-343 | J. Wong | PO-272, Pb-115 |
| S. Varea | PO-054, PO-122, | | PO-099, PO-108, PO-124, | L. Villalobos | PO-244 Pb-203 | C. Wyen | CO-062 |
| | PO-210 | | PO-159, PO-164, PO-174, | C. Villalón | Pb-157, Pb-160 | M. Xandri | PO-200 |
| M. Varela | Pb-023, Pb-029, Pb-095 | | PO-190, PO-229, PO-346, | L. Villalón | Pb-188 | L. Xerri | CO-019 |
| R. Varela | PO-061, PO-287 | | PO-348, PO-387, PO-388, | V. Villalonga | PO-186 | B. Xicoy | CO-021, CO-037, |
| E. Varela Ledo | Pb-097, Pb-099 | | Pb-084, Pb-168 | N. Villamor | CO-022, CO-079, | | CO-092, CO-096, PO-059, |
| M.L. Vargas | Pb-147 | M.ªA. Vicente Villa | Pb-204 | | CO-080, CO-083, CO-084 | | PO-171, PO-200, PO-251, |
| G. Varo | PO-290, Pb-077 | I. Vicuña | CO-035 | E. Villarón | CO-091 | | PO-315, PO-379, |
| G.M. Varo | PO-233, PO-245 | F. Vidal | CO-051, PO-319, | E.M.ª Villarón Ríos | PO-130 | | Pb-174, Pb-210 |
| A. Vayá | CO-026, CO-085 | | PO-322, PO-325 | J. Villarrubia | PO-312 | J. Yagüe | PO-239 |
| Á. Vaz | PO-391 | M.J. Vidal | CO-024, PO-004, | A. Villaverde Hueso | PO-383 | L. Yáñez | PO-147, PO-046, |
| L. Vázquez | CO-072, CO-119, | | PO-075, PO-078, | A. Villegas | CO-121, CO-124, | | PO-053, PO-055 |
| | PO-077, PO-255, Pb-021 | | PO-188, Pb-036 | | CO-126, PO-008, PO-012, | M. Yera Cobo | PO-121, PO-194, |
| J. Vázquez Álvarez | PO-286, | R. Vidal | CO-117, PO-131, | | PO-013, PO-018, PO-019, | | PO-349 |
| | PO-071, Pb-001, Pb-057 | | PO-161, PO-162A, PO-248, | | PO-021, PO-022, | A. Zabalza | PO-065 |
| M.ªC. Vela | CO-081, CO-043 | | PO-347, Pb-121, Pb-122 | | PO-023 | A. Zafra | PO-054, PO-065 |
| M.D. Vela Payán | Pb-007 | R. Vidal | PO-347 | C. Villena | PO-200 | C. Zamora | PO-026 |
| A. Velasco | CO-117, PO-131, | I.M. Vidales Mancha | PO-258, | M. Villena | Pb-171 | L. Zamora | PO-171, PO-200, |
| | PO-161, PO-162A, PO-248, | | PO-276, Pb-127 | L. Vinuesa | CO-124, CO-126, | | PO-315 |
| | PO-347, Pb-121, Pb-122 | A. Vidaller | Pb-188 | | PO-018, PO-019, PO-021, | J.M. Zapata | CO-082 |
| D. Velasco | PO-165, PO-170, | M.ªB. Vidriales | CO-004, | | PO-022, PO-023 | M.A. Zarco Gómez | Pb-006 |
| | PO-179, PO-216, PO-219, | | CO-046, CO-078, CO-074, | M. Vinuesa | PO-089 | T. Zeller | CO-089 |
| | PO-278, PO-312 | | CO-075, Pb-088 | T. Virgós | PO-281 | I. Zuazua | Pb-031 |
| J.L. Velasco | PO-312 | A. Viejo Llorente | PO-339 | J.L. Vivanco | CO-063, CO-066 | B. Zubiri | Pb-037 |
| L. Velázquez | CO-030 | C. Vigil Díaz | PO-210 | M. Vives | CO-066 | M. Zudaire | CO-073 |